



# Étude de cohorte

Dr BOUNTOGO

Juillet 2017

# Plan

- **Objectif du cour**
- **Introduction**
- **Echantillonnage**
- **Analyse**

# Objectif

- **Objectif général :**
  - Savoir mettre en œuvre une étude de cohorte
- **Objectifs spécifiques :**
  - Définir une étude de cohorte
  - Définir une population d'étude dans une cohorte
  - Définir des critères d'inclusion
  - Mesurer la morbidité et mortalité dans une cohorte
  - Savoir interpréter les résultats d'une étude de cohorte

# Introduction

- Une étude de cohorte consiste à comparer la morbidité (mortalité) observée dans un ou plusieurs groupes d'individus indemne de la maladie et définis en fonction de leur exposition à un facteur de risque soupçonné de la maladie
- Encore appelé étude longitudinale ou étude exposé-non exposé
- Donc nécessite suivi du sujet depuis l'inclusion jusqu' à la mesure de la maladie

# Introduction

- Une cohorte est un groupe de personne suivi au cours du temps:
  - Génération (définie par une période de naissance)
  - Un corps de métier (salarié d'industrie de caoutchouc, l'ensemble des médecins d'un pays)
  - Personne ayant une exposition particulière (irradié de Hiroshima, femmes traitées pour un cancer de sein)
  - Caractéristique génétique (trisomie 21)

# Introduction

- L'inclusion et la mesure de l'exposition peuvent se faire au moment de la mise en place de l'étude et le suivi prospectif → cohorte prospective
- L'inclusion peut se faire à partir d'une date bien précise du passé (date d'embauche), suffisamment lointaine pour que la maladie ait eu le temps de se développer → cohorte historique

# Introduction

- Deux situations:
  - Étude des risque associé à une exposition peu fréquente et dont exceptionnellement rencontrer dans une enquête cas-témoin
    - Etude prospective: est adapté à la surveillance d'un secteur industriel et à la mise en œuvre des effet à faible dose
    - Cohorte historique pour les maladie à incubation longue ( cancer ou maladie cardiovasculaire
  - Etude des risque associé à des exposition très fréquente pour lesquelles on veut mesurer une précision incomplète avec les évaluation rétrospectives ( vitamine et cancer, exposition environnementale et démence sénile

# Introduction

- L'analyse des étude de cohorte se fait par comparaison de l'incidence chez les exposé par rapport à un groupe de référence
- Le rapport des deux étant le RR
- Certaines études n'incluent pas de groupe de référence et utilisent des taux d'incidence standardisés par rapport à l'âge et le sexe pour calculer un rapport comparatif d'incidence (Standardize Incidence Ration (SIR)) ou rapport comparatif de mortalité

# Echantillonnage

## ❑ Constitution de la cohorte

### 1. Identification de la population

- Si le facteur de risque est une exposition professionnelle  
population = archives d'une ou de plusieurs entreprises du secteur choisi ou la liste des membre d'une corporation
- Pour des risque fréquents (tabagisme, alcool, comportement alimentaire), les mutuelles de santé et les compagnie d'assurance peuvent être une base de population (archive de consultation,)

# Echantillonnage

## 2. Critère d'inclusion

- Pour éviter des biais:
  - L'exposition doit être clairement définie, prendre en compte un temps minimum pour que l'exposition soit juger suffisante pour provoquer la maladie
  - L'intensité de l'exposition doit être suffisamment variable si on veut rechercher une relation dose-effet
  - L'information sur le statut vital doit être accessible (ne pas inclure des sujet dont ces information seront difficiles à collecter
  - Le sujet doit être sein à l'inclusion (ne doit être ni malade ni au stade précoce de la maladie)

# Echantillonnage

## 3. cohorte fixe cohorte dynamique

- Une cohorte fixe: les individus sont inclus le même jour et il n'y a plus de nouvelles inclusions jusqu'à la fin du suivi convient quand l'exposition est unique (irradiation à Hiroshima)
- Cohorte dynamique: il y a des nouveaux recrutés jusqu'à la fin du suivi convienne aux études en milieu professionnel
- Cohorte mixte (sujet inclus le même jour et d'autres inclus au fur et à mesure)

# Echantillonnage

## ❑ Sélection du groupe de référence

- Dans une étude de cohorte la population de référence ou non exposé doit ressembler à la population exposé sauf sur l'exposition:
  - Comparable sur les critères généraux suivants: âge, sexe, caractéristiques socio-économiques (souvent stratifié sur ces critères)
  - Ne doit pas être exposé au facteur incriminé
  - Doit pouvoir être suivi par les mêmes méthodes que les exposés
- Quelques observations
  - Population générale (étude de mortalité): l'évaluation du risque peut être biaisé si l'exposition est fréquente dans la population
  - Dans le risque professionnel: le bien des travailleurs en bonne santé est à prendre en compte

# Echantillonnage

## ❑ Effectif de la cohorte

- Dans les étude de cohorte le calcul important est le nombre de personne-années qui détermine la puissance (dépend du nombre d'individu de la cohorte et le temps d'observation)
- Prendre une puissance de 80%
- Pour le nombre de sujet nécessaire voir cours d'épidémiologie de base)

# Recueil d'information

## ❑ Mesure de l'état de santé

### 1. Etude de mortalité

- Ces études de mortalité comparent la mortalité d'une cohorte exposée à une non exposée
  - C'est la plus répandue des enquêtes de cohorte dans les pays développés (information sur les décès standardisés et disponibles)
  - Dans les pays en développement on peut faire recours à la méthode des autopsies verbales
  - On peut utiliser les registres de santé
  - Utilisation de la CIM10 (classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> édition)

# Recueil d'information

## ❑ **Mesure de l'état de santé**

### 2. Etude morbidité

- La maladie doit être confirmée par des examens (histologique, radiologique.....)
- A défaut utiliser des définition standardisée (OMS, Sociétés savantes)
- Source d'information:
  - Registre des service de santé
  - Registre des maladies
  - Carnet de santé
  - Des archives médicales pour les cohortes historiques (archive de médecine du travail)

# Recueil d'information

## ❑ **Mesure de l'état de santé**

### 3. Erreur de classement sur la maladie

- Regroupement des maladies dans le même cadre nosologique alors que les causes sont différentes (maladie cardiovasculaire: ischémique et infectieuse)
- Classification différentiels utilisation de deux système différent chez les exposé et le groupe de référence

# Recueil d'information

## ❑ **Mesure de l'exposition**

### 3. Erreur de classement sur la maladie

- Regroupement des maladies dans le même cadre nosologique alors que les causes sont différentes (maladie cardiovasculaire: ischémique et infectieuse)
- Classification différentiels utilisation de deux système différent chez les exposé et le groupe de référence

# Recueil d'information

## ❑ **Mesure de l'exposition**

- Sur les aliments: quantité et composition
- Exposition industriel: mesure environnementale (objective), classification des hygiénistes ou médecine du travail (subjective)
- Prendre en compte la durée qui peut être substituée de dose cumulée
- Tenir compte des définitions des sociétés savantes (nombre de paquet-an pour le tabac)
- Le poste de travail pour les expositions industrielles

# Recueil d'information

## ❑ **Mesure de l'exposition**

- Sur les aliments: quantité et composition
- Exposition industriel: mesure environnementale (objective), classification des hygiénistes ou médecine du travail (subjective)
- Prendre en compte la durée qui peut être substituée de dose cumulée
- Tenir compte des définitions des sociétés savantes (nombre de paquet-an pour le tabac)
- Le poste de travail pour les expositions industrielles

# Recueil d'information

## ❑ Facteur de confusion

- Tenir compte des facteurs de confusion habituels (âge, sexe, niveau socio économique et lieu d'habitation)
- Information souvent de mauvaise qualité dans des cohortes historiques
- Erreur de classement sur des facteurs de confusion → biais important
- Solution
  - Enquêtes cas-témoin dans une cohorte pour mieux prendre en compte des facteurs de confusion
  - Stratification ou restriction à un facteur de confusion

# Analyse

## ❑ Description de la cohorte

- Caractéristique sociodémographique
- Structure d'âge
- Répartition par sexe
- Distribution sur les facteurs pronostics de la maladie
- Caractéristique de mortalité ou de morbidité de la cohorte
- Répartition de l'exposition
- Durée d'exposition

## ❑ Mesure du risque et mesure d'association dans les enquêtes de cohorte

# Analyse

- ❑ **Mesure du risque et mesure d'association dans les enquêtes de cohorte**
  - Ce risque est mesuré par l'incidence qui est le rapport entre le nombre de cas et la population à risque ( nombre de personne-années)
  - Durée de suivi: annuelle, bisannuelle, quinquennale
- 1. **Calcul du nombre de personne-année PA dans le groupe investigateurs**
  - **Deux méthode:**
    - Méthode exacte: on connait le temps de suivie de tous les sujets et le PA est la somme du temps de participation en année
    - Méthode approchée:  $PA = (N_0 - m / 2) * d$  (  $N_0$ =taille de la cohorte à la constitution,  $m$  le nombre de cas,  $d$ =durée de suivi)
    - NB: la méthode approché est utilisée uniquement dans les cohortes fixes

# Analyse

## ❑ Mesure du risque et mesure d'association dans les enquêtes de cohorte

### 1. Mesure d'association dans les enquêtes de cohortes

#### ❖ Comparaison interne

- Dans ce cas on calcule le SRR qui est le standardized rate ratio (standardisé sur l'âge ou le sexe)

- $$SRR = \frac{\sum T_{ii} P_{Ai}}{\sum T_{ii0} P_{Ai0}} = \sum RR_i \frac{M_{i0}}{\sum M_{i0}}$$

$T_{ii}$  = incidence dans la strate  $i$  des exposés  $P_{Ai} = PA$  dans la classe  $i$  des exposés  $T_{ii0} =$  incidence dans la classe  $i$  des non exposés et  $P_{Ai0} = PA$  dans la classe  $i$  des non exposés,  $M_{i0} =$  nombre de cas dans la classe  $i$  des non exposés

# Analyse

## ❑ Mesure du risque et mesure d'association dans les enquêtes de cohorte

### 1. Mesure d'association dans les enquêtes de cohortes

- ❖ Comparaison externe (comparaison avec une population de référence)
  - Dans ce cas on calcule le SMR qui est le standardized mortality ou morbidity ratio (standardisé sur l'âge ou le sexe)
  - $SMR = \frac{\sum M_i}{\sum E_i} = \frac{\sum M_i}{\sum T_i' P_{AI}}$   $M_i$  = nombre de décès dans la strate  $i$  de la cohorte,  $E_i$  = le nombre de décès dans la strate  $i$  de la cohorte sous l'hypothèse du taux de mortalité identique à ceux de la population de référence,  $P_{Ai}$  =  $PA$  dans la classe  $i$  de la cohorte,  $T_i'$  = taux de mortalité dans la classe  $i$  de la population de référence

# Analyse

## ❑ Mesure du risque et mesure d'association dans les enquêtes de cohorte

### 2. Analyse multivariée

- Elle permet de prendre en compte les facteurs de confusion et d'interaction, c'est une modélisation du risque en fonction de l'exposition
- ❖ Modèle de Poisson
  - Les PA à risque d'un sujet sont comptabilisés au fur à mesure de son suivi dans différents strates d'âge et d'exposition  $X_i$  (facteurs étudiés ou de confusion)
  - Dans le modèle de poisson le taux d'incidence est supposé constante dans chaque strate

# Analyse

## □ Mesure du risque et mesure d'association dans les enquêtes de cohorte

### 2. Analyse multivariée

#### ❖ Modèle de Poisson

- Dans chaque strate le nombre  $M$  de cas suit une loi de poisson de paramètre  $TI \cdot PA$
- Si  $TI_0$  = taux d'incidence de la catégorie de référence
- $TI(\hat{\text{age}}, x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) = TI_0(\hat{\text{age}}, x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \cdot e^{\sum \beta_i}$
- $e^{\beta_i}$  donne l'estimation du risque relatif associé à  $X_i$  (si  $X_i=1$  si exposition et  $X_i=0$  si non) ajuster sur l'âge et sur les autres expositions
- $RR = e^{\beta}$

# Analyse

❑ **Mesure du risque et mesure d'association dans les enquêtes de cohorte**

## 2. Analyse multivariée

❖ **Modèle de Cox**

- Ici c'est l'incidence instantané qui es utilisé
- $\Lambda(t, x_1, x_2, x_3 \dots, x_n) = \Lambda_0(t) * e^{\sum \beta_i}$
- $RR = e^{\beta}$

# Étude cas-témoin dans une cohorte

- Lorsqu'une cohorte a un nombre suffisant, il peut être moins coûteux de comparer l'exposition des cas à des témoins choisis
- Voir cours sur étude cas-témoin

● Merci