

# Etudes de cohortes

Dr Madalina Jacota

Département d'Epidémiologie, Biostatistique et Recherche Clinique  
HUPNVS, site Bichat

26/04/2017

# Cohortes

Une cohorte = groupe de sujets **sélectionnés** suivis dans le temps

Etude de cohorte (exposé-non exposé)

- 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

# Exemple

## Cohortes de Framingham

- 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



Ined  
Inserm  
InVS  
Insee  
DGS  
DGPR  
Drees  
Cnaf

# 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

[www.elfe-france.fr](http://www.elfe-france.fr)

# Le risque

- **Le risque :**  
probabilité qu'un groupe de personnes exposés à certains facteurs développent par la suite une maladie donnée
- Identification de facteurs de risque
- Estimation du risque

# Classification :

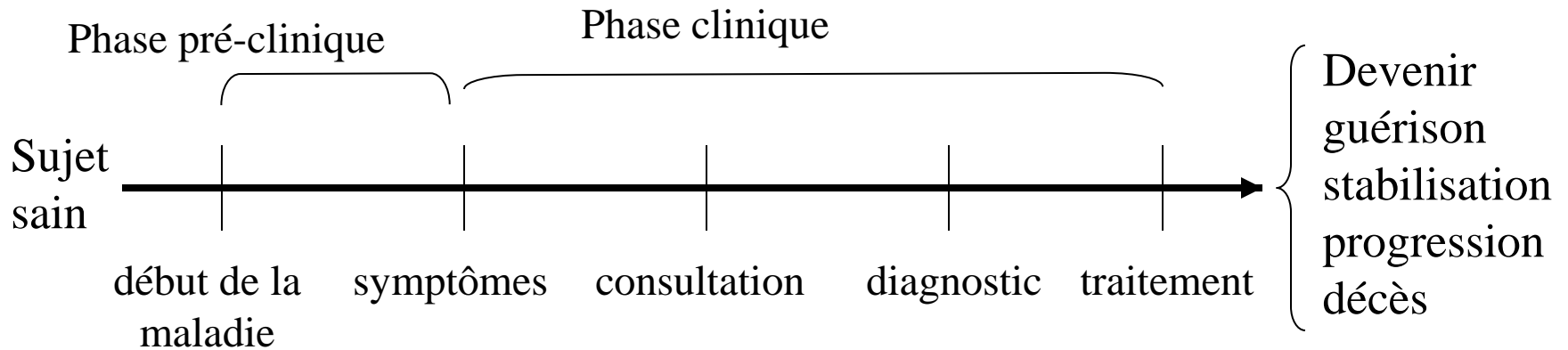
- **Facteurs intrinsèques**

- 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)

# Histoire naturelle de la maladie



Le risque de présenter une maladie par un sujet non malade

**(facteur de risque)**

Le risque lié à l'évolution de l'état de santé une fois la maladie déclarée

**(facteur pronostic)**



# Facteurs de risque / Facteurs pronostiques

**Facteurs de risque** : Caractéristiques de **sujets sains** associées au **développement de la maladie**.

**Facteurs pronostiques** : Caractéristiques de **sujets malades** associées à **l'évolution de la maladie**.

# Facteurs de **risque** de la maladie

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)

# Identification des 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
  - Sarcoidose et caractéristiques démographiques (âge, sexe...)
- Risque faible
  - Exemple cancer du sein et contraception orale

# Pronostic

- **Devenir des sujets malades**
  - Évènements cliniques
    - Décès / survie
    - Rechute, métastases
  - Mesures liées à la qualité de vie ou à l'état fonctionnel
    - Sédation des douleurs
- **Mesure du devenir**
  - Taux = P (événement)    /100    /1000
    - Taux de survie à 5 ans, taux de mortalité par pathologie
    - Taux de réponse, de rémission, de rechute à 10 ans

# Facteurs pronostiques

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

# Facteurs de risque / Facteurs pronostiques

## Intérêt

- **Facteurs de risque**

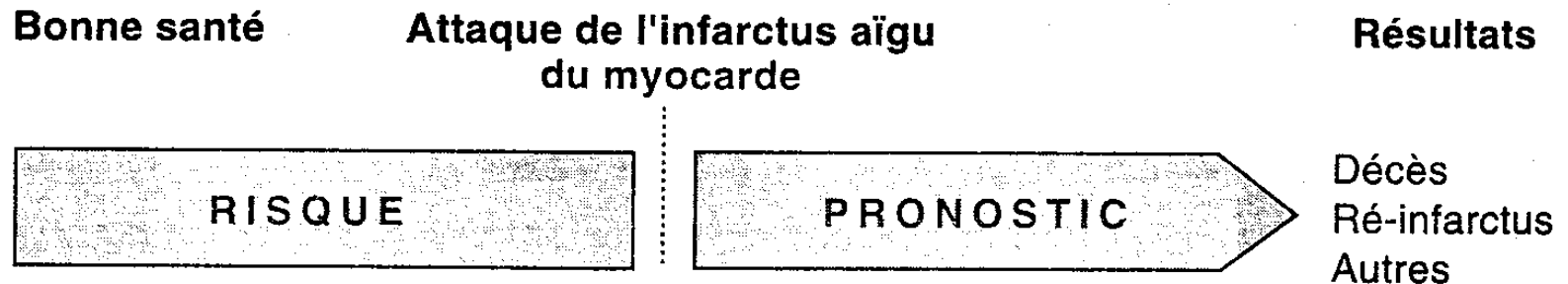
- **Prévention primaire** : la prévention primaire comprend tous les actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population, donc à réduire le risque d'apparition de cas nouveaux.

- **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
- **Inform**er 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)

# Différences entre **facteurs de risque** et **facteurs pronostiques**

Exemple de l'infarctus du myocarde



Facteurs de risque

↑ Age  
Homme  
Fumeur  
Hypertension  
↑ LDL/ ↓ HDL  
Inactivité

Facteurs (mauvais) pronostics

↑ Age  
Femme  
Fumeur  
Hypotension  
Infarctus antérieur  
Insuffisance cardiaque congestive  
Arythmie ventriculaire

# Limites éthiques/de faisabilité

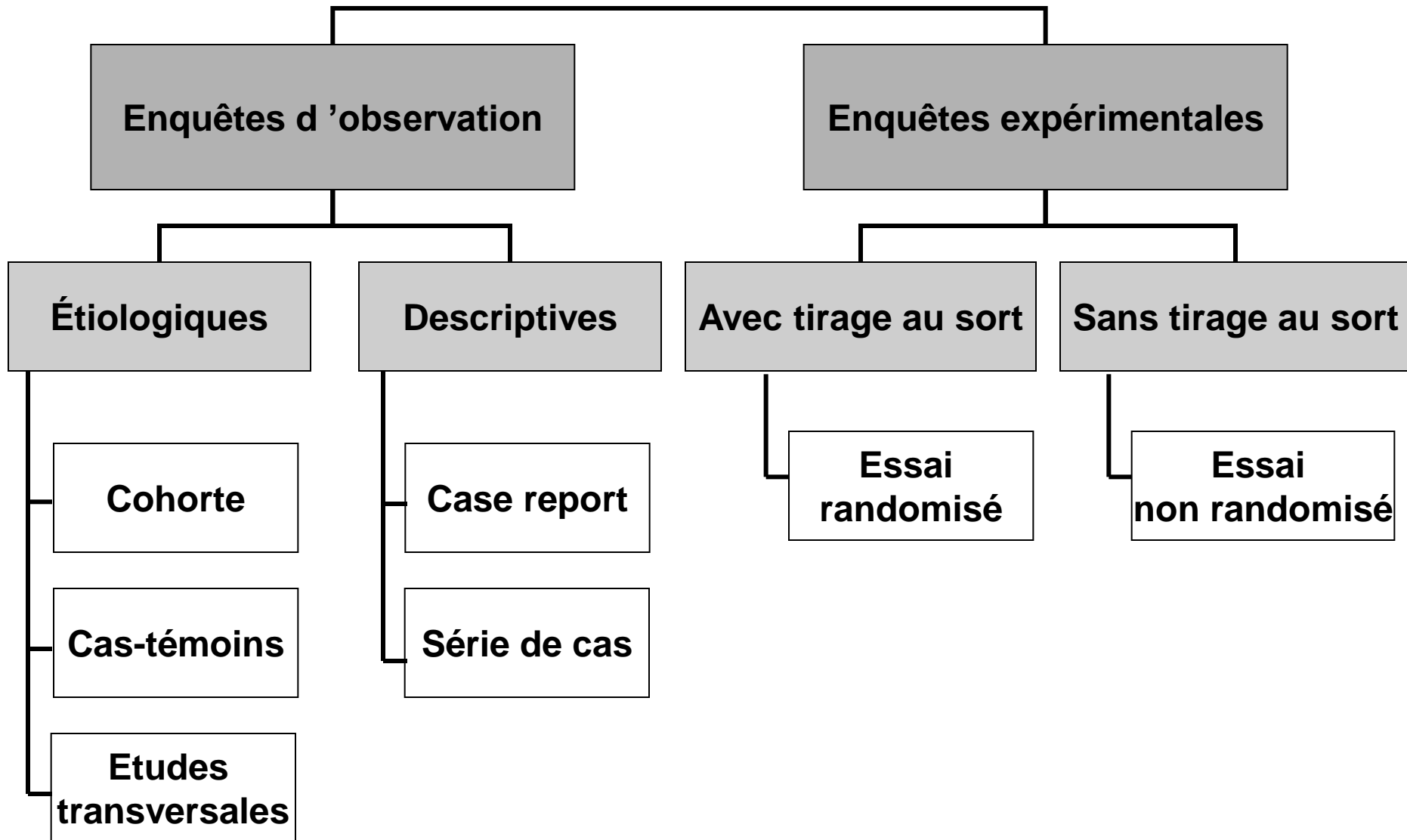
- Il est généralement non éthique ou impossible de randomiser les facteurs de risque ou les facteurs pronostiques dans des études interventionnelles :
  - Non éthique d'imposer une exposition FDR connu/forte suspicion (tabac, certaines expositions professionnelles)
  - Non éthique d'interdire un facteur 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**



# Etudes de cohortes

## Quelle est la question?

- 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



# Comment classer les différentes enquêtes épidémiologiques?

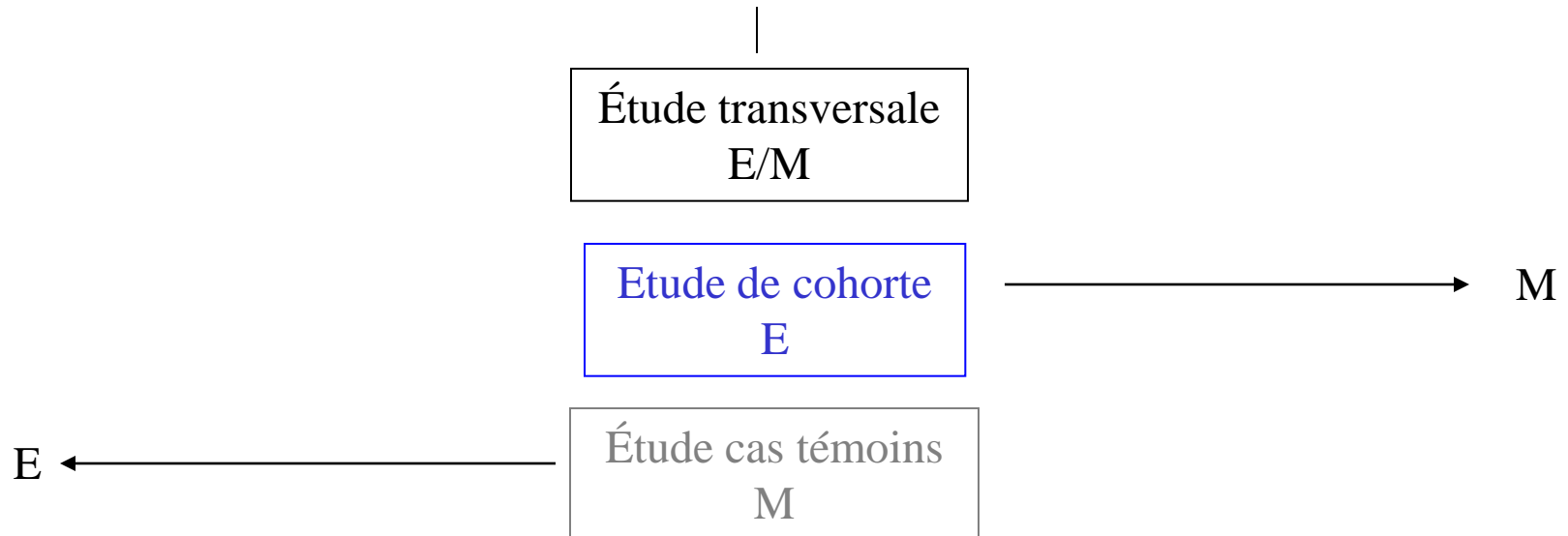
E = exposition

M= maladie

passé

présent

futur



# Étude de cohorte



**Cohorte prospective**

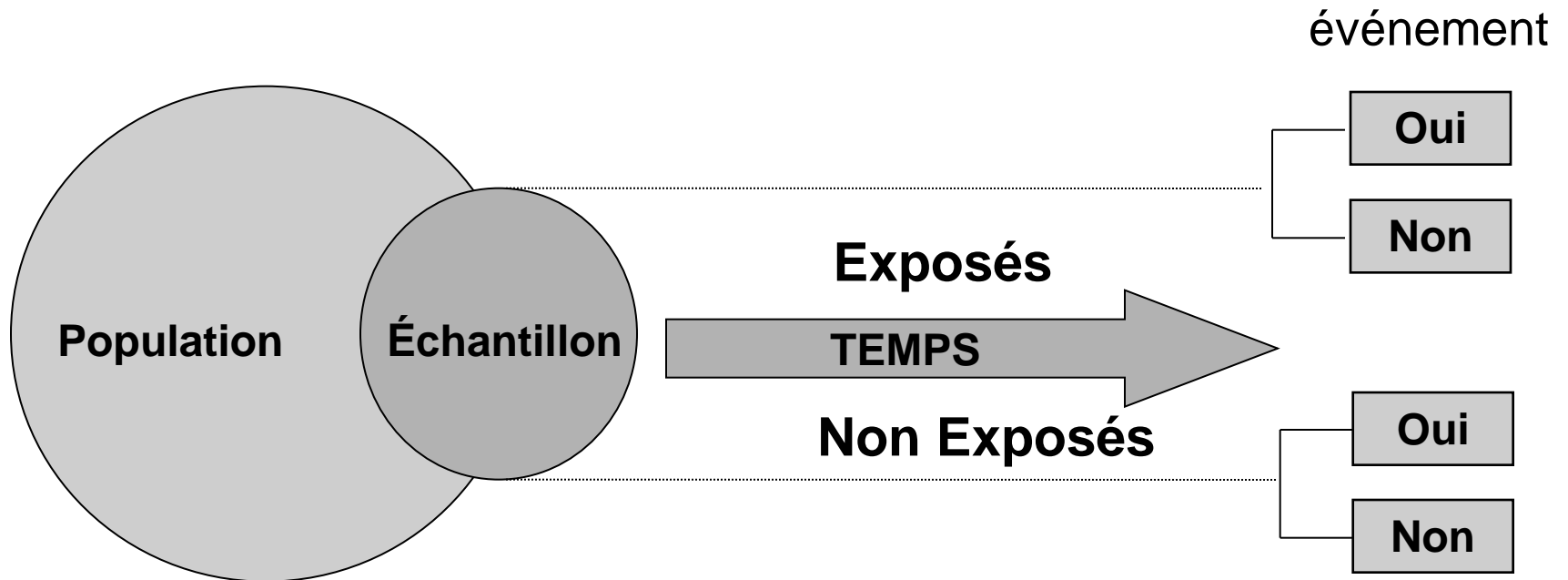
**Cohorte** .....> **Suivi**

**Cohorte**

**historique/rétrospective**

**Cohorte** .....> **Suivi**

# Étude de cohorte (prospective)



# 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

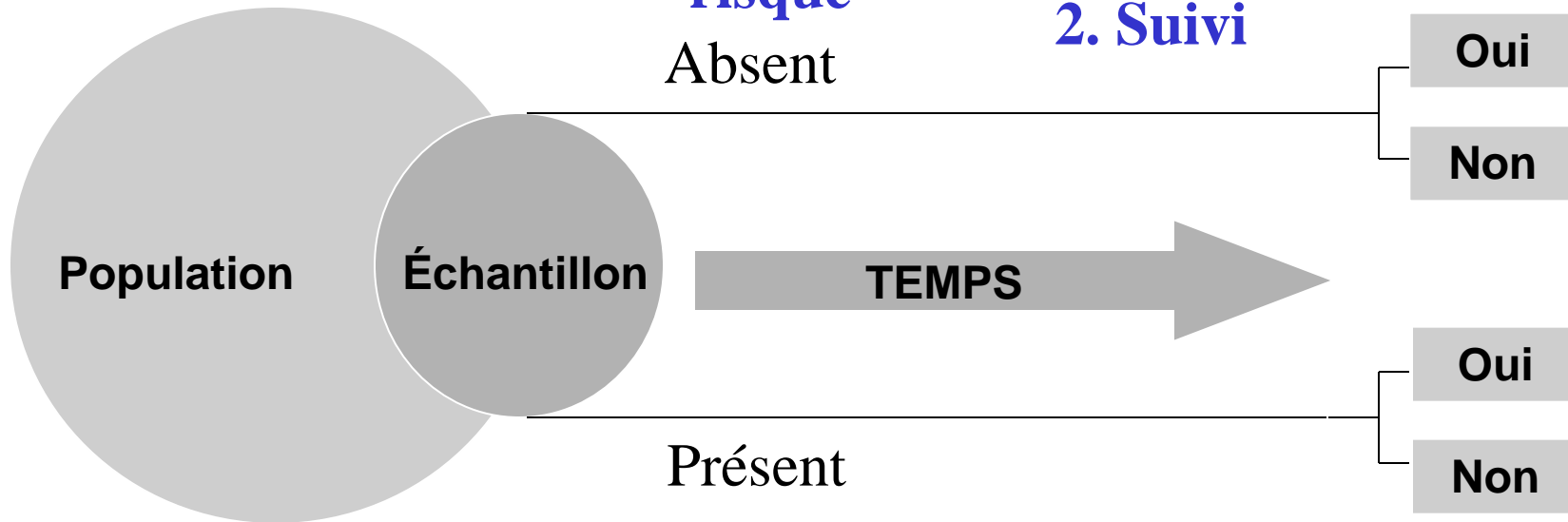
# Méthodologie d'une étude de cohorte

2. Mesure du  
Facteur(s) de  
risque

Absent

2. Suivi

3. Evt : évaluation du  
critère de jugement



1. Selection population

4. Analyse association E-M

# Biais

## Définition

- Un biais est une **erreur systématique lors de la planification ou de la mise en œuvre** 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



## 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**

## 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)

## 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)

## Méthodologie

### Sélection de la population non exposée

#### Référence interne

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

Tabac

Cohorte  
indemne de  
maladie

Exposition oui  
Exposition non

Malade (cancer poumon)  
Non Malades

## Méthodologie

# Sélection de la population non exposée

### 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)

## 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
  - Etude 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...)



## Mesure : 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

## Mesure : **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

## 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 de classement

### 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**

## Biais de classement

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 évènements **systematique** dans tous les groupes (un examen médical a un temps donné)
- **Critères très bien définis** pour la détection de l'évènement

# Suivi ●○○○

## 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

## Qualité du suivi : perdus de vue

- **Principale source de biais des études de cohortes**
  - Perdus de vue quasiment **inévitables** si suivi long
- **Avant** : Prévoir les modalités de suivi et la stratégie pour limiter le nombre de pdv
- **Après** : **Description de la fréquence, des raisons et des caractéristiques des perdus de vue**
- Éventuellement on peut calculer l'association exposition-maladie en prenant les situations les plus extrêmes d'exposition et de maladie
- Hypothèse 1 : tous les perdus de vue ont développé la maladie
  - Hypothèse 2 : aucun des perdus de vue n'a développé la maladie

## Exemple : perdus de vue

**Long-term outcomes of morbidly obese patients treated with gastrogastrostomy.**  
**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)

	<b>Meilleur cas</b>	<b>Pire cas</b>
Nombre de succès	$60 + 20 = 80$	60
Taux de succès	$80 / 123 = 65 \%$	$60 / 123 = 49 \%$



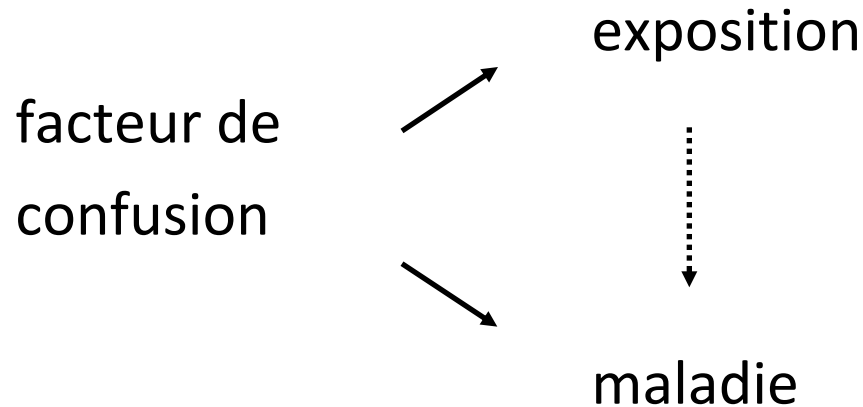
## Qualité du suivi : biais de migration

- 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

## 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

# Prise en compte des facteurs de confusion

## exemple : étude café- cancer pulmonaire

- **Avant le début de l'étude**
  - Restriction lors de la sélection des patients que des non fumeurs dans l'étude
- **Après de 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)

## 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

## Prise en compte des facteurs de confusion

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

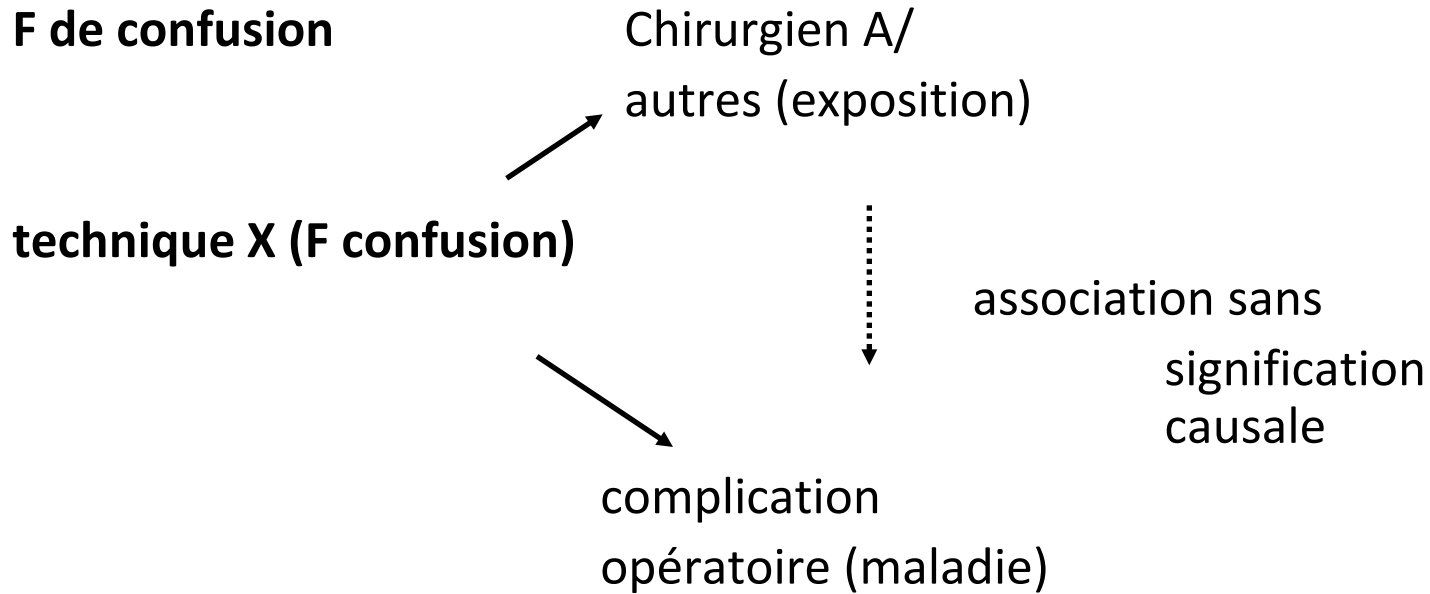
Technique X Exposition	Complications	Pas de complication	Risque	RR	IC 95%
Chirurgien A	170	230	170/400 <b>42,5%</b>	<b>1,02</b>	<b>0,8 -1,3</b>
Autres chirurgiens	50	70	50/120 <b>41,7%</b>		

**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 <b>7,5%</b>	<b>1,02</b>	<b>0,7 -1,6</b>
Autres chirurgiens	50	630	50/680 <b>7,4%</b>		

## Prise en compte des facteurs de confusion

- Technique X plus de complication ( FC lié à la maladie)
- Le chirurgien A utilise + souvent la technique X (FC lié à l'exposition)
- → Le chirurgien A a plus de complications car il utilise plus souvent la technique X. Cela peut être justifié par une pathologie donnée
- La technique X est un facteur de confusion



# Prise en compte des facteurs de confusion : 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



# Méthodologie : analyse étiologique

- 1) Hypothèses
- 2) Mesures d'association
- 3) Analyse de survie

## Formulation des hypothèses

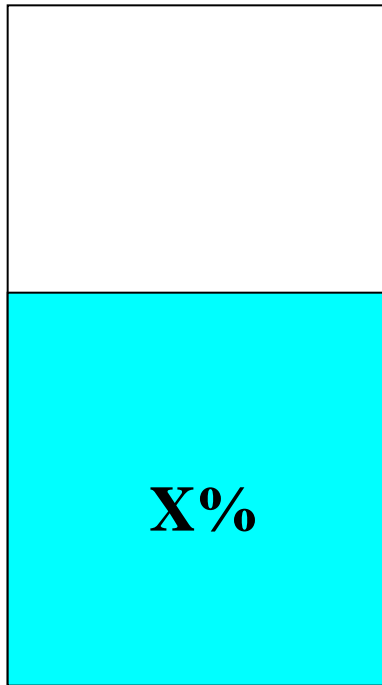
- Hypothèse nulle
  - $H_0 : R_0 = R_1$  : Le risque de la maladie est le même chez les exposés et les non exposés
- Hypothèse alternative
  - $H_1 : R_0 \neq R_1$  : Le risque de la maladie est différent chez les exposés et les non exposés

# Mesures d'association

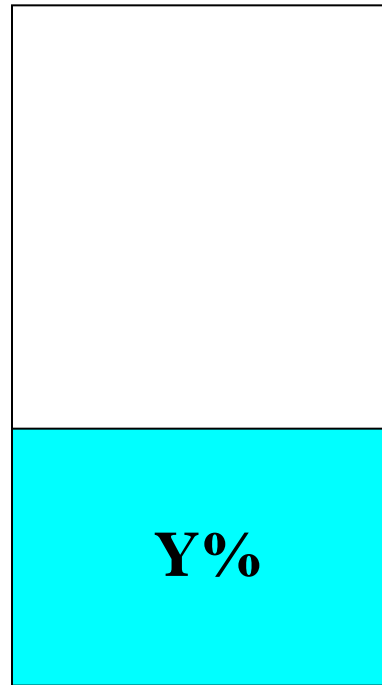
 Pas d'evt

 evt

Temps  $t$



Sujets exposés



Sujets non exposés



$$RR = X/Y$$

$RR < 1$ : facteur protecteur

$RR = 1$ : pas d'association

$RR > 1$ : FDR

## Interprétation si différence de risque

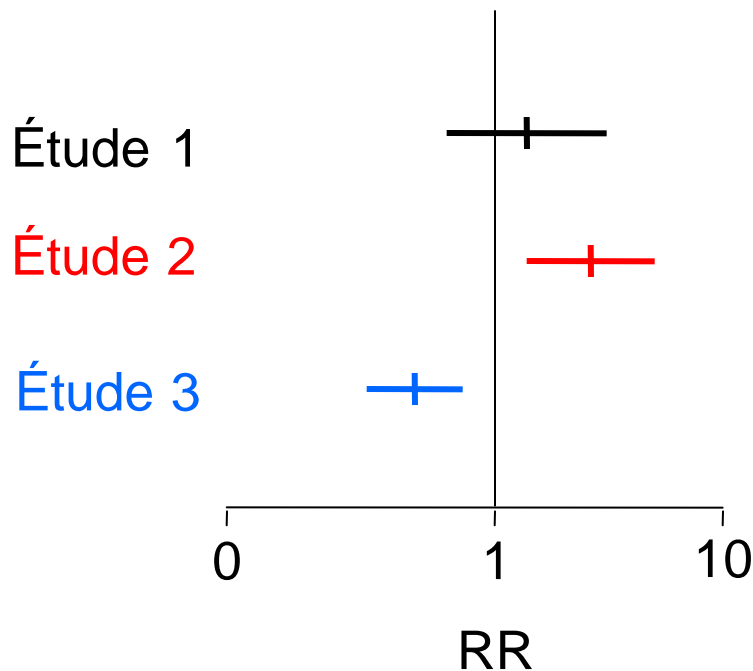
- ⇒ La fréquence des lésions est plus élevée en cas d'exposition, mais...
- Estimations soumises aux fluctuations d'échantillonnage
  - Deux interprétations possibles
    - La différence est expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatible avec  $H_0$ )
    - La différence observée n'est pas expliquée par les fluctuations d'échantillonnage (compatibles avec  $H_1$ )
- ⇒ 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  $H_0$
    - 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

# 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 !!!
  - **Intervalle de Confiance 95% du RR** : intervalle dans lequel il y a 95% de chance de trouver le vrai RR
- Ex :  $RR=2,42$  et  $IC95\% = [1,21 - 4,85]$
- l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1, donc le RR est significativement différent de 1

# Interprétation du RR



Risque Relatif  
RR (95% CI)

1,80 (0,90-3,60)  $p > 0,05$

3,30 (1,80 - 5,90)  $p < 0,05$

0,30 (0,20 - 0,60)  $p < 0,05$

- Étude 1 : absence de risque
- Étude 2 : facteur de risque
- Étude 3 : facteur protecteur

# 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



## Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

- 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 psychiatriques

BMJ, 2005

# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

## 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%

# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

## 2) Sélection de la population

### b) Biais de sélection

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

# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

## 3) 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)

# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

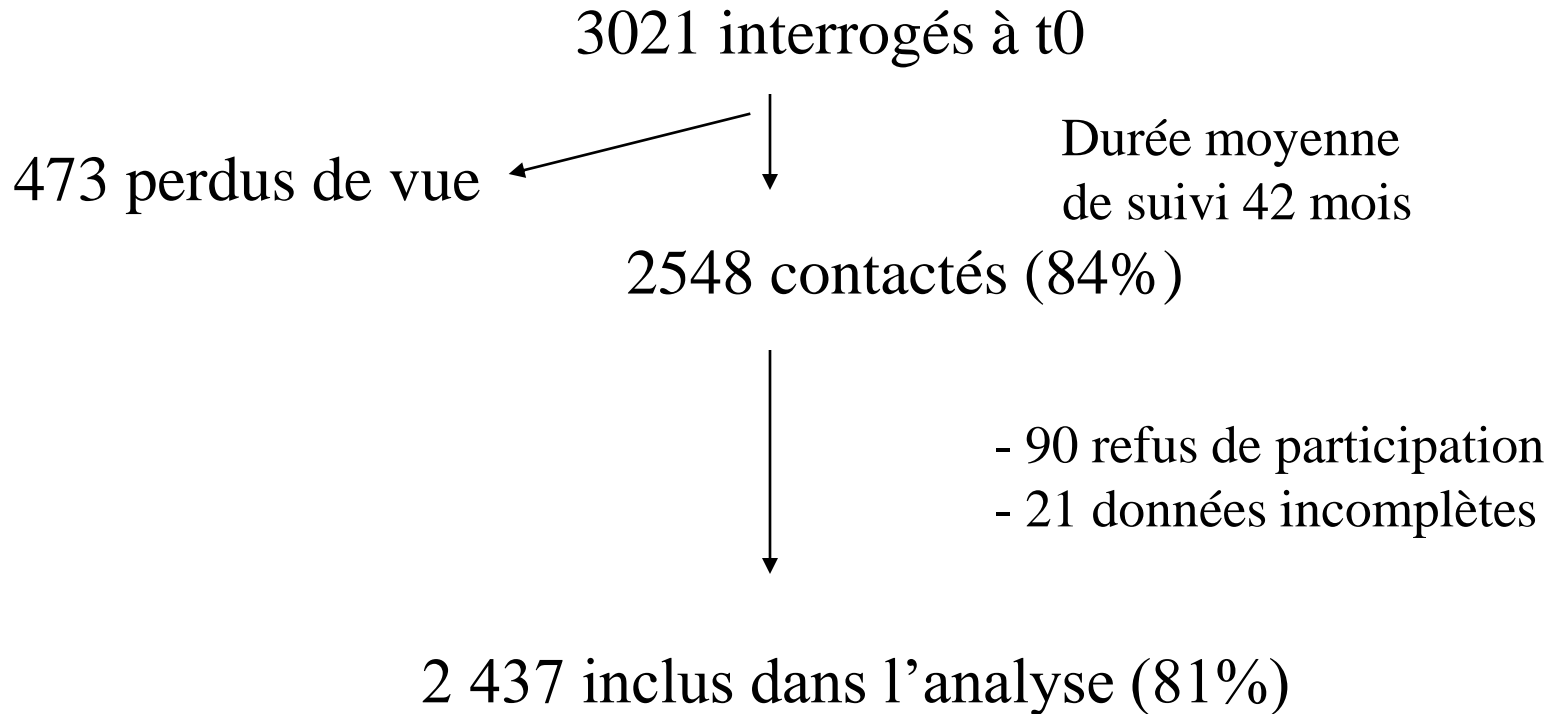
## Évaluation du critère de jugement

- 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)

# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

- **4) La qualité du suivi**



# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

## 4) La qualité du suivi

- **Analyse de sensibilité**
  - Exclusion des pdv (n = 437)
  - Imputation des données manquantes (n = 3021)
    - Méthode d'imputation multiple

# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

## 5) Facteurs de confusion

- Évaluation systématique - recherche bibliographique
  - Predisposition 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
  - Predisposition à des troubles psychotiques



# Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people

Cécile Henquet, Lydia Krabbendam, Janneke Spauwen, Charles Kaplan, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, Jim van Os

## 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)

# Odds ratios : régression logistique pour prise en compte des facteurs de confusion

Associations between any cannabis use at baseline and psychotic symptoms at follow up. Figures are odds ratios (95% confidence intervals)

<b>Cannabis exposure at baseline</b>	<b>Any psychotic symptom</b>				<b>At least two psychotic symptoms</b>
	<b>Unadjusted</b>	<b>Adjusted*</b>	<b>Additional adjustment†</b>	<b>Additional adjustment‡</b>	<b>Adjusted*</b>
Any use ( $\geq 5$ times)	1.79 (1.36 to 2.36)	1.69 (1.26 to 2.25)	1.67 (1.13 to 2.46)	1.53 (1.13 to 2.07)	2.23 (1.52 to 3.29)

\*Age, sex, socioeconomic status, urbanicity, childhood trauma, and predisposition for psychosis at baseline.

†Also adjusted for other drug use, tobacco, and alcohol.

‡Also adjusted for predisposition for psychosis at follow up and depression at baseline and follow up.

Associations between frequency of cannabis use at baseline and any psychotic symptoms. Figures are odds ratios (95% confidence intervals)

Cumulative frequency of cannabis use	Unadjusted	Adjusted*
None†	1	1
<1/month	1.01 (0.55 to 1.86)	0.99 (0.53 to 1.84)
3-4 times/month	1.56 (0.91 to 2.68)	1.50 (0.86 to 2.62)
1-2 times/week	2.28 (1.28 to 4.09)	1.95 (1.07 to 3.55)
3-4 times/week	3.07 (1.49 to 6.31)	2.44 (1.16 to 5.13)
Almost daily	2.57 (1.52 to 4.34)	2.23 (1.30 to 3.84)
Linear trend‡	1.24 (1.15 to 1.35)	1.20 (1.10 to 1.31)

\*Adjusted for age, sex, socioeconomic, urbanicity, childhood trauma, and predisposition for psychosis at baseline.

†Reference category.

‡Increase in risk with one unit change in cannabis frequency.

Augmentation du RR avec la fréquence d'utilisation, en faveur de la causalité

Résultats similaires après imputation des données manquantes

# Diabetes Mellitus and Risk of Developing Alzheimer Disease

## *Results From the Framingham Study*

*Abimbola Akomolafe, MD, MPH, MS; Alexa Beiser, PhD; James B. Meigs, MD, MPH; Rhoda Au, PhD; Robert C. Green, MD, MPH; Lindsay A. Farrer, PhD; Philip A. Wolf, MD; Sudha Seshadri, MD*

- Étude ancillaire (sous étude) 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
  - Évaluation / 6 mois du Mini Mental State Examination à la recherche du développement d'une maladie d'Alzheimer

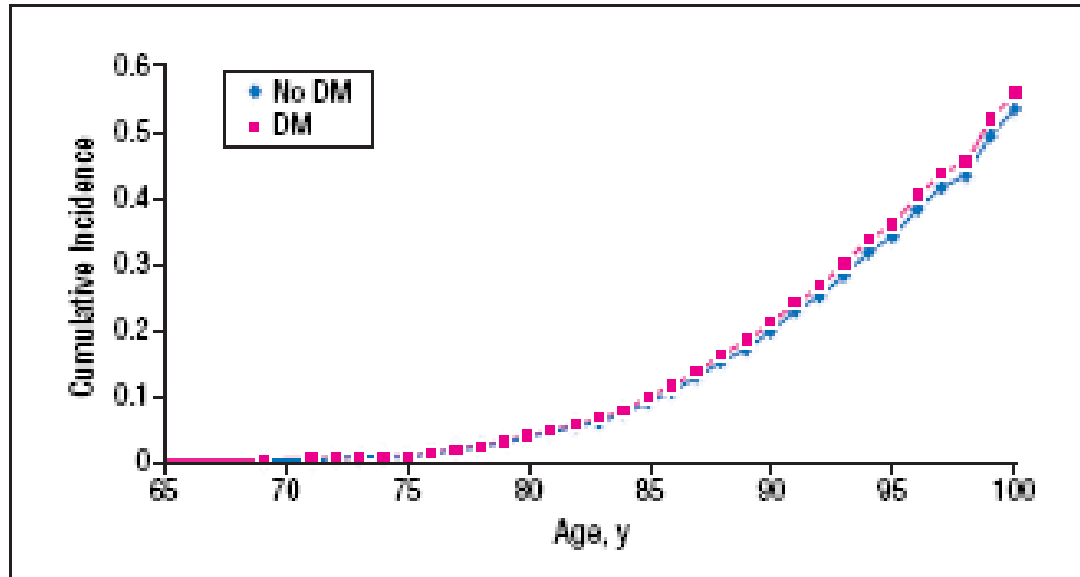


Figure 1. Cumulative incidence of Alzheimer disease in entire sample: comparison of groups with and without diabetes mellitus (DM), adjusted for age and sex.

Pas d'association entre Alzheimer et diabète dans l'échantillon entier

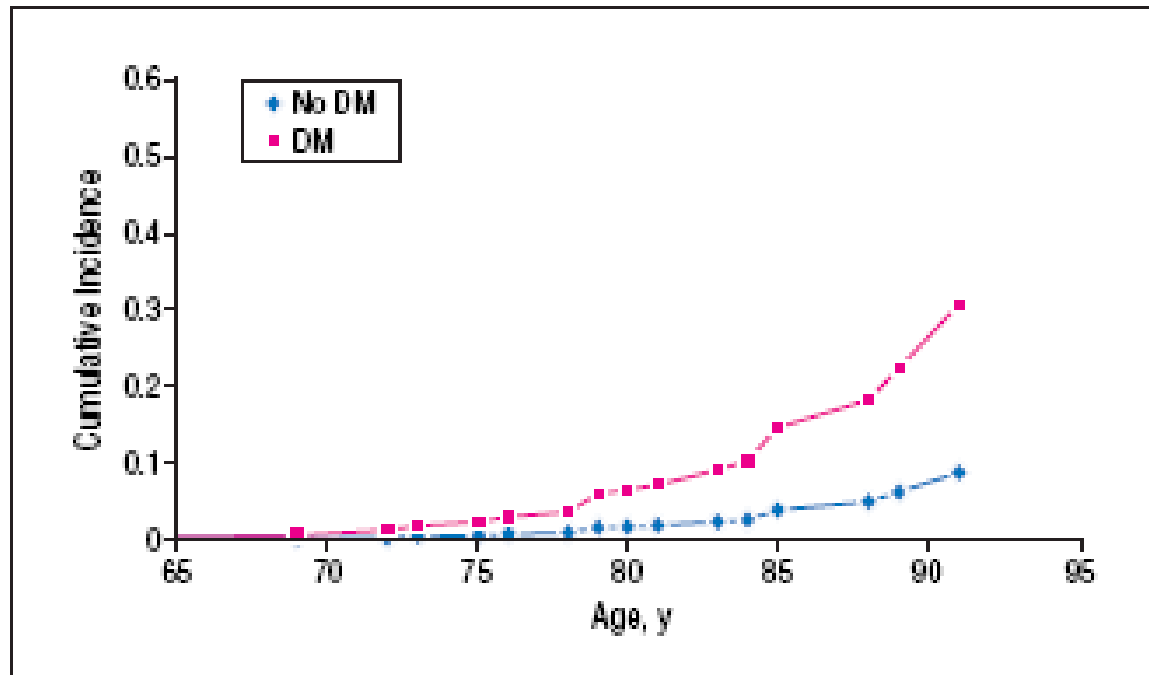


Figure 2. Cumulative incidence of Alzheimer disease in low-risk group: comparison of persons with and without diabetes mellitus (DM), adjusted for age and sex.

Association entre Alzheimer et diabète dans un sous groupe :  
le groupe à bas risque de développer un Alzheimer

# Enquêtes de cohortes

## 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)

# Enquêtes de cohortes

## Inconvénients

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



<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 mesuré avant la survenue de la maladie	Exposition mesurée ou reconstruite après la survenue de la maladie
Incidence Risque relatif	Odd ratio