

CHAPITRE VI

LES ETUDES DE COHORTE

P Duhaut, J Schmidt

L'étude cas-témoins nous a donné la possibilité de comparer des sujets sains et des sujets malades afin d'identifier un éventuel lien entre la maladie et un facteur de risque supposé. Cependant les contraintes méthodologiques sont lourdes, à la hauteur de la sophistication de l'étude, et les pièges sont nombreux. La liste des biais est longue ... Mais ces contraintes sont acceptables en regard de la légèreté relative de la logistique. Ce type d'étude convient donc, on l'a vu, aux maladies rares.

Malheureusement un renseignement d'importance fait défaut: l'incidence de la maladie. Par rapport à la prévalence, l'incidence a une dimension supplémentaire, car elle prend en compte le temps. Cela intéresse au plus haut point le clinicien. Cette notion de temps permet d'estimer la probabilité d'un sujet de rencontrer l'événement en question dans le futur. Cela est impossible avec une étude cas-témoins puisque l'on part d'un groupe formé artificiellement de sujets présentant l'événement digne d'intérêt. Un nouveau type d'étude est nécessaire.

Comme pour l'étude cas-témoins, ce type d'étude concerne le risque, qui fournit des informations importantes au clinicien - et au patient - en termes de prédiction, de causalité, de diagnostic et de prévention. Il s'agit de l'étude de cohorte, au nom suggestif puisqu'une cohorte représentait chez les Romains le dixième d'une légion, soit 600 hommes, et que ce terme se prête particulièrement bien à l'idée de suivi d'un groupe important d'hommes en marche vers un futur (incertain).

L'étude cas-témoins était le plus souvent rétrospective, l'étude de cohorte est le plus souvent prospective. Toutes deux sont des études d'observation, analytiques, non expérimentales.

Enfin, l'étude de cohorte est la seule qui permette d'appréhender la survie, et les facteurs pronostiques.

Plan du chapitre

I - STRUCTURE ET MISE EN PLACE DE L'ETUDE

II - BIAIS POTENTIELS

A - Biais de sélection

B - Biais de mauvaise classification

C - Perte de suivi

D - Facteurs de confusion

III - VARIATIONS DE STRUCTURE

A - Etudes de double cohorte

B - Etudes de cohorte rétrospective ou historique : les registres

C- Etudes de cohorte de patients : notion de survie et de facteurs pronostiques.

D - Les études cas-témoins insérées dans les études de cohorte

IV - EXPRESSION DES RESULTATS

V - AVANTAGES ET FAIBLESSES DES ETUDES DE COHORTE

A - Avantages

B - Faiblesses et inconvénients

Les études de cohorte représentent la forme la plus rigoureuse des études épidémiologiques non expérimentales. Elles seules permettent d'évaluer l'incidence d'une maladie, d'établir une relation de cause à effet entre facteur de risque et maladie avec le moins de biais possibles, d'évaluer le temps de latence et le risque relatif avec une précision maximale.

Toutefois, la précision, et la validité des informations fournies sont obtenues au prix d'un investissement souvent considérable en temps et en moyens, et les études de cohorte, comme toutes les études épidémiologiques, sont soumises à des travers spécifiques qui peuvent entacher la validité.

L'incidence indique le pourcentage de nouveaux cas diagnostiqués au cours d'une période de temps dans une population donnée:

$$\text{Incidence} = \frac{\text{Nouveaux cas diagnostiqués durant une période } p}{\text{Population totale considérée}}$$

I - STRUCTURE ET MISE EN PLACE DE L'ETUDE

Par opposition aux études cas-témoins, la sélection des sujets ne se fait plus sur la présence ou l'absence de la maladie, mais sur la présence ou l'absence du facteur de risque supposé. Les sujets sont suivis ensuite au cours du temps, et la survenue d'événements incidents enregistrée (figures 1, 2).

Les étapes sont les suivantes:

- Définition précise de la question posée et de la population que l'on veut étudier (population générale, population vivant dans un certain secteur géographique, employés d'une entreprise, profession particulière, catégorie sociale spécifique, ...).
- Si l'ensemble de la population ne peut pas être étudié, sélection, au sein de cette population, d'un échantillon représentatif. Cet échantillon, pour être représentatif, doit être tiré au sort, et chaque individu doit avoir une chance égale d'être sélectionné. Il faut donc disposer, comme pour les études de prévalence, d'une liste précise de la population étudiée.
- Définition précise et mesure du facteur de risque supposé.
- Définition précise des événements incidents que l'on veut collecter. Définition des moyens de diagnostic mis en oeuvre.
- Définition de la période de temps pendant laquelle sont suivis les sujets inclus. Cette durée dépend du facteur de risque, du temps de latence et de la maladie étudiés, et peut dans certains cas être très longue (par exemple, maladies cardio-vasculaires). La cohorte de Framingham est ainsi suivie depuis plus de 40 ans.
- Enoncé des mesures prises afin d'éviter la perte de suivi des sujets au cours du temps, principal écueil des études prospectives.

La définition de l'exposition et de la maladie, et par conséquent la reconnaissance des sujets exposés, non exposés, malades et non malades, pose le même type de problèmes que dans les études transversales ou les études cas-témoins.

Sensibilité, spécificité, reproductibilité, valeur prédictive positive et négative des critères diagnostiques doivent être testées et mesurées. Ceci est d'autant plus critique qu'une étude de cohorte est en règle générale longue, coûteuse, lourde à conduire, et qu'il est nécessaire d'optimiser ses chances de succès.

Toutes ces notions, exposées dans les chapitres 'Etude de prévalence', 'Etudes cas-témoins', 'Evaluation d'un test diagnostique' s'appliquent aux premières étapes de la construction d'une étude de cohorte, avec un soin tout particulier compte tenu de la lourdeur de l'étude que l'on va entreprendre : il s'agit des fondations d'une 'cathédrale épidémiologique', que l'on veut solide dans la durée.

Les sujets étant classés sur la base de leur exposition, il faut inclure un grand nombre de personnes à la phase initiale pour avoir, à la fin de l'étude, un nombre suffisant de cas ayant contracté la maladie en cours de suivi pour mettre en évidence un effet, s'il existe.

Les études de cohorte sont donc des études intéressant un échantillon très large de la population. Suivre de façon régulière 100.000 personnes pendant plusieurs années représente une tâche d'une ampleur certaine ... !

Exemple : Sir Richard Doll en Grande-Bretagne a débuté juste après la deuxième guerre mondiale une étude de cohorte s'intéressant aux méfaits du tabagisme. Il a inclus 100 000 médecins et les a suivis au long cours... c'est-à-dire, jusqu'à nos jours, ce qui représente un suivi de plus de 50 ans ! Il est le premier à avoir mis en évidence l'augmentation importante du risque de cancer du poumon chez les fumeurs, avec un risque relatif à 6 par rapport aux non-fumeurs. Cette cohorte bien sûr, lui a également permis d'étudier la survenue d'autres pathologies, mais aussi, comme nous le verrons, les complications d'autres facteurs de risque ^{1,2}.

II - BIAIS POTENTIELS

Malgré leur force apparente, les études de cohorte sont, elles aussi, soumises à la possibilité de biais pouvant en modifier les résultats, présents à chaque étape de l'étude.

A - Biais de sélection

Les sujets inclus dans l'étude sont-ils vraiment représentatifs de la population dont ils sont issus ?

Exemple : Le taux de réponse aux différents questionnaires de suivis envoyés aux 100 000 médecins de la cohorte de Richard Doll a toujours été voisin de 95 %. En 1991, l'auteur s'est intéressé à la consommation d'alcool dans sa cohorte et à ses effets potentiels. Le taux de réponse est immédiatement tombé à 73 % ³. Lors du questionnaire suivant s'intéressant à nouveau aux cancers, pathologies cardiovasculaires et pulmonaires, le taux de réponse est remonté vers ses valeurs habituelles ⁴. Que s'est-il passé ? Qui sont les 27 % n'ayant pas répondu à une question sensible, alors qu'ils répondaient aux questions plus neutres sur le plan social et individuel ? On peut sans doute penser que les non-buveurs ont bien répondu, ainsi que les consommateurs –très- modérés. Les consommateurs invétérés ont probablement jugé plus prudent de ne pas répondre, tout en restant fidèles à la cohorte par ailleurs, comme l'ont montré les questionnaires suivants !

Il existe donc très certainement un biais de sélection, et la cohorte finalement sélectionnée de facto par les non-réponses n'est certainement pas représentative de la population que l'on se proposait d'étudier.

B - Biais de mauvaise classification

Il existe lorsque les sujets n'ont pas été classés dans la catégorie (exposés, non exposés, malades, non malades) qui leur correspond. Il peut porter sur l'exposition ou sur la maladie survenue en cours de suivi.

Exemples :

- Dans l'étude de Richard Doll portant sur la consommation alcoolique, il est probable que les consommateurs –peu- modérés aient... modéré leur réponse, du moins dans l'appréciation quantitative de l'alcool ingéré et que certains gros consommateurs aient tout simplement répondu qu'ils ne buvaient... strictement rien. Ceci induit un bien de mauvaise classification d'exposition, qui retentira sur le calcul du risque relatif de survenue des pathologies compliquant la consommation d'alcool ³.

- Le diagnostic anatomo-pathologique est souvent considéré comme l'étalon or des diagnostics. Pourtant, l'analyse de la lésion peut être difficile, y compris pour différencier pathologie maligne, dysplasique, ou bénigne. La lecture de la biopsie d'artère temporale pour le diagnostic de maladie de Horton est censée être facile. Pourtant, le coefficient kappa de reproductibilité entre deux anatomo-pathologistes expérimentés ne dépasse pas 86 % pour la reconnaissance d'une biopsie positive versus négative, et 70 % pour la reconnaissance des cellules géantes caractéristiques de la lésion et de la maladie, ce qui laisse un pourcentage important de patients potentiellement mal classés ⁵

C - Perte de suivi

Comment faire pour suivre l'ensemble de la population initiale sur plusieurs années ? Des personnes déménageront sans laisser d'adresse. D'autres ne répondront plus aux questionnaires ou ne se présenteront plus aux visites de contrôle.

Ces perdus de vue ne sont pas obligatoirement répartis de façon aléatoire parmi les sujets initialement inclus, mais peuvent appartenir plus particulièrement à un sous-groupe (par exemple, patients exposés).

Si tel est le cas, les conclusions de l'étude sont faussées quelles que soient les précautions que l'on a prises aux étapes précédentes. Si le taux de perdus de vue dépasse 20%, l'étude est obligatoirement critiquable. Un taux de 15% amène probablement un certain nombre de discussions.

Exemple : 27% de sujets interrogés au début n'ont pas répondu au questionnaire 'Alcool', et nous pouvons imaginer qu'ils se comptent surtout parmi les "grands buveurs" (hypothèse très raisonnable). Ils sont de fait, 'perdus de vue' pour tout ce qui concerne la mesure de l'incidence des pathologies liés à l'alcool, même s'ils répondront ensuite aux questionnaires portant sur des pathologies différentes (n'oublions pas qu'il s'agit de médecins, connaissant les facteurs de risque et leurs conséquences). Comment interpréter dans ces conditions les résultats d'une étude par ailleurs bien conduite ? Etait-il possible d'éviter les pièges et quels garde-fous aurait-il fallu prévoir avant de lancer cette partie de l'étude ? les réponses ne sont pas faciles à apporter dès lors que l'on s'intéresse à des facteurs de risque ou des pathologies marquées d'un certain stigma social.

D - Facteurs de confusion (fig. 3)

Comme dans les études cas-témoins ou les études transversales, les facteurs de confusion sont les facteurs associés à la fois au facteur de risque supposé et à la maladie étudiée. Ils causent la maladie, mais ne sont pas apparents dans l'étude et contribuent à attribuer faussement la causalité de la maladie au facteur de risque supposé qui, lui, est mesuré.

Exemple : dans l'étude de Richard Doll toujours, les cirrhoses hépatiques bien sûr, mais aussi les hépatocarcinomes, les cancers des voies aéro-digestives supérieures, les accidents et traumatismes surviennent plus facilement chez les grands consommateurs d'alcool. Est-ce à dire que l'alcool en tant que molécule est réellement le facteur causal de la maladie ? A moins que ça ne soient la dénutrition, souvent associée à l'alcoolisme, ou les carences multiples secondaires à la dénutrition, ou encore les troubles psycho-pathologiques dont l'alcoolisme n'est que le reflet ou la conséquence, ou enfin le facteur génétique prédisposant à l'alcoolisme (sous réserve de son existence) qui, à des degrés divers, soient à l'origine de la complication observée ?

Si les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été prévus et mesurés de pair avec le facteur de risque supposé, comment apprécier leur impact et leur rôle dans la genèse de la maladie ? Comment les contrôler ?

N'existe-t-il pas souvent des facteurs de confusion ignorés, et donc impossible à prévoir ? Dans la figure 3, le facteur B est un facteur de confusion, non mesuré dans l'étude, mais expliquant en fait l'association positive observée entre le facteur A et la maladie X, car il existe une association fortuite entre A et B. L'apparente association entre A et X est donc expliquée par un biais de confusion.

Une solution est d'essayer de contrôler, dans chaque étude, tous les facteurs de confusion prévisibles en les mesurant et en tenant compte de leur présence dans l'analyse des données (stratification de la population étudiée en fonction des facteurs de confusion, intégration de ces facteurs dans une équation de régression logistique ou linéaire). Une autre solution est de répéter les études dans des populations différentes, avec des investigateurs différents. La concordance des résultats d'études épidémiologiques avec les résultats d'études biologiques (plausibilité des résultats) représente enfin un troisième argument en faveur de leur validité.

III - VARIATIONS DE STRUCTURE

A - Etudes de double cohorte

Lorsque le facteur de risque est rare, même l'inclusion d'un échantillon très large de la population peut ne pas être suffisante pour comporter le nombre nécessaire de sujets exposés. Il faut alors avoir recours à une double cohorte (fig. 4) et effectuer une double sélection. Un premier échantillonnage est réalisé au sein de la population exposée, et un second au sein de la population non exposée. Deux cohortes au lieu d'une sont alors suivies de façon parallèle.

Les avantages de cette double cohorte sont évidents: le nombre de sujets exposés est tel qu'il garantit un nombre suffisant de sujets malades si le facteur d'exposition est véritablement un facteur de risque. On augmente ainsi les chances de tirer des conclusions informatives.

Il existe cependant des inconvénients. Le principal est que les sujets exposés et non exposés ne sont plus issus de la même population, et peuvent par conséquent différer par d'autres

facteurs que le seul facteur d'exposition. Ceci accroît le risque de facteurs de confusion, qui, s'ils sont méconnus et non contrôlés, peuvent conduire à des conclusions fausses.

Imaginons une étude de cohorte visant à mettre en évidence le rôle carcinogène de l'amiante, et comparant deux cohortes assemblées séparément. La première est constituée de mineurs travaillant à extraire l'amiante, la seconde d'employés d'une grosse entreprise de construction électrique. Ces deux cohortes sont-elles semblables à l'égard d'autres carcinogènes, tels que le tabac, l'association tabac-alcool, la consommation de graisses animales, ... ? A l'opposé, n'y a-t-il pas chez les employés de l'entreprise de construction électrique un certain degré d'exposition à l'amiante par le biais de la manipulation d'isolants, qui risque de sous-estimer le risque relatif ? Quels sont les facteurs de différence entre les deux cohortes non directement visibles, susceptibles de fausser les résultats ?

Pour éviter ce biais et les facteurs de confusion qui en résultent, il reste la possibilité de réaliser une étude de cohorte unique. En pratique cependant, combien de personnes de la population générale faudra-t-il inclure pour avoir suffisamment de personnes exposées ? Cela est-il réalisable et à quel coût ?

Les études en double cohorte posent donc un problème similaire à celui rencontré dans les études cas-témoins: celui de la similarité ou des différences non prévues existant entre les deux groupes, à l'origine de la présence de facteurs de confusion éventuels.

B - Etudes de cohorte rétrospective ou historique : les registres.

Nous avons examiné jusqu'à présent la structure des études de cohorte prospective. Il est possible en fait de réaliser, aussi paradoxal que cela puisse paraître, une étude de cohorte rétrospective.

Il faut pour que la structure de la cohorte soit respectée et que l'exposition soit mesurée avant la survenue de la maladie, que l'exposition ait été déterminée dans le passé de façon précise (et non pas reconstituée dans le présent à partir des souvenirs des sujets) et que l'ensemble des sujets qui y ont été soumis (population d'étude) soient identifiés ou identifiables.

En pratique, il s'agit souvent d'une cohorte déjà formée lors d'une autre étude, pour laquelle les informations initialement recueillies comprenaient les données sur le facteur de risque que l'on veut examiner *a posteriori*. Il peut s'agir également d'une population parfaitement définie à l'origine, soumise à un risque particulier, correctement suivie et pour laquelle tous les événements incidents ont été enregistrés. Les meilleurs exemples de ce type sont représentés par les registres scandinaves, ayant enregistré de manière systématique depuis des décennies les facteurs de risque, les pathologies incidentes, les résultats d'examen complémentaires, et les traitements suivis par l'ensemble de la population des pays considérés (Norvège, Suède, Danemark). Ces registres permettent d'obtenir rapidement la réponse à une question posée au sein de cohortes historiques, pour peu que l'information nécessaire ait été enregistrée initialement.

Exemples:

- Les conséquences à long terme de pathologies gestationnelles (hypertension gravidique, pré-éclampsie, éclampsie) pouvant interférer avec la croissance et la maturation fœtale sont mal connues, essentiellement parce que les temps de latence peuvent être extraordinairement longs pour certaines conséquences : si la mortalité

périnatale ou la prévalence de handicap psycho-moteur grave est facile à mesurer, les conséquences plus fines et lointaines en terme d'apprentissage dans l'enfance, l'adolescence ou la vie adulte sont plus difficiles à appréhender et nécessitent des années de suivi. Par contre, il a été possible de les évaluer grâce aux Registre Médical Danois des Naissances, Registre Danois National des Patients, et des mesures de fonction cognitive effectués chez les conscrits au moment de leur incorporation. L'étude a mis en évidence, chez des sujets normaux par ailleurs, une légère diminution moyenne du QI chez les jeunes gens ayant été soumis à ces facteurs de risque néo-nataux, et un pourcentage légèrement plus important, mais significatif, de sujets à QI bas⁶.

- La réanimation néo-natale a fait de grands progrès pendant les 30 dernières années, et des enfants à score d'Apgar bas à la naissance ont pu être réanimés et rendus à une vie normale. Le score d'Apgar cependant traduit une souffrance importante pendant l'accouchement, et les conséquences à long terme, pour les mêmes raisons que celles cités précédemment, ne sont pas faciles à évaluer. La même équipe s'est intéressée à cette question sur les registres danois, pour arriver à la conclusion sur une cohorte rétrospective avec suivi de 20 ans, qu'un score d'Apgar inférieur à 7 à la naissance multipliait par 4 le risque de handicap neurologique à long terme, et par 1,33 le risque de diminution du quotient intellectuel, tout en soulignant que plus de 90 % des ces enfants à 20 ans allaient bien et présentaient des caractéristiques similaires à celle de la population générale de même âge⁷.

Dans la cohorte rétrospective ou historique, la structure même de l'étude de cohorte est conservée: l'exposition a bien été déterminée au préalable, est bien connue, n'est pas soumise à d'éventuels biais de souvenir. Les événements incidents ont ensuite été enregistrés, et le problème de la séquence temporelle exposition-maladie résultante ne se pose pas. La population était bien identifiée au départ, et il est ainsi possible de déterminer une incidence vraie.

Les études de cohorte rétrospective ou historique peuvent être conduites rapidement, à moindre coût, et permettent de cumuler les avantages respectifs des études de cohorte (rigueur, mesure d'une incidence, séquence temporelle établie, ...) et les avantages d'une étude cas-témoins rétrospective (résultats rapides, ...), en évitant les écueils majeurs de l'un ou l'autre type.

Les études de cohorte rétrospective, cependant, souffrent des mêmes biais que les études de cohorte prospective, et souvent les majorent. La cohorte sur laquelle elles viennent se greffer n'a pas été conçue pour elles:

- les facteurs de confusion éventuels du nouveau facteur de risque examiné n'ont pas obligatoirement été enregistrés, et par conséquent ne peuvent pas toujours être contrôlés;
- les biais de sélection peuvent être différents pour le facteur de risque de l'étude rétrospective, qui ne bénéficie pas alors des "garde-fous" mis en place pour limiter les biais de sélection dans l'étude prospective initiale;
- les maladies auxquelles on s'intéresse dans l'étude rétrospective peuvent être différentes de celles examinées dans l'étude prospective, et avoir été enregistrées dans les dossiers avec moins de rigueur ou d'exactitude. On accentue ainsi les biais de mauvaise classification. La structure mise en place pour assurer le meilleur suivi possible des patients et retrouver les

personnes perdues de vue peut être dépendante des maladies sur lesquelles portait l'étude prospective, et être moins adaptée au sujet de l'étude rétrospective conçue secondairement.

L'investigateur de l'étude rétrospective n'a pas le même contrôle de la qualité de l'information recueillie que l'investigateur de l'étude prospective. Il travaille sur des données déjà collectées pour un autre dessein, ou sur des données générales colligées sans a priori de leur utilisation future.

C- Les études de cohorte de patients : étude des facteurs pronostiques et de la survie.

Les études de cohorte peuvent partir de sujets sains exposés ou non exposés, et mesurer l'incidence des événements pathologiques consécutifs, mais aussi partir de sujets malades à partir du diagnostic ou de tout autre événement marquant dans l'évolution de la maladie, et mesurer les événements en découlant, de la guérison, à l'amélioration, aux complications naturelles ou iatrogènes, à l'aggravation jusqu'au décès en relation, ou non, avec la maladie causale. Ces études de cohorte de patients sont construites sur le même modèle que les études de cohorte de sujets sains. Elles permettent par contre d'analyser les facteurs pronostiques, qui peuvent être différents des facteurs de risque.

Exemple : l'oestrogénothérapie post-ménopausique est un facteur de risque de cancer d'endomètre. Par contre, une fois le cancer déclaré, il s'agit plutôt d'un facteur de bon pronostic : les cancers oestrogéno-induits évoluent mieux que les cancers non induits.

Elles permettent de prendre en compte les facteurs confondants, potentiellement multiples, dans l'évolution des patients. Ainsi, certains facteurs de risque de la maladie étudiée peuvent aussi être des facteurs de risque d'événements survenant pendant l'évolution de la maladie.

Exemple : la maladie de Horton est une vascularite touchant les vaisseaux de moyen calibre, et des accidents vasculaires centraux (AVC) ainsi que des infarctus du myocarde (IMy sur coronarite inflammatoire ont été rapportés durant son évolution. La maladie de Horton cependant est favorisée par le tabagisme, ainsi que les AVC et IMy athéromateux non inflammatoires. Une étude en double cohorte comparant patients et témoins appariés par âge et par sexe tirés au sort dans la population générale a pu mettre en évidence une augmentation du risque d'AVC et d'IMy durant les deux premières années chez les cas, en relation cependant avec le tabagisme et les facteurs de risque cardiovasculaires classiques en analyse multivariée, plutôt qu'avec l'atteinte inflammatoire elle-même. La distinction n'est pas que théorique, car les thérapeutiques de l'atteinte inflammatoire (corticoïdes) et de la prévention des complications de l'athérome sont radicalement différentes⁸.

Certaines de ces études de cohorte de patients ne possèdent pas de groupe témoin permettant d'établir une comparaison de survie : elles peuvent alors faire appel à des statistiques obtenues dans la population générale (qui en France sont fournies par l'INSEE), pour comparer la survie des patients avec une survie théorique, attendue dans la population générale. Bien sûr, cette technique de comparaison ne permet pas le contrôle d'éventuels facteurs confondants ou une analyse fine du pronostic, puisqu'il n'y a pas de données personnelles recueillies dans le groupe de comparaison. Elle permet cependant d'analyser si le groupe de patients évolue en gros, différemment ou non de la population de même âge et sexe (quelles que soient les pathologies présentées par cette population générale).

Exemple : La maladie de Horton survient à un âge moyen de 75 ans, âge auquel l'incidence des maladies cardiovasculaires, comme l'IMy ou l'AVC, est particulièrement

élevée. Même sans groupe de comparaison tiré au sort dans la population générale avec contrôle des facteurs confondants, il a été possible de savoir, par la comparaison de la courbe de survie des patients avec celle de la population générale, que la survie des patients était similaire à celle de la population générale, pour les hommes comme pour les femmes, et ce malgré les cas rapportés de complications gravissimes comme les dissections aortiques ou rupture d'anévrisme⁹.

Enfin, des techniques particulières de l'analyse de la survie ont été développées tout particulièrement pour les cohortes de patients, notamment l'analyse dite en survie relative. On a longtemps enseigné que le pronostic de la maladie de Hodgkin, qui présente un premier pic d'incidence entre 20 et 30 ans, et un second entre 60 et 70, était plus sévère chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes : effectivement, les courbes de survie diffèrent radicalement. Simplement, les courbes de survie de sujets sains jeunes diffèrent elles aussi radicalement de celles de sujets plus âgés... et dire que la différence, dans le cas de la maladie de Hodgkin, était liée à une gravité particulière de la maladie chez les sujets âgés revenait tout simplement à ignorer que de facto, les sujets plus âgés étaient... plus âgés. L'outil mathématique de l'analyse de la survie relative permet de prendre en compte, dans ce type de comparaison, la mortalité liée à l'âge et de la différencier de la mortalité liée à la maladie surajoutée. Il a ainsi pu être montré, à partir des données du registre du cancer de la Côte d'Or, que le pronostic du cancer du colon chez les sujets âgés, était le même que chez les sujets plus jeunes, et donc que la maladie se conduisait de façon similaire. Là encore, le débat n'est pas que théorique : si la forme du sujet âgé n'est pas plus grave que celle du sujet jeune, il convient certainement de ne pas la traiter de façon plus agressive... et de ne pas accroître le risque de complications iatrogènes¹⁰.

D - Les études cas-témoins insérées dans les études de cohorte

Il est possible, au sein de la population bien définie de la cohorte préalablement assemblée, de réaliser des études cas-témoins de grande qualité à partir des cas reconnus au cours du suivi. Les témoins sont alors sélectionnés au sein de la population de la cohorte restée saine, et les informations sur les facteurs de risques étudiés obtenues à partir des données enregistrées à la phase initiale de l'étude de cohorte. Cette technique a plusieurs avantages :

- 1-La population de la cohorte sous-jacente est parfaitement définie : par conséquent, les cas et les témoins peuvent être tirés au sort sans biais de sélection, et être parfaitement représentatifs de la cohorte : la validité des résultats en est considérablement améliorée, puisque, dans une étude cas-témoins, les résultats reposent avant sur le choix des témoins (Cf. Chapitre V).
- 2-Les données utilisées dans l'étude cas-témoins nichée dans l'étude de cohorte, sont celles de l'étude de cohorte sous-jacente, qui le plus souvent ont été colligées de façon prospective : ceci permet de limiter les biais de souvenir, voire de réaliser l'équivalent d'une étude cas-témoins prospective.

IV - EXPRESSION DES RESULTATS

Les études de cohorte permettent d'obtenir une mesure de l'incidence de la maladie et du risque relatif, c'est-à-dire du compte des nouveaux cas apparus lors du suivi de la cohorte et de la quantification du risque chez les personnes exposées par rapport aux personnes non exposées. Il est, là encore, plus facile d'exprimer, sous la forme d'une table 2 x 2, les résultats obtenus au terme de l'étude de suivi (tableau 1).

$$\text{Incidence} = \frac{a + c}{a + b + c + d} / \text{an}$$

$$\text{Soit } \text{Inc}_{\text{exp}} \text{ l'incidence chez les sujets exposés: } \text{Inc}_{\text{exp}} = \frac{a}{a + b} / \text{an}$$

$$\text{et } \text{Inc}_{\text{non}} \text{ l'incidence chez les sujets non exposés: } \text{Inc}_{\text{non}} = \frac{c}{c + d} / \text{an}$$

Le risque relatif (RR) est le rapport de l'incidence de la maladie chez les sujets exposés à celle chez les sujets non exposés. Il répond à la question: combien de fois les sujets exposés ont-ils plus de chance que les sujets non exposés de contracter la maladie ?

$$\text{RR} = \frac{\text{Inc}_{\text{exp}}}{\text{Inc}_{\text{non}}} = \frac{a(c + d)}{c(a + b)}$$

On peut également calculer le nombre de cas, chez les sujets exposés, qui sont réellement dus à l'exposition. On peut en effet raisonnablement postuler que les cas survenus dans la population exposée regroupent les cas qui y seraient survenus spontanément, comme dans la population non exposée, et les cas secondaires à l'exposition. L'incidence "attribuable" à l'exposition est obtenue par la différence entre l'incidence dans la population exposée et l'incidence dans la population non exposée.

$$\text{Inc}_{\text{attr}} = \text{Inc}_{\text{exp}} - \text{Inc}_{\text{non}}$$

On peut calculer à partir du nombre de cas réellement dus à l'exposition, l'excès de risque que courent les sujets exposés par rapport à la population générale (valeur différente du risque relatif, calculé à partir de l'ensemble des cas survenus chez les sujets exposés).

En pratique, il faut tenir compte, dans le calcul de l'incidence, et du risque relatif, des multiples imperfections de la cohorte. Il y a en effet des sujets perdus de vue, potentiellement à risque de contracter la maladie, et des sujets qui, soit parce qu'ils décèdent, soit parce qu'ils contractent la maladie, ne sont plus à risque. La formule brute donnée ci-dessus doit donc être corrigée en fonction du type de cohorte suivie et des modifications qu'elle subit au cours du temps.

V - AVANTAGES ET FAIBLESSES DES ETUDES DE COHORTE

A - Avantages

- Elles établissent la séquence des événements.
- Elles ne sont pas soumises à la plupart des biais affectant les études cas-témoins:
 - biais de survie sélective;
 - biais de mesure rétrospective des facteurs de risque (biais de souvenir);
 - biais d'appariement (facteur d'appariement associé au facteur de risque étudié).

- Elles permettent le calcul de l'incidence, du risque relatif et d'autres variables évaluant le risque encouru par la population exposée et non exposée.
- Elles conviennent particulièrement à l'étude de maladies fréquentes.
- Elles sont les seules à pouvoir analyser la survie des patients en fonction du temps, et à permettre une comparaison de cette survie entre groupes de patients, ou avec la population générale.

B - Faiblesses et inconvénients

- Elles exigent l'inclusion d'un grand nombre de sujets à la phase initiale.
- Elles ne conviennent pas à l'étude de maladies rares, pour lesquelles le nombre de sujets initialement inclus deviendrait rédhibitoire.
- Elles sont longues, et très coûteuses.
- Ce ne sont par conséquent pas des études exploratoires: les hypothèses testées doivent avoir acquis au préalable leur fondement scientifique par des études plus légères.
- Elles restent soumises à l'existence potentielle de biais de sélection, de mauvaise classification, ou de biais liés aux facteurs de confusion.
- Elles sont exposées à la présence éventuelle de biais liés à la perte de suivi des sujets inclus.

Fig. 1 - Structure d'une étude de cohorte

Temps présent

Temps futur

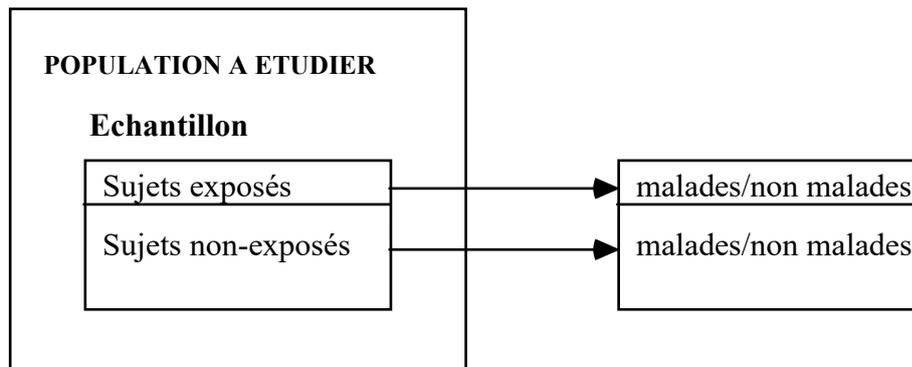


Fig. 2 - Représentation d'une étude de cohorte par la table 2 x 2: au départ de l'étude: (a + b) exposés comparés à (c + d) non exposés

		RESULTAT = CRITERE DE JUGEMENT		
		PRESENT	ABSENT	
EXPOSITION	OUI	a	b	a + b
	NON	c	d	c + d

Direction de l'étude \longrightarrow

		CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE		
		PRESENTE	ABSENTE	
CONSOMMATION D'ALCOOL	OUI	a	b	a + b
	NON	c	d	c + d

Direction de l'étude \longrightarrow

Fig. 3 - Facteur B, facteur de confusion

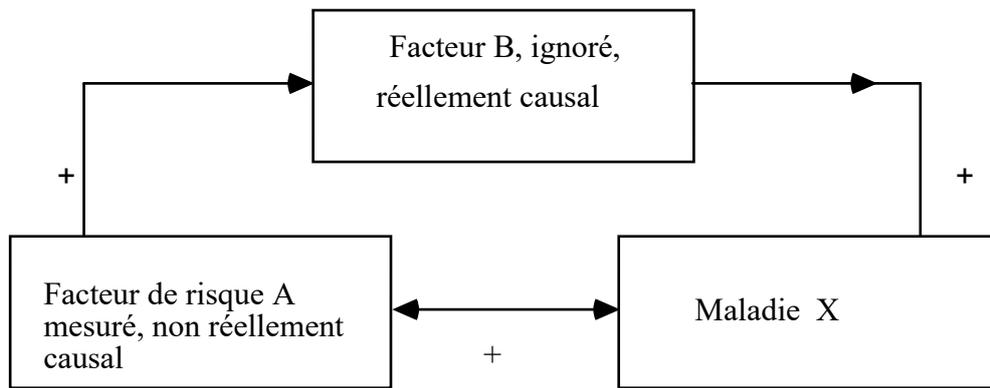


Fig. 4 - Etude de double cohorte

Temps présent

Temps futur

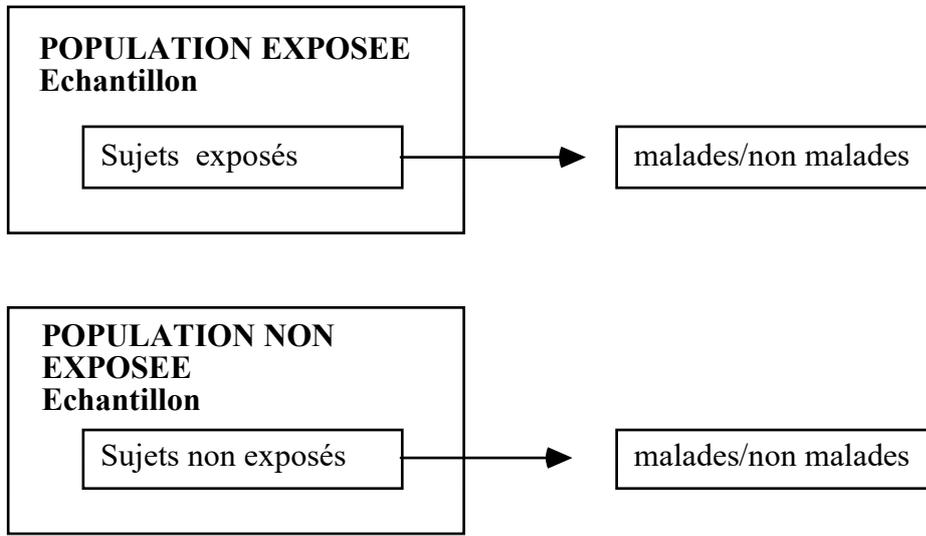


Tableau 1 - Calcul du risque relatif dans une étude de cohorte; lecture horizontale de la table 2 x 2

	Malades	Non malades	
Exposés	a	b	a + b
Non exposés	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

-
- ¹ - Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536.
- ² - Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 2005;92:426-429.
- ³ - R. Doll, R. Peto, E. Hall, K. Wheatley, R. Gray. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-918.
- ⁴ - Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-911.
- ⁵ - Chatelain D, Duhaut P, Loire R, Bosshard S, Pellet H, Piette JC, Sevestre H, Ducroix JP. Diagnostic reproducibility of Giant Cell Arteritis on Temporal Artery Biopsy Specimen : The GRACG Study. 2007 ACR meeting, 10-14 Novembre 2007, Boston, USA.
- ⁶ - Ehrenstein V, Rothman KJ, Pedersen L, Hatch EE, Sørensen HT. Pregnancy-associated hypertensive disorders and adult cognitive function among Danish conscripts. *Am J Epidemiol* 2009;170:1025-31.
- ⁷ - Ehrenstein V, Pedersen L, Grijota M, Nielsen GL, Rothman KJ, Sørensen HT. Association of Apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence study of Danish conscripts. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:14.
- ⁸ - Le Page L, Duhaut P, Seydoux D, Bosshard S, Ecochard R, Abbas F, Pétigny V, Cevallos R, Smail A, Salle V, Chatelain D, Loire R, Pellet H, Piette JC, Ducroix JP et l'ensemble des participants de l'étude GRACG (groupe de recherche sur l'artérite à cellules géantes). Incidence des événements cardiovasculaires au cours de la Maladie de Horton : Résultats préliminaires de la double cohorte prospective GRACG. *Rev Med Interne* 2006;27:98-105.
- ⁹ - Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med* 1996;100:193-196.
- ¹⁰ - Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J. Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma of Dukes stage B. Study of a series of population. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:456-461.