

Séance dédiée aux outils pour la recherche en santé publique : les cohortes et les registres

COMMUNICATION

Les cohortes historiques : contribution aux progrès de l'épidémiologie

MOTS-CLÉS : ÉPIDÉMIOLOGIE. ÉTUDES DE COHORTE. MALADIES VASCULAIRES. VIEILLISSEMENT

Historical cohorts: contribution to epidemiological knowledge

KEY-WORDS (Index medicus): EPIDEMIOLOGY. COHORT STUDIES. VASCULAR DISEASES. AGING

Annick ALPÉROVITCH *

RÉSUMÉ

Depuis les années 1960, plusieurs grandes études de cohorte ont été conduites en France. Que les participants aient été recrutés en population générale ou en milieu professionnel et quels que soient leurs objectifs initiaux, ces études ont apporté des connaissances essentielles sur la fréquence et les facteurs de risque de problèmes de santé majeurs. Ces cohortes, qui sont à l'origine d'un très grand nombre de publications, ont beaucoup contribué à la renommée internationale de la recherche épidémiologique française.

SUMMARY

Several large cohort studies have been performed in France since the 1960s. Participants were recruited from general or occupational populations. Whatever their primary objective, these cohort studies provided important data on the prevalence and risk factors of major public health problems. The scientific value of these studies, which gave rise to a very large numbers of publications, is internationally recognized.

* Inserm U-708 Neuroépidémiologie, ISPED Case 11, Université Bordeaux Segalen — 33076, Bordeaux cedex ; e-mail : annick.alperovitch@upmc.fr

Tirés à part : Docteur Annick ALPEROVITCH, même adresse

Article reçu le 7 février 2013, accepté le 18 février 2013

INTRODUCTION

Pour tous les épidémiologistes, le mot « cohorte » est indissociable de l'étude de Framingham, initiée en 1948. « *In the epidemiological imagination, the Framingham Heart Study has attained iconic status, both as the prototype of the cohort study and as a result of its scientific success... In constructing their investigation, Framingham's initiators had to invent new approaches to epidemiological research* ». Avec des outils très simples — pression artérielle au cabinet du médecin généraliste, cholestérol total, indice de masse corporelle, consommation de tabac — l'étude de Framingham a défriché le champ de l'épidémiologie cardiovasculaire. Les tout premiers papiers issus de l'étude de Framingham ont donné des bases — toujours solides — à la prévention des maladies cardiovasculaires, à un moment où, dans les pays développés, les maladies chroniques étaient reconnues comme un problème de santé publique prioritaire [1]. L'étude de Framingham est devenue rapidement un modèle que des équipes à travers le monde se sont appropriés. Autour de Daniel Schwartz, au milieu des années 1960, la première étude de cohorte française — l'Étude Prospective Parisienne (EPP) — a été lancée [2]. Pendant plus de vingt ans, l'étude Prospective Parisienne fut la seule grande cohorte française. Mais la décennie 1990-2000, a vu le lancement de grandes études de cohorte, encore actives pour la plupart — Gazel, E3N, Paquid, EVA, 3C — qui vont être brièvement présentées dans cette note, à l'exception de Gazel qui fait l'objet d'une note spécifique.

L'ÉTUDE PROSPECTIVE PARISIENNE

Cette cohorte est constituée par 7 746 hommes âgés de 42 à 55 ans, nés en France métropolitaine, travaillant à la Préfecture de Police de Paris, inclus dans l'étude entre 1967 et 1972 à l'occasion d'un examen de médecine du travail, comprenant un bilan biologique standard. Les données de suivi ont été recueillies lors des visites médicales ultérieures, par questionnaire postal, où par connaissance du décès. La mortalité de cette cohorte, en relation avec les paramètres initiaux, continue de faire l'objet d'analyses. Un papier sur l'association entre le rythme cardiaque au repos et la mortalité par cancer a ainsi été publié en 2011. [3] L'un des coauteurs de ce papier, Pierre Ducimetière, faisait partie du groupe qui, 25 ans auparavant, fut à l'origine de l'EPP. Cette étude a fourni les premières estimations de l'incidence des maladies vasculaires en France : cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, artérite oblitérante des membres inférieurs. Ce faisant, elle montra que le risque de maladie vasculaire était plus faible en France que dans d'autres pays développés (Amérique du Nord, Grande-Bretagne et Europe du Nord). Ce résultat reste globalement vrai et a nourri trois décennies de débats sur l'origine de cette protection.

L'ÉTUDE E3N

Lancée il y a plus de vingt ans, l'étude E3N (pour Étude Épidémiologique auprès des femmes de l'Éducation Nationale) est une étude de très grande taille — la plus grande des cohortes françaises à ce jour — en milieu professionnel. L'objectif principal d'E3N, projet de l'équipe de Françoise Clavel-Chapelon était d'étudier les facteurs de risque (nutrition, contraceptifs et traitement hormonal substitutif) de cancer dans une cohorte de 100 000 femmes, âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion [4]. La cohorte a été régulièrement suivie par questionnaire postal, permettant d'actualiser les expositions et d'enregistrer la survenue des événements de santé majeurs. Une banque d'ADN a été constituée au cours du suivi, du matériel génétique étant disponible pour environ 25 % de la cohorte E3N. Du fait d'un système de couverture sociale particulier aux enseignants, E3N dispose de données précises sur la consommation de médicaments, qui ont permis des études très intéressantes sur le lien entre la consommation de traitements hormonaux et le risque de cancer. E3N est l'une des cohortes de *l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, et est partie prenante dans la plupart des travaux de ce groupe.

PAQUID

L'étude Paquid, lancée en 1988 par l'équipe bordelaise de Jean-François Dartigues, fait date à double titre : par sa thématique et par sa méthodologie. Pour ce qui est de la thématique, Paquid est le premier programme de recherche épidémiologique sur le vieillissement, en particulier les troubles cognitifs liés à l'âge, répondant au besoin de connaissances solides pour affronter les problèmes de santé publique résultant de l'évolution démographique. Pour ce qui est de la méthodologie, Paquid est la première grande cohorte recrutée en population générale (tirage au sort sur les listes électorales de 75 communes de Gironde et Dordogne) et suivie par des examens en face à face répétés (en moyenne, tous les deux ans) des 3 777 participants âgés de 65 ans et plus. Paquid a fourni les toutes premières estimations de la prévalence et de l'incidence de la démence dans la population française, et les premières données sur les facteurs associés au risque de démence, au premier rang desquels l'éducation. Paquid a permis à la France d'être présente dans le premier programme européen de recherche épidémiologique sur la démence, EuroDem, qui a fourni des estimations de la prévalence des démences en fonction de l'âge qui restent pertinentes vingt ans après. Paquid incluait aussi un important volet sur les incapacités, développé par Pascale Barberger-Gateau. Du fait de l'âge et du nombre de participants, Paquid est une cohorte en voie d'extinction. Au dernier point (22 ans de suivi), seulement 498 participants étaient encore en vie ; 10 étaient centenaires. Une proportion importante des travaux les plus récents de Paquid portent sur le lien entre troubles cognitifs, incapacités et mortalité.

L'ÉTUDE DES TROIS CITÉS (E3C)

Une nouvelle étape dans la conception des cohortes a été franchie avec l'étude EVA (pour Épidémiologie du Vieillissement Artériel, mais qui portait aussi sur le déclin cognitif), qui peut être considérée comme un prototype pour l'étude 3C (Étude des 3 Cités). EVA, coordonnée par Pierre Ducimetière et Annick Alperovitch, a été, en 1991, la première cohorte française en population générale (1 400 personnes résidant à Nantes) à utiliser des investigations habituellement réservées aux études cliniques, telles que l'échographie carotidienne, le doppler transcrânien ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). EVA a permis de décrire l'évolution de la paroi carotidienne au cours du vieillissement, et de démontrer l'association entre hypertension artérielle, déclin cognitif et lésions vasculaires cérébrales silencieuses en IRM.

L'étude 3C a bénéficié de l'expérience acquise dans EVA pour étudier, dans une cohorte de près de 10 000 personnes de 65 ans et plus recrutées à Bordeaux, Dijon et Montpellier, la relation entre facteurs vasculaires et risque de démence. [5] Mais alors qu'environ 1 200 échographies et 800 IRM avaient été effectuées dans EVA, on dispose dans 3C de plus de 6 000 échographies et de plusieurs milliers d'IRM. 3C est un projet de recherche collaboratif associant, à l'origine, six équipes de recherche fondatrices (voir sur www.three-city-study.com pour la liste des responsables de ces équipes) ayant des compétences, des moyens techniques et des domaines d'intérêt complémentaires. Bien que l'étude ait été conçue dans l'objectif de tester une hypothèse précise, la liste des publications montre la variabilité des thèmes qui ont été abordés à partir des données recueillies dans 3C. Après plus de dix ans de suivi des participants, 3C est devenue, au moins en partie, une cohorte généraliste, ouverte à de nombreuses équipes extérieures. Un atout récent de 3C est que, dans le cadre du volet recherche du Plan Alzheimer, le génome de l'ensemble de la cohorte a pu être séquencé. Il en résulte des développements qui n'avaient pas été anticipés, l'étude 3C étant très sollicitée non seulement pour participer à des études « GWA » (*Genome Wide Association*) concernant des mesures disponibles dans 3C (mesures IRM ou carotidiennes en particulier), mais aussi pour fournir des groupes témoins dans des études GWA dans diverses pathologies. Un investissement très important est ainsi rentabilisé par des travaux scientifiques nombreux et variés.

CONCLUSION

De ce bref tour d'horizon des cohortes « historiques », on peut retenir quelques points. Les études de cohorte sont un domaine où les équipes de recherche épidémiologique françaises ont été depuis cinquante ans, et sont toujours aujourd'hui, très compétitives. Cet investissement très lourd, tant par les financements nécessaires que par l'énergie demandée aux investigateurs, n'est scientifiquement productif

que plusieurs années après la mise en route de l'étude, mais le reste pendant des années. Pour prendre l'exemple de 3C, seulement dix textes ont été publiés au cours des cinq ans qui ont suivi le recrutement de la cohorte (1999-2000), alors que le nombre de publications est aujourd'hui de l'ordre de deux cent cinquante. Enfin, quel que soit le modèle de la cohorte (avec ou sans un objectif précis prédéfini), la richesse des données permet d'aborder de nombreux sujets, permettant à de nombreuses équipes de bénéficier d'un matériel de recherche unique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KANNEL W.B., DAWBER T.R., KAGAN A., REVOTSKIE N., STOKES J. — Factors of risk in the development of coronary heart disease — six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.*, 1961, 55, 33-50.
- [2] RICHARD J.L., DUCIMETIÈRE P., BONNAUD G., CLAUDE J.R., LELLOUCH J., SCHWARTZ D., DI MATTÉO J. — Incidence et évaluation du risque des maladies coronaires. L'Étude Prospective Parisienne. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 1977, 70, 531-540.
- [3] JOUVEN X., ESCOLANO S., CELERMAJER D., EMPANA J.P., BINGHAM A., HERMINE O., *et al.* — Heart rate and risk of cancer in healthy men. *PLoS One*, 2011, 6(8) e21310. Epub 2011 Aug 3.
- [4] CLAVEL-CHAPELON F., JADAND C., GOULARD H., GUIBOUT-PEIGNÉ C. — E3N, une étude de cohorte sur les facteurs de risque de cancer chez les femmes de la MGEN. Description du protocole et principales caractéristiques de la population. *Bull. Cancer*, 1996, 83, 1008-1013.
- [5] THE 3C-STUDY GROUP. — Vascular factors and risk of dementia. Design of the Three-City Study and Baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*, 2003, 22, 316-325.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Vous avez déclaré il y a quelques années que le consensus était rare chez les épidémiologistes, en donnant le cas d'une corrélation entre la vaccination anti-hépatite et la sclérose en plaques ? Qu'en pensez-vous aujourd'hui ?

S'agissant de la relation entre sclérose en plaques et vaccination anti-hépatite B, les études épidémiologiques étaient effectivement divergentes, et le sont toujours. Mais sur beaucoup d'autres sujets, les résultats obtenus par des études conduites dans différents pays sont convergents. À titre d'exemples évoqués récemment, je citerais la relation entre exposition aux pesticides et risque de maladie de Parkinson ou celle entre l'exposition aux contraceptifs oraux et le risque vasculaire. En épidémiologie, science d'observation, plus encore que dans d'autres disciplines, un résultat doit être retrouvé dans plusieurs études indépendantes pour être vraiment pris en considération. Sans oublier que la confirmation par plusieurs études d'une association entre une exposition et une maladie, ne suffit pas pour établir la causalité.

M. Roger NORDMANN

Le coût des cohortes en santé étant fort élevé — ce qui les rend difficilement reproductibles — pourriez-vous nous préciser comment s'établit la liste des questions à y inclure lors de l'initiation d'une cohorte ? Un groupe pluri-disciplinaire est-il interrogé à ce moment de façon à ne pas ignorer une question importante ?

À titre d'exemple, il n'apparaissait pas évident dans les études concernant la prévalence des accidents cardio-vasculaires d'ajouter à la question concernant la consommation de graisses saturées celle de la consommation d'alcool. Il en est résulté la large controverse sur la réalité du « paradoxe français » et de sa relation avec une telle consommation d'alcool.

Les questions et les mesures incluses dans une étude épidémiologique dépendent d'abord des objectifs et sont longuement discutées dans des groupes pluri-disciplinaires. Une première difficulté est de trouver un compromis entre le nombre de données recueillies et leur qualité. Un questionnaire ou un interrogatoire trop longs, trop de tests, de mesures et d'examen complémentaires peuvent avoir un impact négatif sur le recrutement et le suivi d'une cohorte, et plus globalement sur la faisabilité de l'étude. Une autre difficulté tient au long délai entre le recrutement d'une cohorte et l'obtention des résultats. Les avancées de la science au cours de cet intervalle ne peuvent pas toujours être prises en compte de manière optimale.

M. François-Bernard MICHEL

Les initiateurs de cohortes profitent-ils, avant de lancer leur enquête, des raisons de succès, échecs, insatisfactions, des prédécesseurs ?

Les épidémiologistes, comme tous les autres scientifiques, ont en relation permanente avec leurs collègues travaillant dans d'autres pays. Ces échanges permettent des progrès méthodologiques continus, pour le recueil comme pour l'analyse des données.

M. René MORNEX

À partir de quand les conséquences thérapeutiques et de modification du niveau de vie ont été mises en œuvre à Framingham et comment cela a-t-il modifié les tendances épidémiologiques décelées dans les premiers facteurs des études ?

Les résultats obtenus par l'étude de Framingham ont eu un impact mondial et ont contribué à la mise en œuvre de prises en charge ayant permis une réduction considérable du risque vasculaire au cours des dernières décennies. Je ne sais pas si la population de la région de Framingham a bénéficié plus fortement ou plus précocement de ces prises en charge.