



Dr Nathalie Charbonnier,
journaliste, Paris

Définition

Le principe d'une étude de cohorte ou d'un observatoire consiste à suivre pendant un temps donné (plusieurs années ou plusieurs décennies) une population définie (la cohorte) et à recueillir au fur et à mesure pour chaque personne ou chaque patient, de nombreuses informations et les différents événements qui surviennent au cours du suivi. Plusieurs progrès majeurs de la médecine ont été générés par des cohortes.

Cohortes et registres : de quoi s'agit-il ?

Par Nathalie Charbonnier

On distingue deux types de cohorte :

- Les cohortes en population générale, qui permettent l'étude des déterminants de la santé et de la maladie
- Et les cohortes de patients qui suivent l'évolution de populations de sujets porteurs d'une pathologie définie et qui fournissent des données sur l'histoire naturelle de la maladie, son évolution sous traitement, la sécurité des traitements et l'impact des déterminants environnementaux ou biologiques de la maladie.

Existe-t-il une méthodologie particulière pour la mise en place et le suivi des cohortes ?

- La population qui est suivie au sein d'une cohorte ou d'un observatoire doit être homogène, c'est à dire inclure des personnes qui présentent des caractéristiques communes, par exemple, tous les patients ayant une SEP vivant en France (OFSEP).
- Ces études peuvent être prospectives, c'est à dire initiées à un moment donné et pour une période définie, ou rétrospectives, réalisées alors à partir des dossiers médicaux des patients.

- Aujourd'hui, les études dites "observationnelles" ou études de cohorte viennent compléter les études cliniques car représentatives d'une population globale, elles fournissent des informations essentielles, obtenues dans "la vraie vie".
- Les cohortes permettent d'étudier différents critères associés à la maladie : généraux (âge, ancienneté de la maladie, région...), médicaux (symptômes, poussées dans la SEP, données IRM, bilans biologiques...), sociaux (statut marital, vie sociale, activité professionnelle...), comportementaux (anxiété, dépression, réactions à l'annonce de la maladie...), économiques (coûts des traitements et de la prise en charge) et environnementaux, et de rechercher d'éventuelles associations et interactions entre tous ces facteurs.

Quelques exemples de cohortes menées en dehors de la SEP

- Dans le domaine des maladies cardiovasculaires, l'étude de Framingham débutée en 1948 et qui a suivi plus de 5 000 habitants sur plus de 40 ans, a largement contribué à la mise en évidence

des facteurs de risque cardiovasculaire (cholestérol, pression artérielle, tabac, cholestérol HDL, diabète, obésité...) en décrivant notamment dès 1960, les effets de la cigarette sur la survenue des maladies cardiovasculaires. On estime que les données issues de cette cohorte ont permis de proposer des mesures de prévention qui ont permis de réduire de moitié la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires.

- La Nurses' Health Studies initiée en 1976, qui a inclus et suivi plus de 238 000 infirmières, a fourni des informations essentielles dans le domaine de la santé de la femme, notamment les relations entre hormones et cancer. Ces données ont abouti à un meilleur dépistage du cancer du sein et à une diminution de l'incidence de cette maladie. Dans le cadre de cette cohorte, plus de 50 000 échantillons sanguins ont été récoltés, permettant aujourd'hui de rechercher des facteurs de risque biologiques de cancer du sein.
- La cohorte "National Child Development Study" (NCDS) développée dans les années 50 sur le devenir de 17 500 enfants nés en Grande-Bretagne, a permis d'identifier des facteurs de risque de mortalité infantile. C'est une des premières études qui a mis en évidence l'impact négatif du tabagisme chez la femme enceinte et de l'accouchement au domicile.
- Les données de la cohorte "EPIC" développée dans 9 pays ont démontré l'impact de l'obésité sur l'espérance de vie en Europe et ont permis de

définir des index de masse corporelle associés à des excès de mortalité.

- La cohorte "Portland Kaiser" en 1989-90 a permis d'étudier 24.000 femmes et de mettre en évidence que l'infection par le Papilloma Virus Humain (HPV) constitue le principal facteur de risque de la survenue du cancer du col de l'utérus.

Le cas particulier de la SEP

La sclérose en plaques en France est la cause la plus fréquente de handicap neurologique chronique chez le sujet jeune, puisqu'elle débute en moyenne à l'âge de 30 ans. Elle touche environ 1 personne sur 1000 et on estime qu'environ 70 000 personnes sont atteintes de SEP en France. Les femmes sont deux fois plus souvent touchées que les hommes.

La constitution d'une base de données commune, la base européenne EDMUS, (cf. interview de C. Confavreux) présente un grand intérêt tant pour le suivi des patients que pour la recherche et la réalisation d'études concernant cette maladie.

Le projet OFSEP (Cf. interview de C. Confavreux), Observatoire Français de la SEP, initié en 2011, vise à améliorer les soins et à lutter contre la sclérose en plaques. Il devrait permettre de mieux appréhender le retentissement personnel, professionnel et social de la maladie, l'effet des traitements de fond et les besoins quant à la prise en charge de la maladie en France.

Dix projets de cohorte retenus dont le projet OFSEP

Sur les 44 candidatures déposées, **10 cohortes ont été sélectionnées en janvier 2011** en réponse à l'appel à projets "Cohortes 2010" dans le cadre du programme "Investissements d'Avenir" lancé par la Présidence de la République Française :

- **CANTO**, cohorte sur le cancer du sein,
- **OFSEP**, cohorte sur la sclérose en plaque
- **RADICO**, cohorte sur les maladies rares
- **i-SHARE**, cohorte sur les relations entre certains comportements ou expositions et la survenue de certaines pathologies chez les jeunes adultes
- **E4N**, étude prospective sur les facteurs de risque génétiques et biologiques de certaines maladies
- **HOPE-EPI**, cohorte sur les cancers de l'enfant
- **KD-REIN**, cohorte sur l'insuffisance rénale chronique
- **CRYOSTEM**, étude sur les rejets de greffe dans les cancers du sang
- **COBLance**, cohorte sur le cancer de la vessie
- **Et Psy-COH**, cohorte sur les maladies psychiatriques chroniques.



Pr Christian Confavreux,
Hôpital Neurologique,
Lyon

Interview du Professeur Christian Confavreux (Lyon)

Par Nathalie Charbonnier

Comment est né le projet de l'OFSEP ?

C'est une longue histoire qui remonte aux années 1970s. C'est à cette époque que le service de neurologie de Lyon, alors dirigé par les professeurs Michel Devic et Gilbert Aimard, a commencé à s'intéresser à l'évolution générale et au pronostic de la Sclérose En Plaques (SEP). Les progrès réalisés en informatique, la mise en place de bases de données sur la SEP dans différents pays d'Europe et l'organisation d'une concertation européenne avec la présence d'un délégué par pays ont ensuite permis d'aboutir au projet EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) avec une première version du logiciel disponible dès 1992. EDMUS est un logiciel qui permet d'entrer les informations des personnes souffrant de SEP, vus en consultation ou hospitalisés.

Depuis, l'utilisation d'EDMUS s'est développée en France et dans les autres pays européens. Le logiciel EDMUS a beaucoup évolué puisqu'il permet aujourd'hui d'intégrer un grand nombre d'informations : outre les données démographiques et médicales simples, cet outil permet de décrire la maladie dans son intégralité pour chaque patient (symptômes, évolution de la maladie et du handicap, données IRM, résultats de biologie et des autres examens complémentaires, traitements). L'utilisation de cet outil par un grand nombre de neurologues français sur la base du volontariat a permis la création d'une "base EDMUS-France" et a conduit depuis 2005 à l'organisation des journées annuelles ACAD'EDMUS.

Le projet "OFSEP" (Observatoire Français de la SEP) fait partie des dix projets retenus en 2010 par

le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, dans le cadre de l'appel à projets "Cohortes" du programme "Investissements d'Avenir". Il bénéficie d'un soutien financier conséquent, d'environ un million d'euros par an pour une durée de dix ans. Il est développé de façon indépendante et à l'abri de toutes influences éventuelles. Il est basé sur l'utilisation du logiciel EDMUS par les neurologues dans leur pratique quotidienne et permet de mettre ainsi à jour les données, pour chaque patient, à chaque nouvelle consultation et/ou hospitalisation. Ainsi, cette base de données OFSEP s'enrichit au fur et à mesure au cours du temps.

Comment va fonctionner cette base de données OFSEP ?

Le projet OFSEP est mené avec le soutien d'un Comité de Pilotage et d'un Comité Scientifique. Par ailleurs, nous avons prévu d'organiser une réunion par an avec tous les neurologues participants à ce projet afin de les informer de l'état d'avancement du projet, de réfléchir et de discuter collectivement des décisions à prendre. Ce sont les Assises Annuelles de l'OFSEP qui succèdent aux Journées ACAD'EDMUS et se tiennent traditionnellement en février de chaque année.

Outre le fait que cette base de données OFSEP nous permet d'accéder rapidement et facilement à l'ensemble des informations concernant chaque patient et qu'elle constitue une aide à la décision pour la pratique médicale, elle représente par ailleurs un outil de recherche fantastique avec la possibilité, sans créer de nouvelle cohorte, de mener des études observationnelles et d'analyser



des questions spécifiques (épidémiologie, histoire naturelle de la maladie, évolution sous traitement, profil de tolérance d'un traitement, études médico-économiques...). Ceci est particulièrement intéressant en ce moment où nous assistons à une explosion de nouveaux traitements dans la SEP.

Une des questions essentielles sur laquelle nous travaillons avec le soutien de la CNIL et avec le Ministère de la Recherche, est la préservation de la confidentialité des données et la possibilité de les exploiter de façon anonyme.

Cette cohorte OFSEP est actuellement la plus grande cohorte de patients ayant une SEP, représentative, avec plus de 37 000 patients résidents en France inclus, soit plus de la moitié des patients ayant une SEP dans l'hexagone.

Le financement apporté dans le cadre du grand emprunt constitue une aide considérable car :

- il permet, d'une part, d'augmenter la taille et la richesse des informations intégrées au sein de la base de données, notamment les informations concernant l'imagerie (IRM) et la biologie,
- et d'autre part, une partie du budget alloué est distribuée au niveau des régions afin d'aider les

centres pour le recueil des données et la vérification de la qualité des données (par exemple avec le recrutement d'attaché de recherche clinique), l'objectif au final étant d'obtenir des informations complètes et bien renseignées au niveau de chaque centre.

Quels sont les premiers résultats obtenus à partir de la base OFSEP ?

Des mises à jour de la base OFSEP sont prévues trois fois par an et la dernière remonte au 15 octobre dernier.

Les premiers résultats présentés au congrès de l'ECTRIMS montrent des modifications de l'épidémiologie de la maladie au cours du temps avec une progression régulière du ratio Femmes/Hommes dans la SEP rémittente. Ainsi, curieusement, la proportion de femmes atteintes de SEP est de plus en plus importante d'année en année. Nous confirmons ainsi un phénomène observé au Canada mais pas en Suède. Par ailleurs, nous constatons une augmentation régulière depuis les années 1950s de l'âge au début de la maladie.