

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** : étude de la prévalence et de l'incidence des maladies cardiovasculaires, rechercher des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire

• **Méthodologie** : Sélection d'un échantillon de sujets vivant dans la ville de Framingham (Massachusetts), inclus entre 1948 et 1952, de 5 209 patients de 28-62 ans évalués tous les 2 ans sur les 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 car la **population est stable**, munie d'un **hôpital unique** utilisé par la majorité de la population qui possède une **liste mise à jour**

• **2ème cohorte : Framingham Heart Study Offspring incluse en 1971**. Nouvelle génération de 5124 personnes de 5-70 ans évaluée tous les 4-6 ans

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

Suivi de 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. Recrutés en 2011 pendant 4 vagues saisonnières dans 344 maternités (sur 544 en France métropolitaine) pour des grossesses uniques ou gémellaires, mais avec exclusion des prématurés < 33 SA.

Suivi Prévu jusqu'au 20 ans de l'enfant consistant en l'analyses des questionnaires des parents, des dossiers médicaux, examens cliniques et biologique.

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	Facteurs extrinsèques
Caractéristiques démographiques Caractéristiques génétiques	Comportement individuel : Mode de vie (alimentation, activité physique, usage de drogues) Environnement : composante sociale, physique, chimique et biologique

D) Histoire naturelle de la maladie

1) Facteur de risque

C'est le risque de présenter une maladie par un sujet non malade qui dépend des caractéristiques des sujets sains associées au développement de la maladie. Ce sont les déterminants associés à une **augmentation du risque** de devenir malade : **causalité** (facteurs génétiques, comportementaux et environnementaux).

Identification des facteurs de risque: elle peut être difficile à cause : d'une période de latence longue, d'une exposition fréquente au tabac par exemple (difficile de recruter des sujets non exposés), d'une maladie rare (Sarcoïdose et caractéristiques démographiques) ou alors le risque est faible (cancer du sein et contraception orale).

Les Facteurs de risque renseignent sur la **Prévention primaire** : tous les actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population.

2) Facteur de pronostic

C'est le risque lié à l'évolution de l'état de santé une fois la maladie déclarée qui cette fois dépend de 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. Permet d'étudier le devenir des sujets en fonction des événements cliniques et des mesures liées à la qualité de vie. La mesure du devenir consiste en le calcul d'un taux : le taux de survie à 5ans, le taux de mortalité par pathologie, le taux de réponse, de rémission et de rechute à 10ans

ces facteurs pronostiques peuvent être démographiques, spécifiques de la maladie ou liés aux comorbidités (immunodépression, alcool-tabagisme) et 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».

3) Différence entre les facteurs de risque et de pronostic

Exemple de l'infarctus du myocarde : 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

<p>Limites éthiques/de faisabilité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Randomiser les facteurs de risque ou les facteurs pronostiques dans des études interventionnelles - Imposer une exposition FDR connu/forte suspicion (tabac, certaines expositions professionnelles) - 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
<p>Objectif de l'étude de cohorte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>Méthodologie : validité</p>	<p>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 5) Analyse association E-M</p> <p>Biais : 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 qui peut faire apparaître des associations qui en fait n'existent pas ou masquer des associations qui existent réellement. Le biais diffère des fluctuations aléatoires d'échantillonnage qui représentent seulement un défaut de précision de l'estimation.</p> <p>1) Sélection de la population</p> <p>a) Sélection : Représentativité : L'échantillon sélectionné doit être représentatif de la population d'intérêt donc on utilise une méthode de sélection de l'échantillon repose sur : recrutement, critères d'éligibilité, (d'inclusion ou de non inclusion), description de la population au début de l'étude, taux de participation.</p> <p>b) Méthodologie Sélection de la population exposée Définition précise de la notion d'exposition (courante, rares, relatives à une profession particulière, à des facteurs environnementaux dans des lieux géographiques particuliers).</p> <p>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 et absence d'exposition au facteur.</p> <p>Référence interne On utilise un groupe de comparaison issu de cette population.</p> <p>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 du coup on se réfère à des groupes de témoins extérieurs, ou on compare à la population générale.</p> <p>d) Biais de sélection La sélection des exposés et non exposés dépend de la probabilité de survenue de la maladie et la fréquence de la maladie chez les non exposés est différente de la fréquence de la maladie dans la population cible</p> <p>2) Mesure</p> <p>a) de l'exposition : Définition du facteur pronostic ou du facteur de risque clairement définie (dose, durée d'exposition, simple et la plus objective possible), méthode d'évaluation valide, reproductible, qualité des sources de données utilisées pour juger de l'exposition, mode de recueil, standardisation de l'évaluation du facteur pronostic ou FDR et évaluation similaire pour tous les sujets.</p> <p>b) de la maladie : Choix du critère de jugement sur la pertinence clinique, la fiabilité et reproductibilité, l'objectivité (décès), la mesure identique chez les exposés et non exposés et évaluation du critère de jugement (prospective, standardisée, en insu de l'exposition)</p> <p>c) biais de classement : Erreur systématique de mesure de l'exposition ou de la maladie : dépend des sources d'informations (entretien, observation clinique, mesures biologiques, mesures collectives) → Evaluer les conditions de mesure et/ou la qualité des données +++</p> <p>d) biais d'information différentiel : les informations sont recueillies de différentes manières entre les exposés et les non exposés.</p>

	<p>Il peut être minimisé de trois façons (recueil des données en aveugle du groupe du patient, code de recueil des événements systématique dans tous les groupes, critères très bien définis pour la détection de l'évènement.</p> <p>3) Suivi</p> <p>a) Qualité : 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, ces pdv ont généralement un pronostic différent (moins bon ou meilleur). Perdus de vue quasiment inévitables si suivi long (limiter le nombre de pdv, caractéristiques des perdus de vue)</p> <p>b) Biais de migration : 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). 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 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.</p> <p>4) Analyse</p> <p>Facteur de confusion : associé à l'exposition mais n'en est pas la conséquence et associé à la maladie indépendamment de l'exposition. Prise en compte des facteurs de confusion par identification, définition, méthode de mesure (valide, reproductible, identique chez tous les patients) et ce avant le début de l'étude, après de début de l'étude</p>
--	---

III°) Méthodologie : analyse étiologique

Hypothèses	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 avec R_1 : Le risque de tomber malade est différent chez les exposés et chez les non exposés.
Les mesures d'association	<p>1) Interprétation si différence de risque La fréquence des lésions est plus élevée en cas d'exposition, mais... les estimations sont soumises aux fluctuations d'échantillonnage, deux interprétations sont possibles, la différence est expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatible avec H_0) et la différence observée n'est pas expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatibles avec H_1). Donc les tests statistiques permettent de conclure en tenant compte des fluctuations d'échantillonnage</p> <p>2) p degré de signification du test $p < 0,05$: Différence significative On rejette H_0 Conclusion : l'exposition est associée à une augmentation du risque de maladie $p > 0,05$: Différence non significative Pas de rejet de H_0 2 possibilités (Manque de puissance, H_0 vraie) donc on ne peut pas conclure</p> <p>3) 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 $RR = R_e/R_0$ R_e= risque exposés R_0= risque non exposés. Intervalle de Confiance 95% du RR : intervalle dans lequel il y a 95% de chance de trouver le vrai RR. Attention l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1, donc le RR est significativement différent de 1.</p>
Analyse de survie	<p>Objectifs de l'analyse de survie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étudier l'incidence de l'évènement dans l'échantillon (survie générale) • Étudier le risque de survenue de l'évènement en fonction des caractéristiques des sujets (étude des facteurs de risque de survenue de l'évènement) • 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'évènement par rapport aux sujets non exposés ? » • Les analyses de survie peuvent se réaliser : <ul style="list-style-type: none"> – sur des données d'une enquête de cohorte – sur des données d'un essai clinique

Avantages de l'étude de cohortes	Inconvénients de l'étude de cohortes
<ul style="list-style-type: none"> •Étude du risque de plusieurs maladies dans 1 seule étude •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) 	<ul style="list-style-type: none"> •Souvent coûteuses et longues •Echantillon souvent de grande taille •Résultats tardifs car il faut attendre la fin du suivi •Risque de biais •Peu performant pour les maladies rares, ou à temps de latence long

Cohorte	Cas-témoins
Début avec une population à risque définie	Début 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 mesuré avant la survenue de la maladie	Exposition mesurée ou reconstruite après la survenue de la maladie
Incidence Risque relatif	Odd ratio