

**UE 10 Epidémiologie**  
**Pr. Madalina Jacota**  
**Le 26/04/2017 de 15h30 à 17h30**  
**Ronéotypeur : Joachim Bitan**  
**Ronéoficheur : Romain Lariven**

**Cours 4- Etude de cohorte.**

*Le professeur Jacota n'a pas donné d'indication particulière sur les questions tombales, et n'a pas souhaité relire la ronéo. Elle a surtout lu ses diapos, donc il n'y a pas eu d'informations orales supplémentaires.*

## Sommaire

### **I°) Généralités sur l'étude de cohorte**

- A) La cohorte et l'étude de cohorte**
- B) Le risque**
- C) La classification des facteurs de risque**
  - 1) facteurs intrinsèques
  - 2) facteurs extrinsèques
- D) Histoire naturelle de la maladie.**
  - 1) Facteurs de risque
  - 2) Facteurs de pronostic
  - 3) Différence entre les facteurs de risque et de pronostic

### **II°) Fonctionnement de l'étude de cohorte**

- A) Limites éthiques/de faisabilité**
- B) Objectif de l'étude de cohorte**
- C) Méthodologie : validité**
  - 1) Sélection de la population
  - 2) Mesure
  - 3) Suivi
  - 4) Analyse

### **III°) Méthodologie : analyse étiologique.**

- A) Hypothèses.**
- B) Mesures d'association.**
- C) Analyse de survie.**

### **IV°) Exemples d'étude de cohorte.**

- A) Early developmental stages of psychopathology (EPDS) Study**
- B) Autre exemple : Diabète et risque de développer la maladie d'Alzheimer.**

### **V°) Avantages et inconvénients des enquêtes de cohorte.**

- A°) Avantages**
- B°) Inconvénients**
- C°) Différence entre les études de cohorte et celles de cas-témoins.**

# I° Généralités sur l'étude de cohorte

## A) La cohorte et l'étude de cohorte.

- Une cohorte est un groupe de sujets sélectionnés suivis dans le temps
- Une étude de cohorte (exposé-non exposé) consiste à comparer la fréquence de la maladie dans des groupes définis en fonction de leur exposition à un facteur présumé causal pour cette pathologie

### Exemple Cohortes de Framingham :

Étude de cohorte la plus importante : Framingham Heart Study

- Objectifs
  - Descriptif : étude de la prévalence (nombre de cas) et de l'incidence (nombre de nouveaux cas) de maladies cardiovasculaires
  - Analytique : rechercher des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire
- Méthodologie
  - Échantillon de sujets vivant dans la ville de Framingham (Massachusetts)
  - Inclusion 1948 – 1952
  - 5 209 patients de 28-62 ans
  - Évaluation tous les 2 ans
  - Pathologies évaluées : pathologies coronaires, accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle, atteinte vasculaire périphérique, insuffisance cardiaque congestive
- Choix de la ville non pas en raison d'expositions particulières mais parce qu'on pouvait suivre les malades durant plusieurs années
  - Population stable
  - Hôpital unique utilisé par la majorité de la population
  - Liste de population mise à jour
- 2ème cohorte : Framingham Heart Study Offspring
  - Inclusion 1971
  - Nouvelle génération
  - 5124 personnes de 5-70 ans
  - Évaluation tous les 4-6 ans

### Cohorte ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) :

Objectif général : de suivre environ 18000 enfants de la naissance à l'âge adulte afin de mieux comprendre comment leur environnement affecte, de la période intra-utérine à l'adolescence, leur développement, leur santé, leur socialisation et leur parcours scolaire.

#### Recrutement

- 2011 : 4 vagues saisonnières
- 344 maternités / 544
- France métropolitaine
- Grossesses uniques ou gémellaires
- Exclusion des prématurés < 33 SA

Suivi Prévu jusqu'au 20 ans de l'enfant

- Questionnaires parents
- Dossiers médicaux
- Examens cliniques
- Biologie

## B) Le risque

•Le risque est la probabilité qu'un groupe de personnes exposés à certains facteurs développent par la suite une maladie donnée. On cherche à identifier les facteurs de risque et ainsi faire une estimation du risque

## C) La classification des facteurs de risque

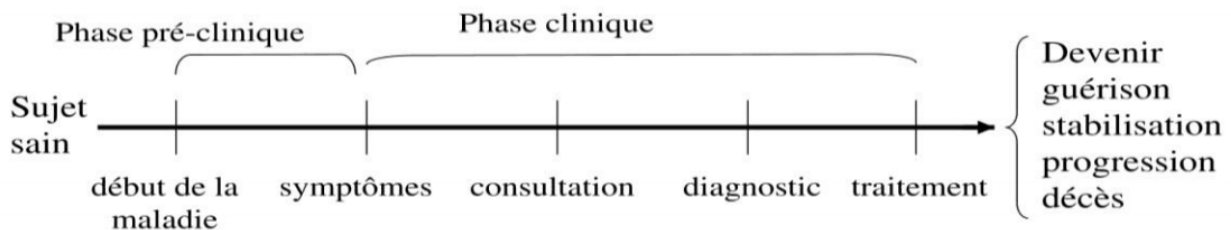
### Facteurs intrinsèques

- Caractéristiques démographiques (âge, sexe...)
- Caractéristiques génétiques

### Facteurs extrinsèques

- Comportement individuel : Mode de vie (alimentation, activité physique, usage de drogues)
- Environnement :
  - Composante sociale (appartenance à un groupe en difficulté sociale)
  - Composante physique (radiation, température, bruit..)
  - Composante chimique (qualité de l'air, eau...)
  - Composante biologique (contamination de l'air, eau par des micro-organismes plus ou moins pathogènes)

## D) Histoire naturelle de la maladie



### 1) Facteur de risque

- C'est Le risque de présenter une maladie par un sujet non malade
- Caractéristiques de sujets sains associées au développement de la maladie.

Les facteurs de risque de la maladie sont les déterminants associés à une **augmentation du risque** de devenir malade : **causalité**

- Facteurs génétiques
- Facteurs comportementaux (tabac, sédentarité)
- Facteurs environnementaux (qualité de l'air, qualité de l'eau, exposition à l'amiante, agents infectieux, précarité)

On cherche à identifier les facteurs de risque

La reconnaissance du facteur de risque peut être difficile

- Période de latence longue
  - Délai entre l'exposition et la survenue de la maladie. Ex: cancer de la thyroïde après une radiothérapie pour une amygdalite dans l'enfance
- Exposition fréquente. Ex: Tabac, difficulté de recrutement de non exposés
- Maladie rare
  - Sarcoïdose et caractéristiques démographiques (âge, sexe...)
- Risque faible
  - Exemple cancer du sein et contraception orale

Intérêt des Facteurs de risque : ils renseignent sur la **Prévention primaire** : la prévention primaire comprend tous les actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population, donc à réduire le risque d'apparition de cas nouveaux.

## 2) Facteur de pronostic

- C'est le risque lié à l'évolution de l'état de santé une fois la maladie déclarée
- Caractéristiques de sujets malades associées à l'évolution de la maladie.

- Il est basé sur des critères pertinents pour le diagnostic, permettant d'évaluer l'étude.
- Le devenir des sujets en fonction des événements cliniques (décès ou survie, rechute, métastases...) et en fonction des mesures liées à la qualité de vie ou à l'état fonctionnel (sédation des douleurs, par exemple)
- La mesure du devenir : elle se fait grâce au taux P (le nombre d'événements sur 100 ou sur 1000). On mesure ainsi plusieurs taux : le taux de survie à 5ans, le taux de mortalité par pathologie, le taux de réponse, de rémission et de rechute à 10ans.

- Les facteurs pronostiques peuvent être :
  - démographiques (âge, sexe, ...)
  - spécifiques de la maladie (stade tumoral, ...)
  - liés aux comorbidités (immunodépression, alcool-tabagisme, ...)

•Ils n'ont pas nécessairement de lien de causalité avec le devenir des patients mais peuvent lui être fortement associés, suffisamment pour en **prédire** l'évolution.

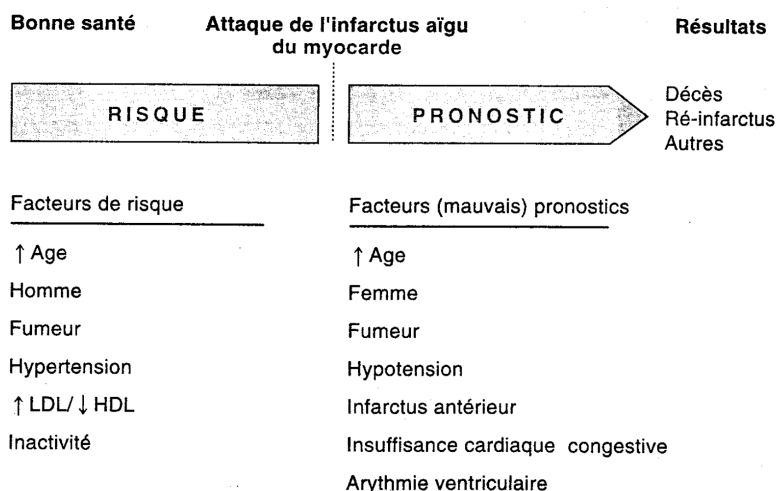
### Intérêt des Facteurs pronostics :

–**Prévention secondaire** : «tous les actes destinés à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population, donc à réduire la durée d'évolution de la maladie».

Elle prend en compte le dépistage précoce et le traitement des premières atteintes.

- Connaitre l'histoire naturelle de la maladie
- Prédire l'évolution de la maladie
- Informé patient/famille/correspondant etc...
- Adapter le traitement à la gravité de la maladie
- Orienter les examens complémentaires
- Planification d'essais thérapeutiques (stratification, critères d'inclusion)

## 3) Différence entre les facteurs de risque et de pronostic



### Exemple de l'infarctus du myocarde

Dans plusieurs pathologies, certains facteurs peuvent être à la fois des facteurs de risque et des facteurs de pronostic ; ou bien ils peuvent s'opposer complètement. Par exemple, dans l'infarctus du myocarde, l'âge est un facteur de risque ET un facteur de mauvais pronostic ; tandis que le sexe masculin est un facteur de risque mais c'est le sexe féminin qui est un facteur de mauvais pronostic.

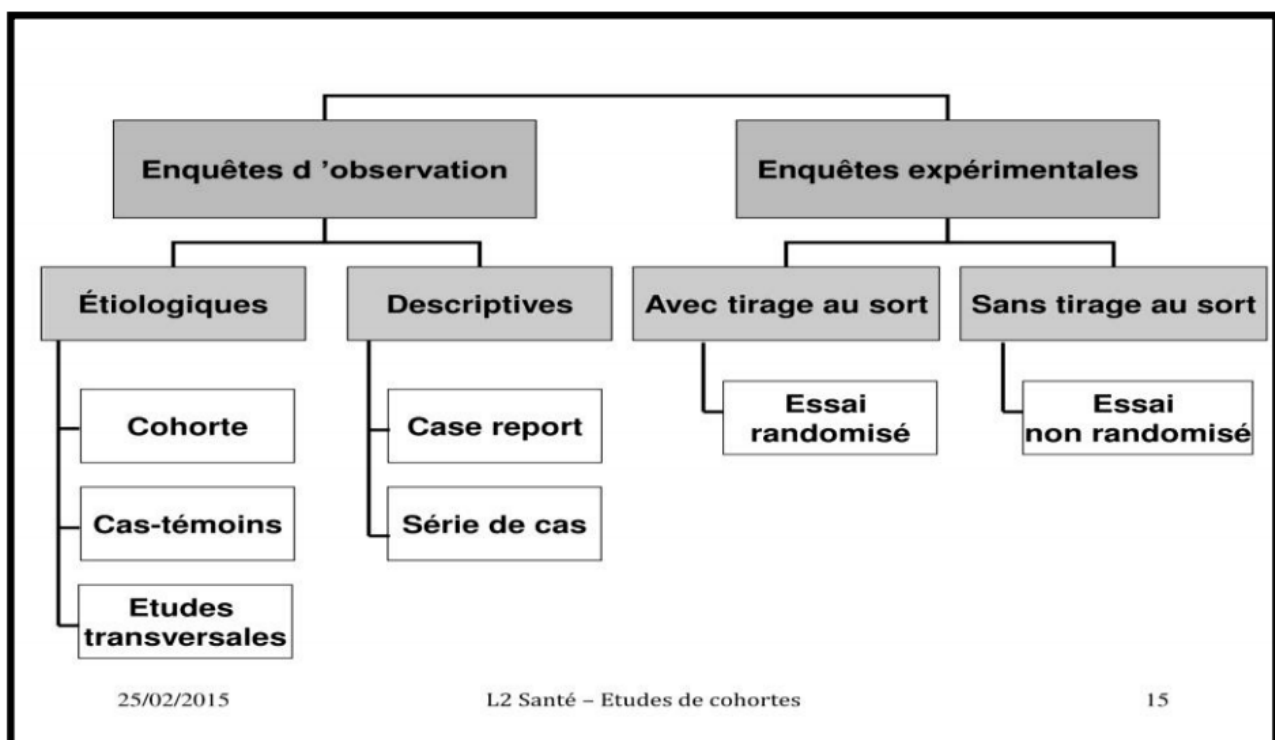
## II°) Fonctionnement de l'étude de cohorte

### A) Limites éthiques/de faisabilité

- Il est généralement non éthique ou impossible de randomiser les facteurs de risque ou les facteurs pronostiques dans des études interventionnelles :
  - Non éthique d'imposer une exposition FDR connu/forte suspicion (tabac, certaines expositions professionnelles)
  - Non éthique d'interdire un facteur connu comme protecteur (ou forte présomption)
  - Impossible pour facteurs intrinsèques
  - Possible et éthique de randomiser pour nouvelles interventions à visée protectrices (nouvelles campagnes de promotion de la santé, nouvelles mesures de protection contre des expositions professionnelles)
- Le plan expérimental le mieux adapté pour identifier des facteurs pronostiques est L'ETUDE DE COHORTE

### B) Objectif de l'étude de cohorte

- Évaluation du risque ou du pronostic lié à une exposition
- Décrire la fréquence d'une maladie (incidence)
- Exemples
  - Le tabagisme est-il un facteur de risque de cancer du poumon? FDR
  - La consommation de cannabis est-elle un facteur de risque de troubles psychiatriques? FDR
  - La migraine est-elle un facteur de risque d'événement cardiovasculaire? FDR



On peut voir sur ce schéma les différentes études que l'on peut faire en fonction des objectifs de recherches

- Les études de cohorte sont prospectives, c'est-à-dire qu'elles sont orientées vers l'avenir et anticipent le développement de la maladie.
- Par opposition, les études cas-témoins sont orientées vers le passé et elles étudient l'exposition à la maladie ;
- Les études transversales étudient quant à elles, la maladie et l'exposition mais au présent.

## **C) Méthodologie : validité**

- 1) Sélection de la population
- 2) Évaluation de l'exposition (facteur de risque ou facteur pronostic) et de la maladie (critère de jugement)
- 3) Qualité du suivi (perdu de vue)
- 4) Prise en compte des facteurs de confusion

1. Selection population
2. Mesure du Facteur(s) de risque  
Suivi
3. Evt : évaluation du critère de jugement
4. Analyse association E-M

### **Biais Définition**

- Un biais est une erreur systématique lors de la planification ou de la mise en oeuvre de l'enquête dont la conséquence est une estimation erronée de la mesure de l'association entre exposition et événement
- Un biais est un processus qui tend à produire des résultats s'écartant systématiquement des vrais valeurs dans la population
  - peut faire apparaître des associations qui en fait n'existent pas
  - peut masquer des associations qui existent réellement
- Biais différent des fluctuations aléatoires d'échantillonnage qui représentent seulement un défaut de précision de l'estimation

## **1) Sélection de la population**

### **a) Sélection : Représentativité**

- L'échantillon sélectionné doit être représentatif de la population d'intérêt
- Méthodes de sélection de l'échantillon
  - Recrutement
    - Méthode de recrutement (en consultation, à l'hôpital), et méthode d'échantillonnage
    - Méthode utilisée pour identifier les sujets exposés et les sujets non exposés
    - Période de recrutement
    - Lieu du recrutement (centres, localisation géographique)
  - Critères d'éligibilité (critères d'inclusion et de non inclusion)
- Critères d'inclusion (lieu de naissance, date de naissance, âge, sexe, situation de famille, gravité, traitement, types,...)
- Critères de non inclusion (refus, difficultés à s'exprimer ou comprendre...)
  - Description de la population au début de l'étude
  - Taux de participation

### **b) Méthodologie Sélection de la population exposée**

- Définition précise de la notion d'exposition
  - Expositions courantes (ex : tabac) peuvent être retrouvées dans de nombreuses populations
  - Expositions rares relatives à une profession particulière ou à des facteurs environnementaux dans des lieux géographiques particuliers
    - Ouvriers de certaines professions
    - Malades ayant subi un traitement médical particulier (ex : radiothérapie pour la spondylarthrite ankylosante)

### **c) Méthodologie Sélection de la population non exposée**

- Forte similitude avec le groupe exposé sur les caractéristiques ayant un lien avec le problème de santé étudié (âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, ...)
- Absence d'exposition au facteur (ou objectivement plus faible)

### **Référence interne**

- On utilise un groupe de comparaison issu de cette population.

### **Référence externe**

- Pour les études de cohorte comportant un groupe soumis à une exposition spéciale (professionnelle ou environnementale) il est souvent impossible de trouver une fraction de la population pouvant être considérée comme non exposée.
- Groupe de témoins extérieurs
- Comparaison par exemple à la population générale nécessite :
  - Que les données soient disponibles (mortalité,...)
  - Que seule une faible partie de la population générale soit exposée au FDR étudié, parfois appariement nécessaire (tabac, alcool,...)
  - Éventuellement prendre plusieurs groupes de référence

### Exemples

- Sélection de 2 populations distinctes pour cohorte exposée et non exposée
  - Ouvriers exposés à l'amiante et travailleurs dans le coton non exposés à l'amiante
- Une population
  - Géographique : une ville
  - Hospitalière : enfants nés grands prématurés
- Choix fréquent de groupes d'après la facilité qu'ils offrent au recueil de l'information
  - Médecins, infirmières, enseignants / Travailleurs de toutes professions / Étudiants / Résidents de certaines communautés
  - Avantage logistique pour le chercheur
- Ex: disponibilité d'adresses (mises à jour)

### **d) Biais de sélection**

- la sélection des exposés et non exposés dépend de la probabilité de survenue de la maladie.
  - La fréquence de la maladie chez les non exposés est différente de la fréquence de la maladie dans la population cible
  - Étude sur le risque d'infarctus du myocarde
- exposition = tabac
- Exposés et non exposés ne sont pas recrutés dans la même tranche d'âge
- Comorbidités, susceptibilité génétique, traitement premier...
  - Healthy worker effect
- Ouvriers avec signes respiratoires transférés dans les bureaux (travailleurs en meilleure santé dans atelier avec risques)

### **Résumé**

#### Les populations

- doivent être représentatives de la population d'intérêt
- doivent être homogènes au regard du pronostic pour l'étude des facteurs pronostiques
- Stade d'évolution de la maladie
- Facteurs de comorbidité

Si un biais de sélection est suspecté, il existe des méthodes de correction (stratification, ajustement...)

## **2) Mesure**

### **a) Exposition**

- Définition du facteur pronostique ou du facteur de risque
  - Exposition clairement définie
  - Dose
  - Durée d'exposition
  - Simple
  - La plus objective possible
- Méthode d'évaluation
  - Méthode d'évaluation valide reproductible
  - Évaluer la qualité des sources de données utilisées pour juger de l'exposition ou non des participants
  - Mode de recueil (patient, professionnel, interrogatoire, dosage etc...)
  - Standardisation de l'évaluation du facteur pronostique ou FDR
  - Évaluation similaire pour tous les sujets



## b) Maladie

- Choix du critère de jugement
  - Pertinence clinique
  - Fiable et reproductible
  - Objectivité (décès)
  - Mesure identique chez les exposés et non exposés +++
- Évaluation du critère de jugement
  - Prospective
  - Standardisée
  - Si possible en insu de l'exposition (au facteur de risque ou facteur pronostic)
- Importance dépend du niveau de subjectivité du critère

## c) Biais de classement

- Erreur systématique de mesure de l'exposition ou de la maladie.
  - Erreur de classement en « exposés / non exposés »
  - Définition imprécise du facteur pronostique ou de la pathologie (tabagisme vs durée de tabagisme)
- Sources d'informations (ou mode de recueil)
  - Entretien (tabac, alcool chez femme enceinte sous déclaration)
  - observation clinique (tension artérielle, poids,...)
  - mesures biologiques (cholestérolémie,...)
  - mesures collectives (pollution,...)
- Evaluer les conditions de mesure et/ou la qualité des données +++

### Biais d'information (ou classement) différentiel

- Informations concernant la maladie sont recueillies ou mesurées de façon différente entre les exposés et les non exposés
- Peut survenir si les patients d'un groupe ont plus de chances d'avoir une détection de l'événement d'intérêt que les autres.
- Suivi plus attentif des patients exposés

Ce type de biais peut être **minimisé** de trois façons :

- Recueil des données en aveugle du groupe du patient (exposé ou non exposé) +++
- Mode de recueil des événements systématique dans tous les groupes (un examen médical à un temps donné)
- Critères très bien définis pour la détection de l'événement

## 3) Suivi

### a) Qualité du suivi : perdus de vue biais d'attrition

- Sujets absents aux visites de suivi : Perdus de vue (pdv)
  - Estimation de l'association biaisée, si la fréquence des « perdus de vue » est importante et si elle dépend de l'exposition ou de la maladie
- Pdv ont généralement un pronostic différent (moins bon ou meilleur)
  - Ex suivi de prématurés/à terme perdus de vue, plus d'enfants handicapés
- Taux de pdv +/- responsable d'un biais
  - Comparer le taux d'événement dans la cohorte
  - Au taux d'événement chez les perdus de vue

- Ils sont la principale source de biais des études de cohortes mais sont quasi inévitables en cas de long suivi. On doit donc mettre en place plusieurs stratégies pour les réduire au maximum :  
\_ Avant l'étude : il faut prévoir les modalités de suivi  
\_ Après : On doit décrire la fréquence, les raisons et les caractéristiques des perdus de vue.

\_ On peut aussi éventuellement calculer l'association exposition-maladie en prenant les situations les plus extrêmes d'exposition et de maladie : soit tous les perdus de vue sont tombés malades (hypothèse 1) soit aucun n'a développé la maladie (hypothèse 2).

- Cependant, si les perdus de vue d'un groupe ont les mêmes caractéristiques que les perdus de vue des autres groupes, il n'y a pas de biais, que le nombre d'exclusions soit grand ou non et équilibré entre les groupes ou non.

Exemple : perdus de vue Long-term outcomes of morbidly obese patients treated with gastrostomy. Thompson KS et al. J Gen InternMed 1986;1:85-99.

Cohorte de 123 patients obèses suivis 19 à 47 mois après la chirurgie

Succès : perte de plus de 30% de l'excès de poids

103 patients (84%) évalués donc 20 perdus de vue

Taux de succès 60/103 évalués = 58%

Analyse pire cas (tous les perdus de vue ont un échec) / meilleur cas (tous les perdus de vue ont un succès)

Nombre de succès Taux de succès

Meilleur cas  $60 + 20 = 80$   $80 / 123 = 65 \%$

Pire cas  $60 / 123 = 49 \%$

## b) Qualité du suivi : biais de migration

- Peut survenir quand les premiers patients d'un groupe quittent leur groupe initial, en sortant de l'étude (perdus de vue) ou en migrant vers un autre groupe (contaminations)
- En pratique il y a toujours des perdus de vue mais si les perdus de vue d'un groupe ont les mêmes caractéristiques que les perdus de vue des autres groupes, il n'y a pas de biais. Ceci est valable que le nombre de pdv soit grand ou pas, et équilibré entre les groupes ou pas
- Les raisons (décès, guérison, effets secondaires du traitement...) sont souvent liées au pronostic. Les groupes d'une cohorte qui étaient comparables au début de l'étude le seront moins au fur et à mesure que le temps passe

## 4) Analyse

### Facteurs de confusion

Un facteur de confusion est:

–associé à l'exposition mais n'en est pas la conséquence

–associé à la maladie indépendamment de l'exposition

### Prise en compte des facteurs de confusion

- Identification des facteurs de confusion potentiels
- Définition des facteurs de confusion
- Méthode de mesure des facteurs de confusion
  - Valide
  - Reproductible
  - Identique chez tous les patients : exemple : étude café- cancer pulmonaire
- Avant le début de l'étude
  - Restriction lors de la sélection des patients (ex : que des non fumeurs dans l'étude)
- Après le début de l'étude
  - Stratification ou analyse en sous groupes
- Association café x cancer du poumon chez ceux qui fument et chez ceux qui ne fument pas
  - Ajustement dans une analyse multivariée (ajusté sur tabac et autres facteurs de risque)

**Analyse**

**Prise en compte des facteurs de confusion**

Exemple  
Complications chirurgicales parmi 1600 patients opérés

Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	200	600	200/800 25%	2	1.6-2.5
Autres chirurgiens	100	700	100/800 12.5%		

Chirurgien A plus de complications opératoires que les autres chirurgiens : 25% vs 12,5%

Facteur de confusion possible = utilisation de la technique X

25/02/2015                      L2 Santé - Etudes de cohortes                      37

Si on regarde cet exemple, on peut penser à première vue que le chirurgien A est un facteur de risque de complications ; puisque le risque relatif est de 2% par rapport aux autres chirurgiens.

Pour vérifier cela, on se demande si la technique x utilisée par le chirurgien A ne serait pas un facteur confondant.

**Analyse**

**Prise en compte des facteurs de confusion**

Analyse stratifiée = analyse en sous groupe  
Chez les patients opérés avec la technique X

Technique X Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	170	230	170/400 42.5%	1.02	0.8 -1.3
Autres chirurgiens	50	70	50/120 41.7%		

Chez les patients opérés avec d'autres techniques opératoires

Autres techniques Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	30	370	30/400 7.5%	1.02	0.7 -1.6
Autres chirurgiens	50	630	50/680 7.4%		

25/02/2015                      L2 Santé - Etudes de cohortes                      38

On utilise alors l'analyse stratifiée. On va donc constituer des sous-groupes : deux utilisant la technique X (un avec le chirurgien A et l'autre avec d'autres chirurgiens) et deux autres sous-groupes qui utilisent d'autres techniques que la X. (toujours un groupe avec le chirurgien A et un autre avec un chirurgien différent). On s'aperçoit alors que le risque relatif est le même. Ainsi ce n'est pas le chirurgien A qui est un facteur de complications mais la technique X.

### Ajustement

Analyse multivariée (plusieurs facteurs)

- Régression logistique, modèle de Cox

- Les résultats de la régression logistique fournissent pour chaque facteur étudié une estimation du risque (sous la forme d'un OR et d'un intervalle de confiance)

- Lorsque ce risque est significativement différent de 1, on peut affirmer que le facteur étudié est un facteur de risque indépendamment des autres facteurs

## III° Méthodologie : analyse étiologique

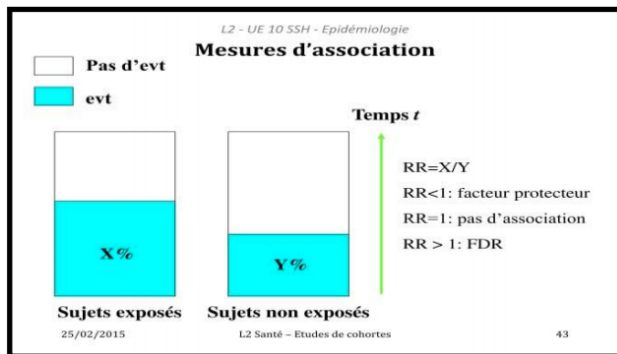
### A) Hypothèses

Cette partie reprend des notions de biostatistiques vues en p1.

- On définit l'hypothèse nulle :  $H_0 : R_0 = R_1$  : Le risque de tomber malade est le même chez les exposés et chez les non exposés.

- et l'hypothèse alternative :  $H_1 : R_0$  différent de  $R_1$  : Le risque de tomber malade est différent chez les exposés et chez les non exposés.

## B) Les mesures d'association



### Interprétation si différence de risque :

-La fréquence des lésions est plus élevée en cas d'exposition, mais...

- Estimations soumises aux fluctuations d'échantillonnage
  - Deux interprétations possibles
  - La différence est expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatible avec H0)
  - La différence observée n'est pas expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatibles avec H1)
- Tests statistiques : permettent de conclure en tenant compte des fluctuations d'échantillonnage

### Résultat du test

• p degré de signification du test

-p < 0,05 :

- Différence significative
- On rejette H0
- Conclusion : l'exposition est associée à une augmentation du risque de maladie

-p > 0,05 :

- Différence non significative
- Pas de rejet de H0

-2 possibilités

- Manque de puissance
- H0 vraie
- Donc : On ne peut pas conclure

### Mesures d'association

- Risque relatif : Mesurer la force du lien entre l'exposition et la maladie
  - Par combien le risque de maladie est multiplié en présence de l'exposition ?
  - Risque Relatif (RR) ou Odds Ratio (OR)
  - $RR = R_e/R_0$
  - $R_e$  = risque chez les exposés
  - $R_0$  = risque chez les non exposés
  - Facilement interprétable
  - Pas estimable dans tous les types d'enquêtes (enquêtes cas-témoins : uniquement OR)
  - une association forte et positive ne signifie pas une causalité !!!

## Calcul du risque relatif :

L2 - UE 10 SSH - Epidémiologie

### Mesures d'association

- Présentation de taux: proportion de patient présentant l'évènement.

	Malades	Non malades	Total
Exposés	a	b	E1=a+b
Non exposés	c	d	E2=c+d
Total	a+c	b+d	

- Calcul direct du taux d'incidence dans chaque groupe
  - chez les exposés  $R_e = a/a+b = a/E1$
  - chez les non exposés  $R_{ne} = c/c+d = c/E2$
- Risque attribuable à l'exposition  $ER = R_e - R_{ne}$
- Risque relatif :  $RR = R_e / R_{ne}$

25/02/2015 L2 Santé - Etudes de cohortes 47

L2 - UE 10 SSH - Epidémiologie

### Mesures d'association : exemple

- une infection à l'admission en USI est-elle un facteur de décès?

	Décès = oui	Décès = non	Total
Infection = oui	37	71	108
Infection = non	31	117	148
Total	68	188	256

- Calcul direct du taux d'incidence
  - infectés  $R_e = 37/108 = 34\%$
  - non infectés  $R_0 = 31/148 = 21\%$
- Excès de risques  $ER = 34\% - 21\% = 13\%$  (risque attribuable)
- Risque relatif :  $RR = 34\% / 21\% = 1.6$   
les sujets exposés ont 1.6 fois plus de risque de développer la maladie étudiée que les sujets non exposés

25/02/2015 L2 Santé - Etudes de cohortes 48

## L'intervalle de confiance du Risque Relatif :

On effectue rarement une étude de cohorte sur toute la population, mais plutôt sur un échantillon représentatif de cette population.

- Ainsi, le risque relatif varie entre les différents échantillons que l'on peut sélectionner dans la population, c'est ce qu'on appelle la fluctuation d'échantillon.

- Le RR est donc une variable aléatoire qui subit cette fluctuation d'échantillonnage.

$RR = R_e / R_0$

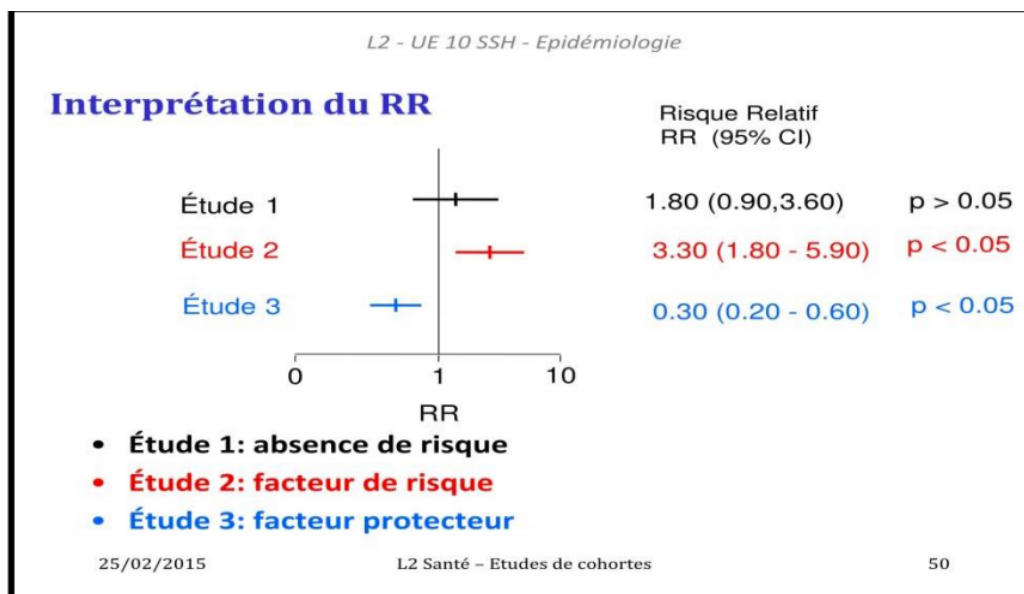
Page 12 sur 16

Ronéo 12 UE10 Cours 4

- On peut donc calculer l'intervalle de confiance à 95% du RR (IC 95%). C'est l'intervalle dans lequel il y a 95% de chance de trouver le vrai RR.

- On va faire ainsi une estimation par intervalle, c'est-à-dire qu'on va chercher l'ensemble de valeurs les plus probables pour le paramètre dans la population.

## Interprétation du Risque Relatif :



Avec

RR=% de sujets malades parmi les exposés/% de sujets malades parmi les non exposés

RR<1 : Facteur protecteur

RR=1 : pas d'association

RR>1 : Facteur de risque.

Etude 1: Le RR= 1.80>1, 1 est compris dans l'IC à 95% (IC95 à [0.90 ; 3.60]), p>0.05. Le facteur étudié n'est donc pas un facteur de risque.

Etude 2 : Le RR= 3.30>1 mais 1 n'est pas compris dans l'IC à 95% (IC95 à [1.80 ; 5.90]), p<0.05, le facteur étudié est donc un facteur de risque.

Etude 3 : Le RR= 0.30<1, avec 1 non compris dans IC à 95% (IC95 à [0.20 ; 0.60]), p<0.05, l'association est significative et le facteur étudié est donc un facteur protecteur.

## **C) Analyse de survie**

Objectifs de l'analyse de survie

- Étudier l'incidence de l'événement dans l'échantillon (survie générale)
- Étudier le risque de survenue de l'événement en fonction des caractéristiques des sujets (étude des facteurs de risque de survenue de l'événement)
- La question à laquelle l'analyse de survie répond est la suivante :  
« À délai égal depuis la date d'entrée dans l'étude, les sujets exposés ont-ils un risque accru de présenter l'événement par rapport aux sujets non exposés ? »
- Les analyses de survie peuvent se réaliser :
  - sur des données d'une enquête de cohorte
  - sur des données d'un essai clinique

## **IV°) Exemples d'étude de cohorte**

### **Exemple 1 : Early developmental stages of psychopathology (EPDS) study**

–Objectifs :

- Descriptifs : évaluer la prévalence et l'incidence des troubles psychiatrique
- Analytiques : recherche de FDR de développement de troubles psychiatriques (expo=consommation de cannabis)

–Méthode : cohorte

- Inclusion en 1995 d'un échantillon représentatif de la population des adolescents et des jeunes adultes de 14-24 ans avec évaluation de la consommation de cannabis
- Suivi 4 ans, évaluation en 1999 : apparition de troubles psychiatrique

### **1) Sélection de la population**

#### **a) Représentativité**

- Mode de recrutement
  - Registre de la population de la ville de Munich (Allemagne)
- Critères d'éligibilité
  - Date de naissance 1/6/1970 - 31/5/1971
  - Nationalité allemande
- Taux d'acceptation
  - 71%

#### **b) Biais de sélection**

- Description de la population
- Facteurs pronostics
  - Prédisposition à des troubles psychiatriques
  - Autre addiction

## 2) Évaluation du facteur de risque ou du facteur pronostique

- Évaluation de la consommation de cannabis
    - Interrogatoire à domicile par méthode assistée par ordinateur
    - Composite international diagnostic interview (M-CIDI)
  - Validité
  - Reproductibilité
    - Exposition
  - Consommation de cannabis au moins 5 fois pendant le suivi
  - Évaluation de la quantité consommée durant la période de consommation la plus importante (pas de consommation; <1/mois; <3-4/ mois; 1-2 /sem; 3-4 / sem; tous les jours)
- Évaluation du critère de jugement
- Évaluation des troubles psychiatriques
    - Composite international diagnostic interview (M-CIDI)
  - Section sur les troubles psychotiques
    - Au moins 1 évènement défini ou 2 évènements probables
    - Évaluation par un/e psychologue entraîné
    - Insu de l'exposition (le psychologue ne sait pas si la personne a consommé ou pas du cannabis)

## 3) La qualité du suivi

On fait une analyse de la sensibilité en excluant les perdus de vue et en imputant les données manquantes via une méthode d'imputation multiple.

## 4) Facteurs de confusion

- Évaluation systématique - recherche bibliographique
  - Prédisposition à des troubles psychotiques
  - Dépression
  - Autres
- Évaluation questionnaire à la visite d'inclusion
- Facteurs d'ajustement
  - Age, sexe, statut socio-économique, traumatisme dans l'enfance
  - Consommation d'alcool, tabac, autre drogues
  - Dépression
  - Prédisposition à des troubles psychotiques

Mesure d'association

- Incidence des troubles psychotiques
  - 17,4% (n = 424) au moins 1 evt
  - 7,1% (n = 174) au moins 2 evts
- Consommation de cannabis
  - À l'inclusion : 13,1% (n = 320/2437)
  - Au cours du suivi : 14,8% (n = 361)

On effectue un ajustement et on voit une augmentation du risque relatif avec la fréquence d'utilisation, en faveur d'une causalité. On trouve alors des résultats similaires après imputation des données manquantes.

## Exemple 2 : Diabète et risque de développer la maladie d'Alzheimer

- Etude ancillaire (=sous étude, annexe) des participants de la cohorte originale de Framingham.
- Association entre diabète et Alzheimer :
- Inclusion de 2611 personnes de 1976 à 1978 n'ayant pas de troubles cognitifs.
- Dosage de la glycémie à jeun à l'inclusion.
- Evaluation tous les 6 mois du Mini Mental State Examination à la recherche du développement d'une maladie d'Alzheimer.
- Pas d'association entre les deux dans l'échantillon entier. Mais association dans un sous groupe : le groupe à bas risque de développer un Alzheimer.

## V°) Avantages et inconvénients des enquêtes de cohorte

### A) Avantages

- Étude du risque de plusieurs maladies dans 1 seule étude  
– Ex: tabac, AVC, emphysème, cancer pulmonaire, cancer oro-pharyngé, pathologie cardiovasculaire etc...
- Expositions rares (cohorte exposé-non exposé)
- Séquence chronologique exposition / maladie plus facile à établir
- Mesure de l'exposition plus précise et limite biais de mémorisation
- Biais de sélection moindre que dans enquêtes cas témoin
- Données descriptives : estimer la fréquence / incidence de la maladie (pas possible dans cas témoin)

### B) Inconvénients

- Souvent coûteuses et longues
- Échantillon souvent de grande taille
- Résultats tardifs car il faut attendre la fin du suivi
- Risque de biais  
– Perdue de vue +++  
– Erreurs sur le diagnostic de la maladie
- Peu performant pour les maladies rares, ou à temps de latence long

### C) Différence entre les études de cohorte et celles de cas-témoins

<b>Cohorte</b>	<b>Cas-témoins</b>
Débute avec une population à risque définie	Débute avec une population à risque souvent mal définie
Inclusion de tous les cas	Sélection des cas à partir de la population disponible
Témoins non sélectionnés	Témoins sélectionnés
Exposition mesurée avant la survenue de la maladie	Exposition mesurée ou reconstruite après la survenue de la maladie
Incidence Risque relatif	Odd ratio

*Dédicace o srabs o mitard ou en GAV, o cousins du bled en galere, o kartier (750X zouuu), et o frers partis tro tot on vous oublie pas.*