

Les cohortes : intérêt, rôle et position de l'InVS

Georges Salines, Catherine De Launay

Sommaire

Résumé	2
Introduction	4
1. Qu'est-ce qu'une cohorte épidémiologique : définition, finalités et typologie	5
1.1 Un outil principalement pour la recherche épidémiologique	5
1.2 Cohortes prospectives, rétrospectives et historico-prospectives	6
1.3 Cohortes spécialisées, cohortes multi-objectifs et cohortes généralistes	6
1.4 Cohortes ouvertes et cohortes fermées	7
1.5 Cohortes avec recueil actif et passif	7
2. Cohortes, veille sanitaire et surveillance	8
2.1 L'implication passée et actuelle de l'InVS dans les cohortes	8
2.2 À quelles missions de l'InVS les cohortes contribuent-elles?	8
2.2.1 Estimation de l'incidence d'une pathologie	9
2.2.2 Surveillance de l'apparition d'effets sanitaires dans une cohorte exposée	9
2.2.3 Investigation des conséquences sanitaires d'une exposition dans des cohortes existantes	9
2.2.4 Utilisation des "grandes cohortes représentatives" pour faire des enquêtes de prévalence dans la cohorte	9
2.2.5 "Quantification des risques": quantification de relations exposition-risque dans une cohorte	10
2.2.6 "Surveillance des risques": surveillance des tendances temporelles des relations exposition-risque dans des cohortes successives	10
2.3 Les limites de l'approche "cohorte prospective" vis-à-vis de la surveillance	10
2.3.1 Difficultés à maintenir la représentativité dans le temps	10
2.3.2 Impossibilité de surveiller des tendances temporelles de long terme, sauf par des cohortes ouvertes	12
3. Quels grands instruments doit privilégier l'InVS pour remplir ses missions?	13
3.1 Maintenir et renforcer les dispositifs existants de surveillance et développer un programme d'enquêtes périodiques transversales avec examen de santé et prélèvements biologiques	13
3.1.1 Maintenir et renforcer les systèmes de surveillance existants	13
3.1.2 Mettre en place un programme d'enquêtes périodiques avec examen de santé	14
3.2 Utiliser au mieux l'outil cohorte	14
3.2.1 En initiant des cohortes répondant à ses missions	14
3.2.2 En passant des contrats avec les organismes de recherche qui gèrent des cohortes	15
3.2.3 Le projet ELFE	15
3.3 Rechercher les synergies avec les infrastructures de recherche	15
3.3.1 Les instances d'orientation et de coordination: l'Institut de santé publique de l'Inserm et l'IReSP	15
3.3.2 Les instruments financiers: le programme "Très grandes infrastructures de recherche" (TGIR)	15
3.3.3 La mutualisation des outils	16
4. Conclusion	17
Références bibliographiques	18
Annexe	19

Les cohortes : intérêt, rôle et position de l'InVS

Georges Salines, Catherine De Launay (DSE, InVS)

Ce document a bénéficié des relectures et conseils de :

Françoise Weber, Jean-Claude Desenclos (DG, InVS), Ellen Imbernon, Béatrice Geoffroy-Perez (DST, InVS), Juliette Bloch, Anne Doussin (DMCT, InVS), Agnès Lefranc, Daniel Eilstein, Stéphanie Vandentorren (DSE, InVS), Christine Saura, Daniel Lévy-Bruhl, Jet de Valk et Caroline Semaille (DMI, InVS)

Les études de cohorte consistent à observer la survenue d'évènements de santé dans le temps au sein d'une population définie. Elles permettent, notamment, d'évaluer les liens entre des facteurs d'exposition (démographiques, biologiques, comportementaux, environnementaux, génétiques...) d'une part et la survenue d'évènements de santé (maladie, marqueur biologique...) d'autre part. Développées principalement dans une perspective de recherche étiologique, elles permettent de maîtriser un certain nombre de biais qui affectent les autres méthodes de recherche épidémiologique observationnelle et apportent ainsi des arguments sur l'éventuelle relation causale entre les expositions et les évènements de santé mesurés. Elles sont devenues un outil irremplaçable pour étudier les effets sur la santé d'expositions peu fréquentes ou impossibles à évaluer correctement de manière rétrospective. Elles sont, cependant lourdes et coûteuses à mettre en place.

Dans le champ de la veille et de la surveillance, les cohortes ne constituent pas l'outil le plus efficace ni du meilleur rapport coût/efficacité. La surveillance doit reposer principalement sur d'autres outils qui permettent l'observation de la population générale ou de larges échantillons de celle-ci : dispositifs déclaratifs obligatoires ou à visée exhaustive, réseaux de médecins sentinelles, registres de morbidité, analyse de bases de données médico-administratives, système multisource de surveillance des cancers, surveillance syndromique et enquêtes répétées en population. Dans une perspective de surveillance des populations vulnérables, ces différents outils ont toute leur place. Certains d'entre eux devront être renforcés, voire développés pour repérer les populations les plus vulnérables et pour répondre aux principales questions sur leur état de santé et leur exposition aux facteurs de risque. Cet effort devra porter en particulier sur les enquêtes répétées en population avec examen de santé et prélèvement biologiques. Les expériences françaises en ce domaine sont peu nombreuses et se limitent à l'Enquête nationale nutrition santé et, dans une moindre mesure, à certaines enquêtes de biosurveillance. Une grande enquête périodique avec examen de santé et prélèvements biologiques permettrait de répondre à des objectifs de santé publique multiples : prévalence de facteurs de risques, troubles métaboliques, infections chroniques, marqueurs d'immunité... et aux objectifs assignés à la biosurveillance humaine dans le domaine santé environnement. La réalisation d'un programme de biosurveillance est un engagement du Grenelle de l'environnement.

Les grandes enquêtes transversales ne doivent pas être confondues avec les cohortes, car elles ne comportent pas de suivi au long cours. Elles produisent des données de référence sur des échantillons représentatifs qui permettent de juger de la perte éventuelle de représentativité dans les cohortes. Elles leur sont donc utiles. En retour, les cohortes apportent des connaissances sur les relations expositions-effets qui sont indispensables pour traduire en risques pour la santé les niveaux de biomarqueurs ou la prévalence des facteurs de risques enregistrés dans les études transversales. Ces deux approches ne sont donc pas concurrentes mais complémentaires.

En complément de ces outils, les cohortes ont, par ailleurs, leur utilité et leur place dans la surveillance. Elles permettent notamment de mesurer la vitesse d'apparition des maladies (incidence) en

population générale ou dans des populations vulnérables particulières (groupes professionnels, enfants, personnes âgées...); de surveiller l'apparition d'effets sanitaires dans des populations exposées à un risque identifié, en particulier après une catastrophe industrielle ou naturelle ou après la mise en évidence d'une exposition professionnelle ou environnementale; d'évaluer et suivre dans le temps les relations expositions-risques. C'est dans cette finalité que l'Institut de veille sanitaire (InVS) utilise des cohortes depuis plusieurs années, notamment pour la surveillance de l'état de santé de plusieurs catégories de travailleurs (salariés d'EDF-GDF, de la RATP, d'Air-France), l'investigation des effets sanitaires suite à des expositions (personnels du campus de Jussieu exposés à l'amiante, salariés d'AZF exposés à l'explosion de septembre 2001, anciens élèves et personnels de l'école Marie-Curie de Nogent-sur-Marne exposés au radon). Pour cela l'InVS est amené à mettre en place des cohortes (AZF), à reconstituer des cohortes historiques (Nogent-sur-Marne) ou encore à utiliser les données de cohortes préexistantes mises en place initialement à des fins de recherche dans le cadre de partenariats (par exemple les cohortes 3C et PAQUID pour certains travaux consécutifs à la canicule de 2003).

Les cohortes ont, cependant, des limites en matière de surveillance. Ces limites résident essentiellement dans leur manque initial de représentativité ou de l'érosion de cette représentativité au fil du temps. Elles ne permettent pas de surveiller des tendances temporelles sur le long terme quand la cohorte est dite "fermée", c'est-à-dire lorsque les mêmes sujets sont suivis tout au long de l'étude, sans inclusions nouvelles.

Pour l'InVS, sur le plan opérationnel, les recommandations suivantes peuvent être faites en ce qui concerne les cohortes :

- pouvoir prendre l'initiative de mettre en place des cohortes lorsqu'elles sont nécessaires pour répondre à ses missions, comme c'est le cas en particulier dans le domaine santé travail (projet COSET) ou dans certains cas en santé environnement (surveillance post-catastrophe, surveillance de certaines populations exposées à des risques particuliers);
- rechercher des collaborations, y compris contractuelles, avec les organismes de recherche qui gèrent des cohortes de manière à pouvoir valoriser dans un objectif de veille et de surveillance les données qui sont recueillies par leurs équipes. À ce titre, la collaboration de l'InVS avec les projets CONSTANCES et NUTRINET doit être recherchée activement;
- s'impliquer davantage dans les instances d'orientation, de coordination et de financement, en particulier celles mises en place sous l'égide de l'Institut de santé publique de l'Inserm, afin de faire valoir les besoins de la veille et de la surveillance en amont de la mise en place des politiques de recherche;
- contribuer activement aux efforts de mutualisation des outils. Cette mutualisation devrait en particulier faciliter l'utilisation des grandes bases de données nationales (qui est un objectif essentiel du projet Plastico) mais aussi la collecte, la conservation d'échantillon biologiques et l'analyse des biomarqueurs.

En ce qui concerne ELFE, l'InVS recommande la mise en place de cette cohorte. Il s'agit en effet d'un projet unique en France dans

ses objectifs et ses dimensions, d'une originalité particulière parmi d'autres cohortes de naissance en Europe et dans le monde, en particulier du fait de son caractère très multidisciplinaire. On peut donc attendre de ce grand projet des résultats majeurs dans les années à venir, non seulement en matière de progrès de la recherche, mais aussi pour la surveillance, en particulier celle des expositions durant la période périnatale. C'est la raison pour laquelle l'InVS a d'ores et déjà fortement soutenu le projet en participant notamment à l'élaboration des objectifs et du protocole et à la réalisation des études pilotes. Cependant, ELFE étant, à ce stade, une cohorte fermée, le suivi dans le temps des expositions périnatales d'origine environnementale ne sera pas possible. Il faudra compléter le dispositif par la réalisation d'un programme d'enquêtes représentatives périodiques dont les effectifs

nécessaires, pour cet objectif, pourraient être moindres ou prévoir qu'ELFE devienne une cohorte ouverte avec de nouvelles inclusions périodiques dont la taille devra être précisée.

La plupart de ces recommandations, la nécessité de prendre en compte d'autres objectifs que ceux de la veille sanitaire et la surveillance dans une politique nationale des cohortes, ainsi que le besoin d'un recensement large des projets de cohorte en cours conduisent à conclure qu'il est nécessaire de prolonger le présent travail. L'InVS ne peut être (seul) l'animateur de la réflexion sur l'intérêt des cohortes pour la santé publique en France. Une telle réflexion devrait être organisée dans un cadre plus large associant d'autres organismes et en particulier l'Institut de santé publique de l'Inserm.

Introduction

Ce document a pour objectif de préparer la réponse à la demande de Madame la ministre de la Santé et des Sports qui a souhaité que des recommandations opérationnelles en matière de cohortes, qu'elles soient initiées par l'InVS ou par d'autres institutions, lui soient proposées. Cette demande doit répondre au souhait du gouvernement de développer les outils de surveillance des populations les plus vulnérables¹.

Les cohortes sont des outils épidémiologiques d'intérêt majeur pour rechercher les liens entre les facteurs biologiques, comportementaux et environnementaux et les effets sanitaires. La mise en œuvre de grandes cohortes, comportant plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines de milliers de sujets suivis pendant de longues périodes (plus d'une décennie) et ayant pour ambition de répondre à des questions de recherche, mais aussi de contribuer à la veille et à la surveillance, apparaît comme un enjeu majeur de la santé publique pour les années à venir. Dans cette perspective, de nombreuses questions sont débattues : faut-il laisser les projets se multiplier ? Doit-on au contraire concentrer les efforts sur un petit nombre d'études majeures ? Doit-on, face aux défis posés par la confrontation de l'épidémiologie moderne avec des risques toujours plus diffus ou des relations toujours plus complexes, mettre en place des "megacohortes" qui seules auront la puissance statistique nécessaire pour répondre aux questions posées ? Ou bien doit-on craindre que la complexité de ces projets ne leur permette pas d'obtenir les

résultats espérés et reconsidérer des projets qui engagent pour de longues années des budgets considérables ? Doit-on investir dans des recherches à long terme qui cherchent à résoudre des questions fondamentales ou doit-on privilégier des projets aux objectifs sans doute plus limités mais dont le "retour sur investissement" peut être plus rapide ?

L'Institut de veille sanitaire ne s'estime pas en mesure de répondre seul à ces questions, dont une bonne part relève de choix politiques autant que scientifiques, ces derniers concernant par ailleurs en première ligne les institutions de recherche. Le présent document se fixe des objectifs plus modestes : il présente l'intérêt et la place des cohortes du point de vue de la veille sanitaire et de la surveillance, en particulier de la surveillance des populations les plus vulnérables comme les enfants ou les catégories professionnelles soumises à des risques particuliers. Il traite également du rôle que l'Institut de veille sanitaire pourrait jouer dans la mise en place ou le soutien de certaines cohortes pour remplir ses propres missions.

La première partie s'efforce de clarifier la définition des termes employés, en donnant des exemples, afin d'éviter des confusions possibles dans la suite du document. La deuxième partie aborde la place que tiennent ou peuvent tenir les cohortes au sein de l'InVS, mais aussi les limites de ce type d'outils. Enfin, la troisième partie développe des recommandations pratiques.

¹ Lettre de mission de Madame Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports à Madame Françoise Weber, directrice générale de l'InVS, 8 février 2008 (cf. annexe).

1. Qu'est-ce qu'une cohorte épidémiologique : définition, finalités et typologie

Une étude de cohorte est un type d'enquête qui consiste à suivre dans le temps une population définie (la cohorte) et de comparer l'incidence d'un évènement (ex : mortalité ou morbidité) observée dans un ou plusieurs groupes d'individus définis en fonction de critères (âge, profession, conditions de vie, exposition à certains facteurs). Selon l'Institut de santé publique/Institut de recherche en santé publique de l'Inserm, une cohorte peut être définie de la manière suivante : "c'est une étude qui repose sur le suivi des sujets y participant selon un protocole préétabli. Elle a pour but de décrire les circonstances de survenue et l'évolution des maladies. La quantification des risques, ainsi que l'analyse fine du mode de constitution de la cohorte et de la cohérence des résultats observés permettent d'argumenter l'éventuelle causalité des liens mesurés"².

Lorsque l'exposition est dichotomique et que l'on compare l'incidence de la maladie d'un groupe d'exposé à celle d'un groupe non exposé, on parle d'enquête exposé-non exposé.

Selon Richard Doll [1], le terme "étude de cohorte" a été introduit par Frost³ en 1935 pour décrire une étude qui comparait la survenue de la maladie chez les individus nés à des périodes différentes. Les premières études de cohorte se définissaient donc plus comme des études de génération ou "cohortes générationnelles". Les premières études modernes de cohorte en santé publique, telles que nous les connaissons, ont débuté surtout après la seconde guerre mondiale. Certaines perdurent encore, c'est le cas, par exemple, de la cohorte Framingham qui a débuté en 1948 aux États-Unis. C'est sans doute la plus ancienne et la plus célèbre des cohortes qui a permis de mettre en évidence la plupart des facteurs de risques cardiovasculaires reconnus de nos jours. En France, l'Étude prospective parisienne mise en place dès 1967 a permis d'établir des données sur la mortalité en particulier par causes cardiovasculaire et continue d'apporter des résultats encore aujourd'hui [2].

1.1 UN OUTIL PRINCIPALEMENT POUR LA RECHERCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Les cohortes sont classiquement utilisées à des fins de recherche. La recherche désigne l'ensemble des actions entreprises en vue de produire et de développer les connaissances. Sa finalité peut être purement cognitive, notamment en termes de compréhension des déterminants et de leurs effets sur la santé. Elle peut aussi être appliquée, avec une finalité d'action en santé publique. Les méthodes de la recherche en santé publique, vu sa multidisciplinarité, sont variées. Dans le domaine de l'épidémiologie plus spécifiquement on distingue les approches expérimentales (essais d'interventions communautaires expérimentaux [randomisé] et quasi expérimentaux) des approches observationnelles et parmi ces dernières les approches

cas-témoins et de cohorte quand il s'agit d'étudier les facteurs de risque de survenue des maladies (épidémiologie analytique).

La cohorte est le type d'étude d'observation le plus apte à quantifier et déterminer l'existence et la forme d'une association entre des facteurs de risque et une exposition ou une pathologie ; les études d'observation ne peuvent cependant jamais formellement démontrer à elles seules une relation de causalité.

Selon l'ANRS⁴ : "une étude de cohorte doit être conçue pour répondre à plusieurs questions de recherche épidémiologique, clinique, biologique, ou de santé publique, même si certaines ne sont pas encore formulées de façon précises au démarrage de la cohorte".

Les avantages principaux des cohortes par rapport à d'autres méthodes d'enquêtes sont qu'elles permettent :

- la limitation des biais d'information, puisque les renseignements sur l'exposition sont enregistrés prospectivement et chez tous les sujets à risque d'exposition ;
- la prise en compte des pathologies concurrentes pour un même facteur de risque ou facteurs de risque concurrents pour une pathologie ;
- la possibilité de constituer des groupes de sujets exposés de taille suffisante pour étudier des expositions rares dans des cohortes de type exposés/non exposés ;
- la possibilité de tenir compte de phénomènes liés au temps (effet générationnel, effet de périodes...).

L'étude de cohorte est essentiellement réservée à l'analyse de maladies assez fréquentes. Les études cas-témoins étant plutôt utilisées pour les maladies plus rares.

Il est également possible de réaliser des études cas-témoins nichées dans une cohorte.

Les domaines d'utilisation des cohortes dans le monde de la recherche sont très diversifiés, et concernent tous les aspects de la santé en relation avec des facteurs de risque variés. Il est évidemment impossible de répertorier toutes les cohortes existantes à l'échelle internationale. Difficile également de toutes les identifier au niveau de la France tant les organismes et les équipes sont nombreux. Cependant, un premier recensement des cohortes pour lesquelles des équipes de l'Inserm sont impliquées a été entrepris en 2003-2004 à la demande du ministère de la Recherche.

En 2008, ce recensement faisait état de 90 cohortes selon les déclarations faites par les chercheurs. Par ailleurs, plus du tiers des enquêtes entreprises en 2005 par les équipes Inserm étaient menées sur des cohortes (www.inserm.fr/fr/inserm/programmes/sante_public/cohortes/).

² www.iresp.net/.

³ Wade Hampton Frost, professeur d'épidémiologie à l'université Johns Hopkins aux États-Unis. Pionnier de l'épidémiologie (1880-1938).

⁴ Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales.

L'IReSP⁵ en collaboration avec l'Institut de la santé publique de l'Inserm a entrepris de faire un recensement des cohortes existantes en France, tous instituts confondus⁶. Une base de données évolutive dédiée aux cohortes épidémiologiques, intitulée Epigramme est accessible sur : www.iresp.net.

1.2 COHORTES PROSPECTIVES, RÉTROSPECTIVES ET HISTORICO-PROSPECTIVES

Les enquêtes de cohortes sont en grande majorité prospectives, au point qu'"étude prospective" et "étude de cohorte" sont parfois considérés comme des synonymes. Mais les notions d'études de cohortes rétrospectives (historiques) ou historico-prospectives existent également.

Le principe des cohortes est le suivi longitudinal, à l'échelle individuelle d'un groupe de sujets. Dans les études prospectives, la survenue d'évènements de santé dont on étudie le lien avec les facteurs d'exposition est enregistrée uniquement postérieurement à l'inclusion grâce à un suivi prospectif.

À l'inverse, dans les cohortes rétrospectives ou historico-prospectives, tout ou partie de la période de suivi des sujets de la cohorte se situe dans le passé. On distingue :

- les cohortes rétrospectives (historiques) : la totalité de la période de suivi se situe dans le passé ;
- les cohortes historico-prospectives : au moment du démarrage de l'enquête, l'exposition mais aussi parfois une partie des évènements de santé attendus ont déjà eu lieu et cet historique est reconstitué rétrospectivement, mais le suivi se poursuit ensuite de manière prospective.

Ces cohortes historiques ou historico-prospectives peuvent être utilisées pour répondre à des objectifs de recherche. Un de leurs avantages est d'écourter le suivi, ce type d'étude est donc également privilégié pour les maladies apparaissant après une longue période d'exposition ou de latence. Cependant, il est alors nécessaire d'avoir suffisamment d'informations pour reconstituer la liste nominative des membres de la cohorte, les niveaux d'expositions individuelles et les évènements sanitaires passés. Ceci peut être un obstacle insurmontable [3].

Certaines cohortes historiques ou historico-prospectives sont conçues pour établir une surveillance, par exemple pour les enquêtes de morbidité et de mortalité en épidémiologie professionnelle. Elles peuvent être également utilisées pour étudier les conséquences sanitaires d'une catastrophe ou de tout autre évènement exposant [4]. Par exemple, dans le domaine de la santé liée aux expositions environnementales, on trouve la cohorte d'Hiroshima/Nagasaki et celle de Seveso.

Une étude de cohorte rétrospective a également été réalisée pour étudier les conséquences psychosociales pour les victimes à la suite des vagues d'attentats de 1995-1996 en France [5].

On trouve également dans cette catégorie des cohortes d'entreprise ayant pour objectif de surveiller les risques professionnels, telles que les cohortes EDF ou RATP initiées par l'InVS.

En pharmaco-épidémiologie on peut également utiliser une approche de cohorte à partir de bases de données médicales incluant des informations sur la prescription d'un produit de santé et des données médicales enregistrées prospectivement pour détecter la survenue d'évènements indésirables.

1.3 COHORTES SPÉCIALISÉES, COHORTES MULTI-OBJECTIFS ET COHORTES GÉNÉRALISTES

Les cohortes "spécialisées" sont les plus courantes, elles sont centrées sur un problème spécifique (effet d'une exposition ou d'une catégorie d'exposition, pathologies et/ou groupe de population).

Parmi les cohortes à visée de recherche sur un facteur de risque, on peut citer une des plus connues : la British Doctors' Study en Grande Bretagne qui a été mise en place en 1951 par Doll & Hill. Un questionnaire a été envoyé pendant plusieurs années à des médecins pour analyser les différents effets du tabagisme sur la santé, ainsi que l'évolution des risques après sa cessation [6].

Parmi celles à visée de recherche sur une catégorie de facteurs de risque, on peut citer à titre d'exemples : la cohorte 3C (Étude des 3 cités) qui étudie depuis 1999 les relations entre les pathologies vasculaires et les risques de démence, la cohorte PAQUID mise en place en 1988 afin d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel, l'étude PRIME (étude prospective de l'infarctus du myocarde), l'étude STANISLAS sur le déterminisme familial des facteurs de risques cardiovasculaires, DESIR (Données épidémiologiques sur le syndrome d'insulinorésistance), EPIDOS (Épidémiologie de l'ostéoporose), l'étude EVA (Épidémiologie du vieillissement artériel)...

Certaines de ces cohortes visent à établir les effets à moyen et long terme d'évènements de santé. C'est le cas de l'étude Epipage qui étudie les conséquences de la grande prématurité. Certaines cherchent à étudier les effets d'un traitement : exposition à un médicament ou un comportement, comme pour la cohorte SUVIMAX (supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) ou à l'étranger la Nurses' Health Study mise en place aux États-Unis en 1976 dans le but initial d'étudier les effets à long terme de la contraception orale sur la santé.

On trouve également des cohortes "multi-objectifs", c'est le cas par exemple de E3N, cohorte de 100 000 femmes adhérant à la MGEN, la plus grande cohorte française à ce jour. À l'heure actuelle,

⁵ Institut de recherche en santé publique. L'IReSP remplace depuis 2007 l'IVRSP créé à l'initiative de l'Inserm en 2004. IReSP compte aujourd'hui 24 partenaires qui permettent la mise en commun des moyens de recherche et de mettre en œuvre le suivi des orientations. Depuis mai 2008, l'IReSP s'intègre dans l'un des huit instituts thématiques de l'Inserm, l'Institut de santé publique dirigé par Gérard Bréard.

⁶ Résultats préliminaires de l'état des lieux des équipes de recherche en santé publique : 272 équipes ont été identifiées, dont 33 % sont des équipes Inserm, 25 % des équipes universitaires, 19 % des équipes CNRS. Les 23 % restants se répartissent entre CLCC, CHU, Cnam, École des mines, Sciences PO, EHESP, EHESP, Ined, Inra, IRD, InVS, Institut Pasteur, Irdes et IRSN.

le programme de recherche épidémiologique mené au sein de cette cohorte est centré sur la relation entre nutrition, hormones et cancer. On peut citer également le projet NUTRINET : il s'agit d'une cohorte prospective d'observation actuellement dont l'objectif principal est d'étudier les relations entre alimentation et mortalité. Le concept de cette étude repose sur la participation d'Internauts âgés de 18 à 75 ans. La taille d'échantillon attendue est de 500 000 personnes pour un suivi prévisionnel initial de 5 ans.

Entre les cohortes "multi-objectifs" et les cohortes dites "généralistes", la frontière est parfois ténue.

Les cohortes "généralistes" sont plus rares que les précédentes, elles couvrent un large éventail de problèmes de santé, voire de disciplines, et sont plus souvent réalisées en population générale.

Certaines cohortes généralistes peuvent être de taille modérée : c'est le cas d'EDEN (étude des déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'enfant) qui est réalisée sur 1 500 enfants nés dans deux maternités (Nancy et Poitiers), et dont les objectifs sont pluridisciplinaires : biologiques, environnementaux et sociaux. Cependant, les cohortes généralistes sont habituellement de plus grande taille que les cohortes spécialisées, et par conséquent communément plus complexes et coûteuses. De telles cohortes visent à constituer de véritables "laboratoires" permettant d'étudier de nombreuses questions, même si les données recueillies sont de ce fait relativement moins détaillées que dans les cohortes spécialisées. En France on peut citer GAZEL, CONSTANCES, COSET, et le projet ELFE. Ces grandes cohortes que l'on qualifie de "généralistes" sont récentes dans le paysage français. GAZEL est la plus ancienne, elle a été mise en place en 1989 et est composée de 20 500 agents d'EDF-GDF âgés à l'origine de 35 à 50 ans qui sont suivis jusqu'à leur décès. Plus d'une trentaine de projets de recherche épidémiologique portant sur des thèmes très diversifiés ont été mis en place à partir de cette cohorte par une vingtaine d'équipes françaises et étrangères. CONSTANCES, COSET et ELFE sont en cours d'élaboration. La cohorte CONSTANCES s'annonce comme "un laboratoire épidémiologique ouvert" c'est-à-dire qu'elle sera ouverte à des équipes de recherche extérieures [7]. Constituée en "population générale"⁷ et d'effectif important : 200 000 bénéficiaires du régime général inclus à partir d'une invitation à se rendre dans un centre d'examen de santé de la sécurité sociale, CONSTANCES (Consultants des CES) a des objectifs très généralistes et n'a pas de durée de suivi prédéfinie. Elle permettra d'étudier les effets de divers facteurs de risque à très long terme en tenant compte de l'évolution des connaissances et des techniques, qui suscitent constamment de nouvelles questions scientifiques. Ce projet affiche malgré tout des thématiques d'intérêt particulier : déterminants sociaux et professionnels de la santé, vieillissement, santé des femmes. En outre, les objectifs de la cohorte CONSTANCES incluent la contribution à la surveillance des risques professionnels au travers de la collaboration établie avec l'InVS pour le développement du projet COSET.

La cohorte COSET, qui devrait voir le jour grâce à CONSTANCES puisque COSET intégrera dans son échantillon des sujets de CONSTANCES, n'a pas d'objectif de recherche mais des objectifs de surveillance à la différence de toutes les cohortes citées dans ce paragraphe. Cette cohorte fait l'objet de développements en seconde partie, car elle représente la seule grande cohorte prospective mise en œuvre par l'InVS pour accomplir des missions de surveillance.

Enfin, le projet ELFE comprenant 20 000 nouveaux-nés de toute la France, a pour objectif de constituer une cohorte représentative en population générale, pluridisciplinaire. Elle a pour objectif d'analyser le développement de l'enfant dans son milieu, en tenant compte des différents facteurs en interaction tout au long du parcours jusqu'à l'âge adulte (facteurs environnementaux, sanitaires, nutritionnels, familiaux, sociaux, scolaires, comportementaux, ...). Elle permettra de comprendre l'impact des situations vécues durant l'enfance sur la santé, le développement physique, psychologique, social et professionnel des personnes. Il sera notamment possible de mesurer des expositions cumulées à des conditions environnementales spécifiques, ainsi que les comportements année après année, et d'analyser leurs conséquences en termes d'inégalités sociales et de santé.

1.4 COHORTES OUVERTES ET COHORTES FERMÉES

Une enquête de cohorte est dite fermée si les mêmes sujets sont suivis tout au long de l'étude. À l'inverse, l'étude est dite ouverte en cas de départs ou inclusion de nouveaux sujets dans la cohorte au cours du suivi. Cette distinction est fondamentale car le caractère ouvert ou fermé conditionne très fortement l'utilisation possible ou non d'une cohorte dans un objectif de surveillance, comme expliqué plus loin.

1.5 COHORTES AVEC RECUEIL ACTIF ET PASSIF

Le suivi des sujets dans une cohorte peut être parfois réalisé de manière "passive", c'est-à-dire sans contact direct avec les participants de la cohortes, par consultation de bases de données. Le cas le plus célèbre est celui de la British Doctor's study [6] où la mortalité des médecins était suivie à partir des certificats de décès. Dans d'autres cohortes, le recueil de données est effectué de manière active. Ce peut être par questionnaires administrés par des enquêteurs en face à face ou par téléphone ou des autoquestionnaires envoyés par la Poste ou remplis sur internet comme dans le projet NUTRINET. Les sujets de la cohorte peuvent aussi dans certains cas être soumis à des prélèvements biologiques ou environnementaux, ou à des examens médicaux, des mesures anthropométriques ou des tests psychologiques. Ces différents modes de recueil entraînent des conséquences bien différentes sur la participation des sujets et sur le "biais d'accoutumance" qui sera évoqué ultérieurement.

⁷ Il ne s'agit pas réellement d'un échantillon représentatif de la population générale mais des assurés du régime général de la Sécurité sociale, cependant les participants ne cesseront pas d'être suivis s'ils changent de régime.

2. Cohortes, veille sanitaire et surveillance

2.1 L'IMPLICATION PASSÉE ET ACTUELLE DE L'INVS DANS LES COHORTES

La plupart des domaines de la Santé publique couverts par l'InVS sont ou ont été concernés par des cohortes à des degrés divers.

- **En santé travail** l'outil cohorte est particulièrement utilisé par l'InVS, comme utilisateur ou comme maître d'oeuvre. Il s'agit le plus souvent de cohortes ouvertes, historiques ou historico-prospectives, qui permettent d'effectuer une surveillance de la morbidité et/ou de la mortalité de catégories de travailleurs (par activité professionnelle, par entreprise...). La cohorte COSET devrait être la première grande cohorte prospective mise en place à l'InVS : compte tenu des difficultés pour documenter les expositions professionnelles et l'incidence des pathologies qui leur sont associées en France, pour repérer d'éventuels risques émergents, pour suivre certaines populations ciblées, pour analyser les liens entre travail et pathologies non spécifiques pour la plupart, et pour repérer des effets sanitaires différés (parfois longtemps après l'exposition professionnelle), le Département santé travail de l'InVS a programmé de longue date la mise en place de cette cohorte prospective, multirisques, multi secteurs en population générale. COSET permettra de connaître et de surveiller la mortalité et la morbidité de la population active (et anciens actifs) en France par la description systématique et permanente de l'état de santé des actifs selon leur activité professionnelle et l'analyse des relations entre l'état de santé et l'activité professionnelle. À terme, la cohorte comprendra environ 200 000 sujets, assurés du régime général (issus de la cohorte CONSTANCES), du régime agricole, et du régime des indépendants. Cette cohorte prévoit des réinclusions périodiques.

Parmi les autres cohortes en santé travail, on peut citer :

- le projet COSMOP qui permet de surveiller la mortalité des actifs en France par cause selon l'activité professionnelle passée ;
- la cohorte AZF (cohorte fermée) qui permet de suivre les conséquences sanitaires de l'explosion de l'usine dans la population des travailleurs ;
- la cohorte Jussieu dont l'objectif est l'étude des effets sanitaires de l'exposition passive à l'amiante du personnel ;
- la cohorte COSALI, cohorte de réseau de surveillance épidémiologique des troubles musculo-squelettiques ;
- une cohorte des victimes de l'amiante identifiées par le Fiva.
- 6 cohortes d'entreprises (EDF-GDF, RATP, Air France, C-Prim, administration pénitentiaire, secteur de la chimie).

Par ailleurs, en accord avec l'Institut de recherche en santé publique (IReSP) l'InVS étudie la faisabilité de surveiller l'état de santé des travailleurs exposés aux nanomatériaux, considéré comme risque émergent dans le domaine des risques professionnels. En l'absence d'hypothèse précise sur les risques éventuellement associés à la production de nanomatériaux, le dispositif de cohorte semble à ce jour le plus adapté pour la surveillance de ces travailleurs afin de repérer d'éventuelles surmorbidités liées à cette activité.

- **La santé environnement** est une dimension essentielle de la cohorte ELFE. Il s'agit en effet d'une cohorte de naissance sur échantillon représentatif avec prélèvements biologiques et possibilité de mesures environnementales (radon), ce qui en fera une source de

données unique pour estimer la prévalence de certaines expositions à la naissance et pendant les premiers mois de la vie. Une étude d'impact de la canicule de 2003 parmi les personnes âgées des cohortes PAQUID et 3C a également été réalisée en collaboration entre le Département santé environnement et la Cire Aquitaine. Enfin, l'InVS prévoit de travailler sur les effets à long terme de la pollution atmosphérique au travers d'un projet en collaboration avec la cohorte Gazel et de la participation au projet européen Escape.

- **Certaines maladies chroniques et traumatismes** (asthme, accidents) sont étudiés dans le projet de cohorte ELFE. Le projet NUTRINET permettra de constituer une base de données nutritionnelles unique et novatrice sur un très grand nombre de personnes, qui servira à formuler des hypothèses sur les relations entre les facteurs nutritionnels, la morbidité et la mortalité en relation avec les programmes de surveillance des maladies cardiovasculaires, du diabète et du cancer. D'autres projets concernant les maladies chroniques pourraient être traités au sein de la cohorte CONSTANCES.

- **Les maladies infectieuses** sont également présentes dans la cohorte ELFE avec un projet relatif au cytomégalovirus. Dans le passé, une cohorte d'usagers de drogues a été utilisée afin d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH et le VHC et d'évaluer les facteurs de risque et comportements associés à la survenue d'une infection par le VHC lors du suivi prospectif. Ce projet a permis de faire des propositions pour adapter les politiques de prévention du VHC dans la population d'usagers de drogue.

2.2 À QUELLES MISSIONS DE L'INVS LES COHORTES CONTRIBUENT-ELLES ?

L'article L 413-12 du Code de la santé publique confie quatre missions à l'InVS :

1. la surveillance et l'observation permanentes de l'état de santé de la population ;
2. la veille et la vigilance sanitaires ;
3. l'alerte sanitaire ;
4. une contribution à la gestion des situations de crise sanitaire.

Les informations pouvant contribuer aux missions de l'InVS que peut fournir une cohorte sont variées. Le besoin d'informations est souvent d'ordre transversal et descriptif mais peut être également étiologique lorsque l'alerte ou la gestion d'une situation nécessite d'identifier la cause d'un problème de santé publique.

Les cohortes peuvent, on va le voir, servir notamment à :

- estimer l'incidence d'une pathologie ;
- surveiller l'apparition d'effets sanitaires chez des exposés ;
- investiguer les conséquences sanitaires chez des exposés ;
- estimer la prévalence d'une pathologie ou d'une exposition ;
- quantifier des relations exposition-risque.

Enfin, si la "surveillance des risques" dans des cohortes ouvertes n'est pas actuellement pratiquée, elle est théoriquement possible.

2.2.1 Estimation de l'incidence d'une pathologie

L'incidence est un indicateur de morbidité qui prend en compte la vitesse de survenue de la maladie dans une population [8]. Sa surveillance régulière peut mettre en évidence une variation du risque liée à des modifications de facteurs de nature diverse (comportements, environnement...).

Les registres de morbidité (tumeurs, hémopathies malignes, cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, malformations congénitales, maladies inflammatoires du tube digestif...), qui enregistrent les nouveaux cas de manière exhaustive, permettent une estimation optimale de l'incidence. Cependant, ce sont des outils lourds et coûteux d'autant qu'ils doivent s'inscrire dans la durée pour être fiables et utiles. Ils sont donc peu nombreux et couvrent généralement des territoires géographiques restreints. Par ailleurs, ils ne sont pas un outil pertinent pour toutes les maladies et ne peuvent recueillir qu'un nombre limité d'informations disponibles dans les dossiers médicaux.

Il est possible de mesurer une incidence dans une cohorte. Si celle-ci est représentative de la population générale, les résultats observés pourront être extrapolés à cette population. Ainsi, par exemple, l'InVS a été chargé d'identifier les facteurs de risque du cancer de la thyroïde pouvant expliquer son augmentation. L'incidence des pathologies thyroïdiennes étant inconnue dans la population française, cette estimation a été réalisée chez les sujets de la cohorte SUVIMAX [9]. Dans la cohorte des trois cités (3C), afin de rechercher l'association existante entre la maladie d'Alzheimer et les pathologies vasculaires, les cas incidents de démences, d'accidents vasculaires cérébraux et de syndromes coronaires aigus sont systématiquement détectés [10]. Par ailleurs, cette cohorte procurera des estimations de l'incidence des différents niveaux de handicaps et de leur réversibilité en fonction de l'âge.

Cette mesure d'incidence n'a pas de caractère continu et n'est pas en soi une surveillance : elle ne peut le devenir que si elle est répétée dans une cohorte ouverte ou sur des cohortes fermées successives⁸.

2.2.2 Surveillance de l'apparition d'effets sanitaires dans une cohorte exposée

C'est sans doute dans ce contexte que les cohortes sont les plus proches d'un véritable objectif de surveillance. Dans la surveillance des expositions après un accident industriel majeur par exemple. L'explosion de l'usine AZF est l'une des catastrophes industrielles les plus importantes de ces dernières décennies en France. Les conséquences ont été majeures (30 morts, plusieurs milliers de blessés). Travailleurs des entreprises, résidents des habitations détruites et sauveteurs de l'agglomération toulousaine ont été particulièrement exposés. Une cohorte de 3006 travailleurs volontaires a été mise en place en mai 2004 par le Département santé travail et suivie durant cinq années afin d'étudier les conséquences physiques, psychiques, et socioprofessionnelles de l'accident. Au Département

santé environnement de l'InVS, une réflexion est conduite sur la mise en place d'un protocole de constitution et de suivi de cohorte en cas d'accident industriel majeur. Ce travail permettra de proposer un plan d'actions prévu en amont afin d'obtenir une réaction rapide face à une telle situation (programme PERAIC : Préparation épidémiologique de la réponse aux accidents industriels et aux catastrophes).

Dans le cadre de la santé au travail, l'emploi de cohortes a aussi un grand intérêt. C'est par des études de cohortes de salariés que les risques de cancers consécutifs à des expositions à certaines substances chimiques comme le chlorure de vinyle, l'arsenic, le benzène, le cadmium, le chrome, l'amiante ont, entre autres, été mis en évidence. Dans cette perspective, le Département santé travail suit des cohortes pour certaines activités professionnelles (pompiers, personnels de l'administration pénitentiaire) et entreprises (EDF-GDF, RATP, Air France, entreprises du secteur de la chimie (projet) afin de surveiller l'impact de facteurs de risques connus ou le repérage de phénomènes émergents.

2.2.3 Investigation des conséquences sanitaires d'une exposition dans des cohortes existantes

Cette technique peut être considérée comme une variante de la méthode précédente : au lieu de constituer une cohorte "d'exposés", on utilise les sujets déjà inclus dans des cohortes existantes en caractérisant leur exposition et en relevant les événements de santé en rapport avec ces expositions.

Par exemple, dans les semaines qui ont suivi la vague de chaleur de l'été 2003, l'InVS, en collaboration avec l'Inserm a eu recours à deux cohortes existantes de personnes âgées (la cohorte PAQUID et la cohorte des trois cités) pour estimer l'impact de la canicule en termes de morbidité [11]. L'existence d'une cohorte offre donc un échantillon et une base de données sur lesquels l'InVS peut éventuellement s'appuyer pour investiguer de manière rapide un problème imprévu. Cette solution peut être moins coûteuse que si l'institut devait lui-même mettre en place une étude transversale pour y répondre.

2.2.4 Utilisation des "grandes cohortes représentatives" pour faire des enquêtes de prévalence dans la cohorte

La prévalence d'une maladie se définit comme la proportion du nombre de cas observés à un moment donné sur la population dont sont issus ces cas. Les enquêtes de prévalence sont par définition des enquêtes transversales. Cependant, une cohorte existante peut être une opportunité pour effectuer ce type d'étude lors d'un des relevés d'observation ponctuels (passage d'un questionnaire, convocation à un examen de santé) effectués dans la cohorte. Cependant, cette approche se heurte à des difficultés liées à la représentativité qui seront détaillées plus loin.

⁸ *Études répétées à intervalle de quelques années sur des "générations" successives.*

2.2.5 "Quantification des risques": quantification de relations exposition-risque dans une cohorte

Une majorité des travaux déjà effectués concernant l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé humaine ont concerné les effets à court terme, en particulier sur la mortalité [12].

Les connaissances des effets d'une exposition prolongée sont principalement fondées sur des études nord-américaines. Le Département santé environnement, dans son Programme de surveillance air & santé (Psas) a entrepris de quantifier les risques sanitaires associés à l'exposition chronique à la pollution atmosphérique, en France et en Europe. Seules les cohortes prospectives peuvent permettre de répondre à cet objectif. Ce travail est nécessaire car il existe une différence reconnue dans la nature des pollutions entre les États-Unis et l'Europe notamment pour la pollution particulaire et qu'il est important de réaliser des estimations plus complètes de l'impact sanitaire en étudiant des indicateurs particulièrement informatifs pour la décision comme le nombre d'années de vie sans incapacité perdues [13]. Pour atteindre ces objectifs, l'Institut utilisera des données de cohortes déjà existantes, comme la cohorte Gazel qui offre un accès aux données aux équipes et institutions extérieures. La mise en place de telles cohortes permettant l'étude des relations entre l'exposition chronique à la pollution atmosphérique et la santé nécessite d'inclure un grand nombre de sujets avec des expositions relativement contrastées pour pouvoir obtenir une puissance satisfaisante et mettre en évidence un risque éventuel, ainsi qu'une période de suivi relativement longue.

2.2.6 "Surveillance des risques": surveillance des tendances temporelles des relations exposition-risque dans des cohortes successives⁹

La notion de "surveillance des risques" a été introduite par Philippe Quenel [14]. Si l'établissement de liens entre une exposition et un effet sanitaire est l'objectif traditionnel de la recherche en épidémiologie, ces liens sont susceptibles d'évoluer dans le temps et ces évolutions peuvent faire l'objet d'une surveillance. C'est le cas des relations entre les concentrations de polluants atmosphériques et les risques sanitaires qu'ils entraînent à court terme. En effet, les polluants mesurés sont des "indicateurs" du mélange de polluants auxquels nous sommes exposés et les relations entre les composantes de ce mélange et les effets sanitaires sont complexes. La composition de la pollution atmosphérique évoluant, les relations entre les niveaux des polluants indicateurs et les effets dans le temps évoluent. Ces évolutions sont surveillées¹⁰ par l'InVS grâce au programme Psas.

Il est possible d'imaginer d'autres domaines où des relations complexes entre des expositions de natures diverses et des effets sanitaires varient au cours du temps du fait des multiples intrications entre les facteurs de risque. Par exemple, on peut imaginer que le poids respectif de facteurs nutritionnels, de l'exposition à des neurotoxiques comme le plomb, et de facteurs éducatifs et familiaux sur le développement intellectuel de l'enfant varient au cours du temps. Ces variations peuvent être

intéressantes à surveiller dans une perspective de santé publique pour mesurer l'impact des politiques publiques et pour recommander des priorités d'intervention. Ce type de surveillance pourrait se faire sur des cohortes successives, par exemple une cohorte de naissance du type ELFE qui serait répétée tous les 10 ans.

2.3 LES LIMITES DE L'APPROCHE "COHORTE PROSPECTIVE" VIS-À-VIS DE LA SURVEILLANCE

La surveillance se définit comme la "collecte continue et systématique, l'analyse et interprétation de données de santé essentielles pour la planification, la mise en place et l'évaluation des pratiques en santé publique, étroitement associée à la diffusion en temps opportun de ces données à ceux qui en ont besoin" [15].

La surveillance s'intéresse en priorité aux problèmes de santé publique sur lesquels on peut intervenir par une action, une prévention ou un traitement.

Pour un chercheur "la surveillance permet surtout de formuler des hypothèses qui sont ensuite étudiées au moyen d'autres méthodes, et notamment au moyen d'enquêtes étiologiques, mais la surveillance épidémiologique contribue aussi à la vérification de certaines hypothèses [16]". C'est pourquoi une des missions de l'Institut de veille sanitaire est également de faciliter l'interface entre la recherche et l'intervention: "nous avons besoin de la recherche pour élaborer des outils de surveillance plus performants, et nous fournissons à la recherche des champs et des questions nouvelles" [17]. Dans la pratique, on est parfois amené à faire de la recherche pour faire de la surveillance. Ces deux secteurs d'activités sont en tout état de cause étroitement liés et surtout les outils utilisés pour obtenir des données sont souvent les mêmes.

Si les cohortes prospectives sont classiquement conçues à des fins de recherche comme nous l'avons vu précédemment, elles peuvent être cependant utilisées dans certaines conditions pour répondre à des objectifs de surveillance. Néanmoins, on peut énoncer deux limites essentielles qui sont en partie dues au fait que les cohortes actuelles en France sont à inclusion fermée: la perte de représentativité dans le temps et l'impossibilité de surveiller des tendances temporelles. Ces limites font que les cohortes sont utilisées pour la surveillance dans des contextes bien particuliers.

2.3.1 Difficultés à maintenir la représentativité dans le temps

Dans une cohorte, comme dans toute enquête non exhaustive, l'extrapolation des résultats obtenus à la population générale dépendra de la représentativité de l'échantillon.

Dans toutes les études en population, même s'il y a tirage au sort, la sélection des sujets repose *in fine* sur l'acceptation des participants et donc sur le volontariat. L'échantillon étudié ne peut être considéré, *stricto sensu*, comme représentatif. Certaines catégories sociales y sont souvent légèrement surreprésentées, effet qui peut être en partie corrigé par l'utilisation de pondérations lors de l'analyse statistique.

⁹ Cf note 7.

¹⁰ Dans l'immédiat et de façon opérationnelle uniquement pour les effets aigus de l'exposition à la pollution atmosphérique.

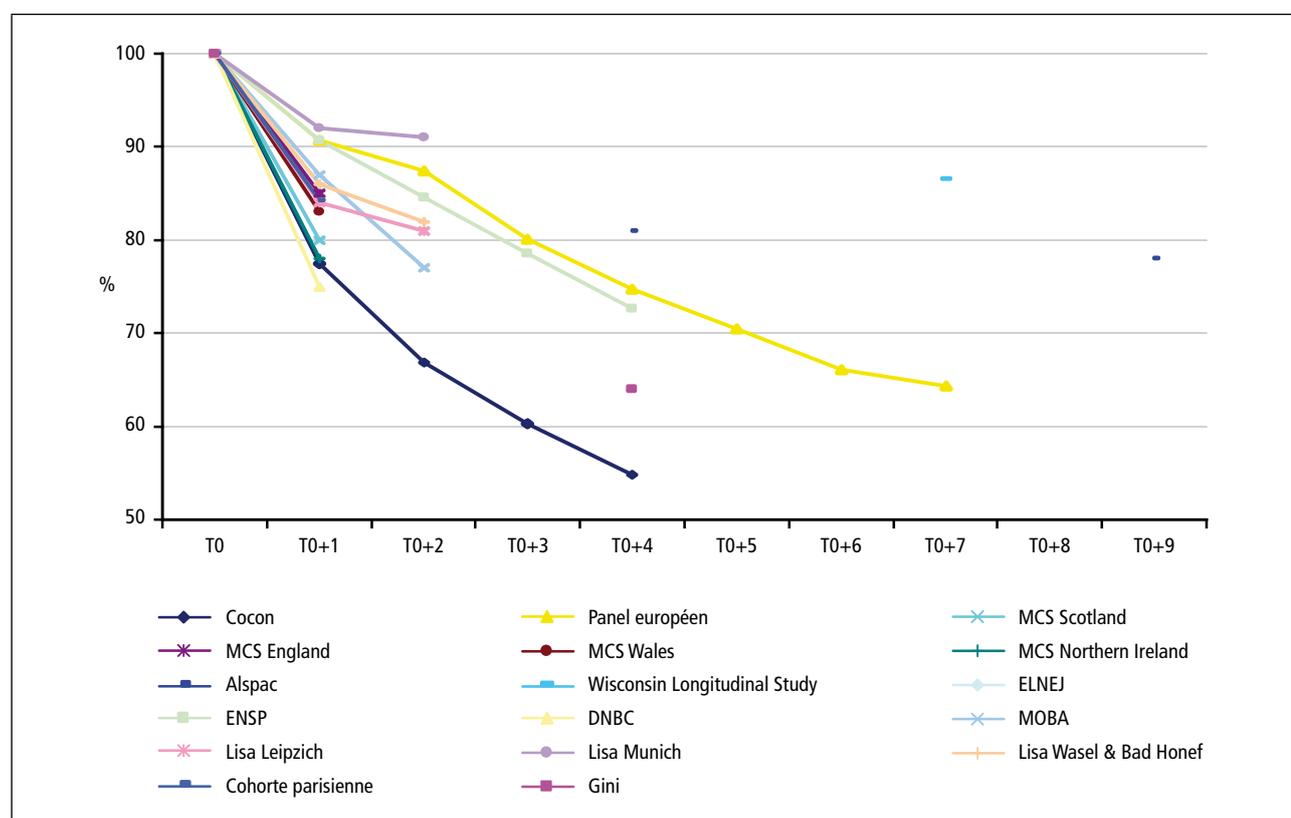
Mais plus le pourcentage d'acceptation de l'étude est bas, plus ces redressements sont contestables. Une façon d'atténuer ce problème est de pouvoir obtenir des données sur les non participants (par exemple de façon passive à partir de bases administratives), ce qui permet de comparer les caractéristiques des participants à celles des non participants.

Ceci est valable pour toute étude sur échantillon, mais, dans une cohorte, une fois qu'elle est établie, la plus grande difficulté sera de la garder représentative au fil du temps. Les personnes initialement incluses peuvent être "perdus de vue" pour diverses raisons comme le changement d'adresse, le décès, la maladie, le désintérêt vis-à-vis de l'étude... Un pourcentage de perdus de vue trop important limite la puissance statistique de l'étude et surtout entraîne des biais de sélection car les proportions de perdus de vue peuvent, dans l'exemple d'une cohorte où on s'intéresse à l'apparition de maladies,

être différentes chez les malades et les non malades. Une comparaison entre les caractéristiques des perdus de vue et les autres doit être entreprise pour limiter les conséquences de cette "attrition". Le taux d'attrition (ratio entre le nombre de perdus de vue et le nombre total de sujets dans l'échantillon) est un des critères majeurs qui permet d'évaluer la qualité d'une l'étude. Il est généralement très important la première année de suivi et continue d'augmenter au cours du temps. À terme il pose des difficultés croissantes au maintien de la représentativité. Parmi des études avec peu de perdus de vue, on peut citer la cohorte Gazel qui affiche 0,8 % de perdus de vue ou abandons en 13 ans. L'étude SUVIMAX ne compte que 1,5 % de perdus de vue. Ces excellents résultats sont liés aux caractéristiques de ces cohortes qui permettent un suivi des personnes dans des conditions particulières mais aussi aux moyens mis en place pour retrouver ces sujets ou les maintenir dans l'échantillon. Dans la plupart des études, le nombre des perdus de vue est bien supérieur.

| FIGURE |

L'attrition dans les cohortes



Source : document de travail équipe ELFE.

Le suivi des sujets participant aux études de cohorte est lourd à mettre en œuvre. On dénombre environ 3 millions de foyers, soit plus de 5,6 millions d'individus qui déménagent en France chaque année. Mais ce suivi peut être nettement amélioré par des techniques de traçage des sujets par l'emploi de bases de données nationales existantes (données enregistrées par la CAF, la Cnam...). Il s'agit d'une fonction proposée par la plateforme Plastico présentée plus loin dans ce document.

Dans une perspective de surveillance, les biais de sélection liés à l'acceptation au moment de l'inclusion dans une cohorte et ceux survenant tout au long du suivi sont susceptibles de nuire à la validité externe (représentativité) de l'estimation de la prévalence et de l'incidence des maladies. Par ailleurs de nombreuses cohortes ne sont pas représentatives de la population lors de leur constitution en lien direct avec la nature du sujet étudié.

2.3.2 Impossibilité de surveiller des tendances temporelles de long terme, sauf par des cohortes ouvertes

Par définition, la surveillance suppose un recueil continu de données qui permet de déceler des changements au fil du temps. C'est l'évolution par exemple de la mortalité, de l'incidence et la prévalence d'une maladie, de sa répartition ou de ses caractéristiques, qui fait que l'on peut évaluer l'impact de politiques de prévention, contribuer au repérage de nouveaux facteurs de risque, décrire l'émergence d'épidémies, ou des modifications des comportements... Or une cohorte prospective fermée n'est pas un outil adapté pour analyser des tendances temporelles représentatives¹¹ car si les individus suivis restent les mêmes au cours du temps, les observations faites périodiquement sur la cohorte ne sont, précisément pour cette raison, pas comparables entre elles. Deux paramètres peuvent expliquer cet apparent paradoxe : tout d'abord, les sujets de la cohorte vieillissent. Si on suit par exemple une cohorte de naissance où l'inclusion se ferait en 2010, on ne pourra jamais interpréter la différence entre la prévalence d'une maladie X en 2015 et celle mesurée en 2020 comme une tendance temporelle. On devra l'interpréter comme la différence de prévalences de cette maladie à l'âge de 5 ans et à l'âge de 10 ans, ce qui peut être intéressant en soi, mais qui n'est pas de la surveillance au sens strict. Cette première limite n'existe pas dans une cohorte "ouverte" où les caractéristiques d'âge et de sexe du panel peuvent rester à peu près constantes du fait que les "sorties" sont compensées par des "entrées". Les cohortes mises en œuvre par le Département santé travail utilisées à finalité de surveillance sont ainsi principalement des cohortes ouvertes. Par exemple, la cohorte Cosmop permet la description périodique et systématique de la mortalité par cause en fonction de l'activité passée à partir d'échantillons de population issus de l'Insee : l'Échantillon démographique permanent et le Panel DADS. Dans le champ des maladies infectieuses, certaines cohortes sont utilisées à des fins de surveillance comme par exemple pour la surveillance de la dynamique de l'incidence de l'hépatite C chez les usagers de drogue aux Pays Bas. Cette cohorte historique de plus de 20 ans est ouverte et recrute chaque année des nouveaux usagers de drogues intraveineux, ce qui lui permet de suivre au cours du temps et de manière représentative dans le temps la dynamique de l'incidence. Toutefois, les grandes cohortes prospectives en projet actuellement

en France, y compris ELFE sont des cohortes fermées. CONSTANCES et NUTRINET, pour ces raisons, pourraient envisager une inclusion périodique.

Même dans le cas d'une cohorte "ouverte", un deuxième paramètre limite l'intérêt des cohortes pour la surveillance : l'appartenance des sujets à une cohorte biaise l'échantillon. C'est particulièrement évident pour une cohorte avec examens de santé où des situations pathologiques ou la présence de facteur de risque peuvent être "dépistées". Des considérations éthiques font qu'il est nécessaire de communiquer ce type d'information aux personnes, et les actions préventives ou thérapeutiques qui vont être entreprises vont modifier l'interprétation. Dans le cas de maladies peu ou pas symptomatiques à leur début, l'incidence sera influencée par l'activité de dépistage, ce qui rend les estimations difficilement comparables avec d'autres sources de données. Par ailleurs, s'il s'agit d'un problème de santé curable, une fois décelé chez un sujet, il ne peut plus être à nouveau considéré dans l'estimation future de la prévalence dans le même échantillon. À titre d'exemple pour illustrer cette difficulté : si on relève des plombémies élevées à la naissance dans une cohorte de nouveaux-nés, ceci va nécessairement engendrer une prise en charge consécutive au diagnostic, un suivi et une modification des comportements pour diminuer les risques d'imprégnation. Si on estime à nouveau une prévalence cinq ans plus tard dans cette cohorte, les résultats seront différents de ceux qui auraient été observés dans une enquête transversale sur un échantillon d'enfants de cinq ans, car les enfants de la cohorte qui ont bénéficié d'une prise en charge correcte ne seront plus répertoriés parmi les cas de saturnisme alors qu'ils l'auraient sans doute été en l'absence intervention. Même dans les cohortes sans examens de santé, la simple appartenance à la cohorte, du fait par exemple de la réception régulière d'informations de la part des promoteurs de celle-ci, entraîne une modification des comportements (on parle de biais d'accoutumance), comme cela a été montré dans l'étude SUVIMAX. Ceci ne peut être totalement évité que dans des cohortes où le recueil est strictement passif et où l'information faite aux participants se limite à la demande d'acceptation initiale.

Par ailleurs, pour qu'une cohorte ouverte puisse évaluer une tendance temporelle, il sera nécessaire d'inclure régulièrement un nombre d'individus suffisant pour pouvoir détecter la variation temporelle souhaitée.

¹¹ Il est question ici de tendances de long terme. Des phénomènes épidémiques limités dans le temps peuvent être observés dans une cohorte.

3. Quels grands instruments doit privilégier l'InVS pour remplir ses missions ?

3.1 MAINTENIR ET RENFORCER LES DISPOSITIFS EXISTANTS DE SURVEILLANCE ET DÉVELOPPER UN PROGRAMME D'ENQUÊTES PÉRIODIQUES TRANSVERSALES AVEC EXAMEN DE SANTÉ ET PRÉLÈVEMENTS BIOLOGIQUES

Dans un contexte budgétaire limité, le renforcement des systèmes de surveillance existants et le développement d'enquêtes transversales doivent être clairement identifiés comme des choix prioritaires pour l'InVS.

3.1.1 Maintenir et renforcer les systèmes de surveillance existants

Un grand nombre de chantiers ont été ouverts et sont actuellement en cours de réalisation :

- les dispositifs déclaratifs obligatoires (30 maladies font l'objet d'une déclaration obligatoire actuellement en France, dont la plupart sont des maladies infectieuses, mais aussi le saturnisme de l'enfant) ou à visée exhaustive (intoxications au CO, toxicovigilance) doivent être améliorés de manière à être plus simples pour leurs utilisateurs et pour les déclarants, et, pour certains, plus réactifs. Un effort important est notamment en cours pour développer les systèmes informatiques associés à ces dispositifs, passer d'une transmission papier à la télétransmission et produire des estimations d'incidence basées sur ces systèmes et redressées pour corriger le manque d'exhaustivité;
- les systèmes basés sur des réseaux de professionnels de santé volontaires : la capacité de veille sanitaire et d'alerte de l'InVS repose en grande partie sur ses partenaires et notamment sur les capteurs que sont les réseaux de médecins libéraux, de services hospitaliers, de médecins du travail, de laboratoires publics et privés... Ces réseaux font actuellement l'objet d'un effort de rationalisation et d'amélioration, avec notamment le rapprochement des Grog (Groupes régionaux d'observation de la grippe) et du réseau de médecins sentinelles de l'unité 707 de l'Inserm. Ces réseaux sont particulièrement nombreux et importants dans le domaine de la surveillance des maladies infectieuses où ils constituent parfois le seul système de surveillance pour certaines maladies (exemples : infections sexuellement transmissibles, hépatite C, syndrome hémolytique et urémique, coqueluche, résistance aux antibiotiques des pneumocoques). Pour d'autres maladies, ils apportent des données complémentaires très utiles à la déclaration obligatoire par exemple (surveillance des activités de dépistage du VIH, VHC et du VHB, réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob). Un certain nombre de programmes dans le domaine de la surveillance des risques professionnels (MCP, Samotrace, Sentasm, TMS,...) s'appuient également sur des réseaux de professionnels de la santé au travail qui doivent être maintenus;
- les registres de morbidité : ces registres permettent de calculer de manière très précise l'incidence de la pathologie concernée. La France disposait de 41 registres de morbidité en 2007. Des efforts d'amélioration de ce dispositif sont faits, en particulier pour améliorer la qualité des registres existants, pour surveiller de nouvelles maladies et pour augmenter leur couverture géographique. Une couverture géographique nationale n'est cependant pas un objectif pour des raisons de lourdeur logistique et de coût financier qui font privilégier une autre piste (voir infra). Par ailleurs, les registres ne recueillent pas à ce jour de données socioprofessionnelles ou environnementales sur les cas enregistrés. Les Départements santé travail et santé environnement travaillent à élaborer des propositions pour améliorer le dispositif en ce sens ;
- l'analyse de bases médico-administratives, type programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), données de remboursements issues du Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (Sniir-AM), registre des causes médicales de décès (CépiDc-Inserm) est très utile du fait de la disponibilité et de la couverture nationale de ces bases. Mais, le fait que l'objectif initial n'est pas celui de la surveillance doit être pris en compte dans l'interprétation des données qui de ce fait n'est pas toujours aisée. Un accès plus facile à ces bases, la prise en compte des besoins de santé publique dans leur constitution et contenu et leur interopérabilité sont des objectifs majeurs pour la surveillance et la recherche dans les années à venir ;
- le système multisource de surveillance des cancers : on a vu que l'un des inconvénients des registres pour surveiller la morbidité est l'absence de couverture nationale, qu'il est illusoire d'espérer atteindre du fait du caractère très lourd des registres français et de leur coût financier. Aucune base de données médico-administrative actuelle n'est en mesure de donner une information de qualité suffisante pour pallier cette absence de couverture nationale des registres. Pour répondre à ce double manque, le système multisource de surveillance des cancers est un projet qui vise à permettre une surveillance de l'incidence des cancers avec une couverture nationale à partir du croisement de deux bases médico-administratives existantes (PMSI et ALD) et d'une troisième source qui serait constituée par la transmission des résultats informatisés des laboratoires d'anatomo-pathologie ;
- la surveillance non spécifique (appelée aussi surveillance syndromique) a été introduite plus récemment (après les événements du 11 septembre 2001 et en France surtout après la canicule de 2003). Elle vise à détecter des événements sanitaires inattendus et des menaces sanitaires nouvelles, ce qui n'était pas le cas auparavant avec les outils traditionnellement utilisés. Le système SurSaUD permet de répondre à cet objectif par le recueil de données non spécifiques compilées par quatre sources d'informations : les données de passages aux urgences transmises par les services hospitaliers issues du réseau Oscour (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences), les données transmises par le réseau SOS médecins, les données de mortalité de l'Insee

et de l'Inserm (CépiDc qui donne les causes de mortalité) [18]. Ce système a déjà montré son intérêt notamment pendant l'épidémie de chikungunya à la Réunion ou lors de la canicule de l'été 2006 [19]. Le système SurSaUD doit être étendu géographiquement à l'ensemble de la France.

3.1.2 Mettre en place un programme d'enquêtes périodiques avec examen de santé

La réalisation d'enquêtes transversales sur échantillons représentatifs est la méthode de choix pour estimer la prévalence dans la population générale des maladies, mais aussi de certaines caractéristiques et facteurs de risques comme les comportements, la taille, le poids, la tension artérielle, ou les niveaux de biomarqueurs. La répétition périodique de telles enquêtes est un outil majeur de surveillance. Ces enquêtes apportent également des données de références qui sont utiles à l'interprétation des résultats des cohortes dont on a vu la difficulté à maintenir la représentativité au cours du temps. Ces deux types d'approches se complètent donc et ne s'opposent pas.

La France dispose d'enquêtes nationales déclaratives périodiques (Health Interview Survey, HIS). Elles peuvent se réaliser par autoquestionnaire postal ou par interview, par téléphone ou en face à face, par ordre de coût croissant. Leur principal inconvénient pour la surveillance épidémiologique est l'aspect "déclaratif", source de biais plus ou moins important selon les pathologies. Il s'agit principalement de l'enquête santé protection sociale, biennale, visant à étudier les liens entre recours aux soins et statut social, de l'enquête santé de l'Insee, quinquennale, visant à décrire l'état de santé de la population sous l'angle fonctionnel et enfin du cycle d'enquêtes annuelles en milieu scolaire (alternativement élèves de grande section de maternelle, CM2 et 3^e). Le dispositif est complété par les Baromètres de l'Inpes (santé, santé environnement, santé nutrition), enquêtes par téléphone sur le modèle du Behavioural Risk Factors Surveillance System américain.

L'InVS réalise déjà un certain nombre d'enquêtes transversales périodiques ciblées basées sur des échantillons représentatifs (enquêtes de prévalence de l'hépatite B et C, l'enquête Coquelicot auprès des usagers de drogues, l'enquête nationale des infections nosocomiales, l'enquête séro-épidémiologique des maladies à prévention vaccinale) ou non représentatifs mais qui sont souvent le seul moyen de toucher des populations vulnérables et donc de remplir les missions de l'InVS (Baromètre gay, Presse gay, enquête CDAG, enquête coinfection VIH et hépatites).

Par contre, notre pays ne réalise pas d'enquête "généraliste" avec examen de santé (Health Examination Survey, HES) à l'exception de l'enquête ENNS qui n'a été réalisée qu'une seule fois. Or la Direction générale de la santé et des consommateurs de la commission européenne (DGSanco) préconise de réaliser de telles enquêtes périodiquement, comme cela est pratiqué par le Royaume-Uni, le Canada et les USA. Onze pays de l'Union européenne vont participer au pilote d'enquête avec examen de santé proposé par la DGSanco. Ces enquêtes sont certes coûteuses et lourdes à monter mais l'examen clinique par un professionnel de santé permet de recueillir des données beaucoup plus détaillées et de manière plus fiable qu'un simple questionnaire. De plus, des examens complémentaires sont possibles, notamment une prise

de sang, permettant le suivi de paramètres biologiques, tels que les marqueurs sérologiques d'infection chroniques (hépatites virales...), d'infections passées ou d'immunité vaccinale (enquête séro-épidémiologiques), les biomarqueurs d'exposition, d'effets précoces et de susceptibilité aux polluants environnementaux. La connaissance chez l'homme des concentrations biologiques des polluants environnementaux (biomarqueurs) reflète l'exposition intégrée, qui résulte de toutes les voies possibles (alimentaire, cutanée, respiratoire). Les États-Unis (programme NHANES depuis 1976), le Canada, l'Allemagne (GerES), la Suède, la république Tchèque, la région Flamande en Belgique disposent de grands programmes de biosurveillance des contaminants environnementaux dans leur population. Ces programmes permettent d'évaluer les expositions de populations à divers polluants, et éventuellement leurs effets sur la santé, de suivre leurs évolutions dans le temps, de connaître les disparités géographiques. Il est ainsi possible de cibler des mesures de réduction des expositions, de développer des campagnes d'information ou de dépistage vis-à-vis des populations les plus concernées, d'évaluer les politiques de santé publique.

Une grande enquête périodique avec examen de santé et prélèvements biologiques permettrait donc de répondre à des objectifs de santé publique multiples : prévalence de facteurs de risques, troubles métaboliques, infections chroniques, marqueurs d'immunité... et aux objectifs assignés à la biosurveillance humaine dans le domaine santé environnement. La réalisation d'un programme de biosurveillance est un engagement du Grenelle de l'environnement et constitue un objectif stratégique majeur pour l'InVS.

3.2 UTILISER AU MIEUX L'OUTIL COHORTE

Même si les cohortes ne constituent sans doute pas un outil central pour l'Institut de veille sanitaire par rapport aux objectifs prioritaires qui viennent d'être évoqués, il y a une juste place pour les cohortes qui sont un instrument complémentaire important dans la panoplie des méthodes que l'InVS doit utiliser.

3.2.1 En initiant des cohortes répondant à ses missions

L'Institut doit favoriser voire initier des cohortes quand elles ont une finalité qui répond à ses missions. Dans le domaine des risques professionnels, les outils existants (registres, bases de données médico-administratives, grandes enquêtes...) ne permettent pas, pour la plupart de documenter la question du lien entre le travail et la survenue d'événements de santé. En effet, le plus souvent, ces systèmes ne comportent aucune information professionnelle. Lorsque cette dernière information existe, elle est contemporaine des données de santé, ce qui interdit toute surveillance des effets différés par rapport aux expositions. Par ailleurs, la recherche rétroactive d'expositions professionnelles est entachée de nombreux biais et de qualité bien moindre que lorsque l'information est recueillie de manière prospective. En outre de nombreuses questions relatives au repérage de pathologies émergentes liées à l'activité professionnelle et à ses modifications nécessite le suivi prospectif de populations de travailleurs. Le Département santé travail est par conséquent très intéressé par l'emploi de cet outil qui dans ce contexte répond bien à des objectifs de surveillance.

En matière de santé environnement, des cohortes de personnes exposées à des événements environnementaux (par exemple à la suite d'accidents industriels ou de catastrophes naturelles) peuvent être mises en place dans un objectif de surveillance.

3.2.2 En passant des contrats avec les organismes de recherche qui gèrent des cohortes

L'InVS doit pouvoir avoir accès aux données produites par les grandes cohortes et qui lui sont utiles pour l'accomplissement de ses missions. Il doit de même pouvoir négocier avec les promoteurs de cohortes la prise en compte de certains de ses objectifs dans l'élaboration des protocoles. L'InVS doit donc être un partenaire contractuel avec une part de soutien financier, des projets de cohorte qui permettraient d'atteindre ses objectifs.

L'InVS doit faire savoir et spécifier qu'il serait plus intéressé par des données issues de cohortes ouvertes et par des données de biosurveillance réalisées à partir des biothèques mises en place. CONSTANCES et NUTRINET envisagent d'ailleurs pour ces raisons des inclusions périodiques, même si les modalités n'en sont pas parfaitement définies à ce jour.

Il apparaît donc pertinent de mettre en œuvre des collaborations avec les équipes qui coordonnent les cohortes. Ces collaborations se traduisent généralement par des conventions de partenariat, impliquant ou non un soutien financier. Cette recherche systématique de partenariats est de toute manière nécessaire pour des raisons stratégiques, scientifiques et économiques.

3.2.3 Le projet ELFE

La faiblesse des connaissances actuelles sur les conséquences sanitaires des expositions durant la grossesse et la petite enfance, ainsi que la recherche de synergies entre des objectifs de recherche et de biosurveillance ont joué un rôle important dans la réflexion qui a conduit à l'élaboration du projet ELFE. Ce projet est la meilleure proposition actuellement avancée pour combler ce déficit de connaissance. Il s'agit d'un projet unique en France dans ses objectifs et ses dimensions. Il existe certes d'autres cohortes de naissance en Europe et dans le monde, souvent plus importantes en effectif. Il existe aussi des cohortes de grossesse, qui apporteront une meilleure précision dans la caractérisation des expositions très précoces. Cependant, le projet ELFE possède une originalité particulière, du fait de son mode d'inclusion et surtout de son caractère très multidisciplinaire. On peut donc attendre de cette étude des résultats majeurs dans les années à venir, apportant des informations uniques et adaptées aux problématiques de notre pays. Le comité d'orientation stratégique du projet ELFE, dont fait partie l'InVS a défini les conditions nécessaires au démarrage de cette cohorte, qui sont l'obtention d'un budget suffisant, qui a été chiffré (environ 28 millions d'euros sur 6 ans), et la mise en place d'une gouvernance plus structurée, dont les contours ont été définis (passer d'un GIS à une structure de type unité mixte). Des arbitrages favorables à la mise en place de ces propositions ont été rendus. Le projet ELFE devrait donc se concrétiser et il permettra d'inclure un volet "périnatalité et petite enfance" dans le programme national de biosurveillance.

3.3 RECHERCHER LES SYNERGIES AVEC LES INFRASTRUCTURES DE RECHERCHE

3.3.1 Les instances d'orientation et de coordination : l'Institut de santé publique de l'Inserm et l'IReSP

Le GIS (Groupement d'intérêt scientifique) IReSP fait suite à l'Institut virtuel de recherche en santé publique (IVRSP) qui avait été créé en 2004 à l'initiative de l'Inserm. Il regroupe maintenant 24 partenaires.

L'Inserm est l'organisme pivot de ce GIS désormais rattaché à l'Institut de santé publique, qui est l'un des huit Instituts thématiques de l'Inserm. L'IReSP vise notamment la définition d'une politique scientifique de recherche en santé publique en France et la mise en place d'une politique de gestion des outils collectifs. Dans son programme de recherche en santé publique 2007-2010, l'IReSP souhaite réaliser un état des lieux des cohortes existantes en France. Il pourra participer également à leur financement aux côtés des financeurs habituels. Par ailleurs, il pourra soutenir des actions visant à la mise à la disposition de la communauté scientifique de données d'études déjà exploitées par la constitution d'une méta base de données, accessible à l'ensemble des chercheurs. Il envisage également la possibilité d'inclure les préoccupations de chercheurs en santé publique dans des grandes études ou inversement, réfléchir à la mise en place éventuelle de nouvelles recherches sur des questions de santé publique émergentes.

L'InVS est membre du GIS mais sa place pourrait être renforcée. Nous sommes confrontés de manière régulière, pour pouvoir répondre à nos missions, aux limites actuelles de la connaissance : il est difficile de surveiller des "risques" sans que les dangers soient établis, ce qui est parfois demandé à l'Institut dans le domaine santé environnement notamment. L'Institut peut donc être force de proposition vis-à-vis de la recherche, notamment dans l'élaboration des orientations et des contenus des appels d'offre, même s'il n'est pas lui-même un organisme de recherche.

3.3.2 Les instruments financiers : le programme "Très grandes infrastructures de recherche" (TGIR)

La Direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI) du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et la Direction générale de la santé (DGS) du ministère de la Santé ont récemment mis en place une procédure de sélection des grandes cohortes en vue de leur financement. Cette procédure prévoit une évaluation de la qualité des projets par un Conseil scientifique ainsi que la mise en place d'une Cellule de coordination.

Le budget nécessaire à la mise en place d'une plateforme de recherche et développement des grandes cohortes biomédicales avait été estimé par la DGRI en janvier 2008 à 50 millions d'euros pour la constitution de 10 grandes cohortes, et à 21 millions d'euros par an en coûts de fonctionnement.

L'InVS doit pouvoir contribuer aux orientations stratégiques en matière de grandes cohortes afin de faire valoir les finalités de surveillance et de santé publique discutées dans ce rapport. Il devra aussi, dans le cadre de son programme de travail, collaborer avec des équipes de recherche pour les projets de cohortes qui intégreraient des fonctions de veille/surveillance jugées prioritaires et y apporter un soutien financier.

3.3.3 La mutualisation des outils

3.3.3.1 Le projet Plastico

Impulsé par l'IRESP, l'objectif du projet de plate forme Plastico (Plate-forme scientifique et technique pour l'aide à la gestion de cohortes et de grandes enquêtes épidémiologique) est de mutualiser certaines tâches qui sont communes à la plupart des grands projets de cohorte afin d'accroître la professionnalisation, d'obtenir des économies d'échelle, et de manière générale de faciliter la mise en place des cohortes. Dans un premier temps, l'IRESP envisage de mettre en place une structure de préfiguration temporaire qui pourrait faire l'objet d'une simple convention entre les partenaires concernés (Inserm, CnamTS, InVS). Partiellement opérationnelle pour le projet CONSTANCES et COSET, son objectif est de s'étendre à la communauté scientifique des épidémiologistes, sous forme pérenne, en proposant des prestations de nature scientifique et technique aux équipes concernées [20].

Les principales fonctions de Plastico seraient :

- l'accès à de grandes bases de données nationales et appariement de données individuelles ;
- la mise au point des algorithmes de validation diagnostique ;
- le traçage de sujets inclus dans des enquêtes ;
- le codage de certains types de données ;
- la saisie automatique de questionnaire.

La plupart de ces fonctions ne sont pas spécifiques des cohortes et seraient également très utiles pour d'autres types de systèmes de surveillance. L'InVS a notamment des besoins d'accès aux données médico-administratives qui se posent en des termes voisins de ceux auxquels sont confrontés les promoteurs de cohortes.

Il est donc légitime et indispensable que l'InVS soit étroitement associé à des projets de mutualisation des outils tels que Plastico et en devienne un partenaire à part entière.

3.3.3.2 Mutualisation des outils pour la biosurveillance

Au-delà de Plastico, ou par extension des objectifs de Plastico, on peut penser à la mutualisation d'autres outils. C'est en particulier le cas dans le domaine de la biosurveillance. La collecte, la conservation d'échantillon biologiques et l'analyse de biomarqueurs dans ces échantillons sont des problématiques communes aux enquêtes de biosurveillance et aux études de cohorte. Ces tâches posent des problèmes considérables aux plans éthique (sélection des sujets, acceptation, rendu des résultats...), logistique (acheminement, conservation), technique (laboratoires), et financier. Par ailleurs, si la biosurveillance proprement dite peut se limiter à réaliser ces opérations dans des enquêtes transversales, elle est confrontée à des difficultés au moment de la communication des résultats aux participants du fait de l'absence de données sur les effets sanitaires des niveaux de biomarqueurs mesurés. Pour progresser dans ce domaine, des études longitudinales doivent être entreprises. Ces études peuvent se concevoir sous la forme d'un suivi prospectif des sujets (ou d'une partie des sujets) qui ont participé à une enquête transversale de biosurveillance. Il y aurait donc un intérêt majeur à développer les liens entre équipes de recherche et équipes de biosurveillance autour de ces questions.

4. Conclusion

Les études de cohorte sont le seul outil capable de répondre à certains objectifs de recherche en épidémiologie, notamment lorsqu'il s'agit d'étudier les effets d'expositions peu fréquentes ou impossibles à évaluer correctement de manière rétrospective.

Dans le domaine de la veille et de la surveillance, les cohortes ont un intérêt certain pour observer l'incidence de certains phénomènes dans la population générale ou dans des populations particulièrement vulnérables (groupes professionnels, enfants, personnes âgées...), de surveiller l'apparition d'effets sanitaires dans des populations exposées, en particulier après une catastrophe industrielle ou naturelle ou après la mise en évidence d'une exposition professionnelle ou environnementale, d'évaluer et suivre dans le temps les relations expositions-risques.

Cependant, l'utilisation des cohortes occupe une place limitée pour la surveillance qui repose principalement sur d'autres outils : dispositifs déclaratifs obligatoires ou à visée exhaustive, systèmes de surveillance basés sur des réseaux de professionnels de santé volontaires, registres de morbidité, analyse de bases de données médico-administratives, système multisource de surveillance des cancers, surveillance syndromique. Il est ainsi primordial de maintenir et renforcer ces outils existants.

Le développement d'un programme d'enquêtes transversales périodiques avec examens de santé et prélèvements biologiques sur des échantillons représentatifs de la population est un des grands enjeux de la surveillance dans les années à venir. Un tel programme

permettrait de répondre à des objectifs de santé publique multiples : prévalence de facteurs de risques, troubles métaboliques, infections chroniques, marqueurs d'immunité... et aux objectifs assignés à la biosurveillance humaine dans le domaine santé environnement, qui est un engagement du Grenelle de l'environnement.

Les enquêtes transversales et les cohortes ne sont cependant pas des approches concurrentes mais complémentaires.

L'InVS doit continuer à prendre l'initiative de mettre en place des cohortes lorsqu'elles sont nécessaires pour répondre à ses missions, comme c'est le cas en particulier dans le domaine santé travail ou dans certains cas en santé environnement (surveillance post-catastrophe, surveillance de certaines populations exposées à des risques particuliers).

Il doit aussi rechercher des collaborations avec les organismes de recherche qui gèrent des cohortes de manière à pouvoir valoriser dans un objectif de veille et de surveillance les données qui sont recueillies par leurs équipes. L'InVS doit être un partenaire actif dans les instances d'orientation, de coordination et de financement. Il doit participer activement aux efforts de mutualisation des outils dont le meilleur exemple actuel est le projet *Plastico*.

Pour travailler dans ce sens, il serait intéressant de prolonger le présent travail par une réflexion organisée dans un cadre plus large associant d'autres organismes que l'InVS et en particulier l'Inserm à travers son institut de santé publique.

Références bibliographiques

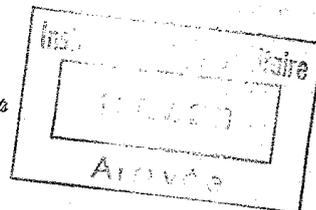
- [1] Doll R. Cohort studies: history of the method. I. prospective cohort studies. *Soz Praventivmed* 2001;46:75-86.
- [2] Rault C, Tzourio C, Guillemot D, Ledoux S, Bréart G, Lebrun E, *et al.* Les Cohortes à l'Inserm : état des lieux et bilan. Rapport intermédiaire. 2008.
- [3] Germonneau P, Castor C. Étude des conséquences d'une exposition aux rayonnements ionisants sur la santé des personnes ayant séjourné à l'école Marie Curie de Nogent-sur-Marne (Val-de-Marne). Institut de veille sanitaire, février 2004.
- [4] Verger P. Démarches épidémiologiques après une catastrophe. Module 1 : les différents types d'enquête épidémiologique. InVS 2005 [cited 2008 Dec. 12]; available from: www.invs.sante.fr/publications/2005/epidemiologie_catastrophes/module1.pdf
- [5] Verger P, Dab W, D'éclairage D, Loze J, Deschaseaux Voinet C, Abenhaim L, *et al.* The psychological impact of terrorism: an epidemiologic study of posttraumatic stress disorder and associated factors in victims of the 1995-1996 bombings in France. *Am J Psychiatry* 2004;161(8):1384-9.
- [6] Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2(6051):1525-36.
- [7] Zins M, Goldberg M. La cohorte Constances. Laboratoire épidémiologique ouvert. Protocole scientifique. Inserm Unité mixte 687 2006 [cited 2008 Dec. 12]; available from: www.constances.fr/Protocole%20scientifique%20Constances.pdf
- [8] Ancelle T. Statistique épidémiologie. 2^e éd. Maloine, 2006.
- [9] Estaquio C, Castetbon K, Valeix P. Estimation de l'incidence des pathologies thyroïdiennes dans la cohorte SUVIMAX, France, 1994-2002 : résultats préliminaires. Journées scientifiques de l'InVS, 07-08 décembre 2004.
- [10] Alperovitch A, Dartigues J, Ritchie K, *et al.* L'étude des trois cités : relation entre pathologie vasculaire et démence. *Rev Méd Ass Maladies* 2006;37(2):117-24.
- [11] Les études liées à la canicule 2003. Rapport annuel 2004. Institut de veille sanitaire, 2005.
- [12] Blanchard M, Borrelli D, Chardon B, Chatignoux E, Declercq C, Fabre P, *et al.* Analyse des liens à court terme entre pollution atmosphérique urbaine et mortalité dans neuf villes françaises. Institut de veille sanitaire, 2008.
- [13] Filleul L, Eilstein D, Le Tertre A, *et al.* Programme de surveillance air & santé (Psas-9). Estimation des effets à long terme sur la mortalité de la pollution atmosphérique urbaine : quels critères pour le choix d'une cohorte ? Institut de veille sanitaire, 2004.
- [14] Quénel P. Surveillance de santé publique et environnement. *Rev Epidemiol santé publique* 1995;43(5):412-22.
- [15] Tracker S. Surveillance. In: Greg M. *Field Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1996.
- [16] Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G. *Épidémiologie méthodes et pratique*. Paris: Médecine-science Flammarion, 2005.
- [17] Weber F. Continuer à tirer les enseignements des crises et se préparer à affronter de nouveaux défis. Rapport annuel 2007. Institut de veille sanitaire, 2008.
- [18] Surveillance spécifique et non spécifique : les deux piliers de l'alerte. Rapport annuel 2007. Institut de veille sanitaire, 2008.
- [19] L'InVS organise une rencontre européenne sur la surveillance syndromique. Institut de veille sanitaire 2008 [cited 2008 Dec. 12]; available from: www.invs.sante.fr/presse/2008/communiqués/surveillance_syndromique_290908/index.html
- [20] Goldberg M, Zins M, Lert F. Proposition pour la création d'une plate-forme scientifique et technique pluri-organisme pour l'aide à la gestion de cohortes et de grandes enquêtes épidémiologiques. Le projet Plastico. Inserm, 2007.



Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports

La Ministre

FH/NL D08 1228



Paris, le - 8 FEV. 2008

Madame la directrice générale,

L'institut dont vous venez de prendre la direction a une mission majeure de surveillance de l'état de santé de la population et d'alerte face aux risques de crises sanitaires qui constituent l'une des principales menaces pour notre démocratie. Sentinelle permanente, il est un élément central dans l'identification des risques sanitaires et dans la surveillance de l'état sanitaire de la population permettant ainsi la définition la plus pertinente et réactive des priorités d'action en vue de la protection et de l'amélioration de la santé de nos concitoyens. La détection, la collecte et l'analyse des événements de santé, ainsi que l'alerte des pouvoirs publics sont les missions principales de l'institut.

A l'occasion de votre prise de fonctions, je souhaite préciser certaines orientations prioritaires pour cet institut.

Votre premier objectif sera de consolider les dispositifs mis en place depuis 2003 en matière d'alerte. Ces dispositifs permettent notamment le recueil en routine et en temps réel des données de santé provenant des services d'urgence, des médecins de ville et des certificats de décès. Il importe de poursuivre simultanément, et en partenariat avec les acteurs de la recherche médicale, le développement des outils de détection et d'analyse des signaux ainsi que des outils de modélisation. Il s'agit d'être en mesure de détecter dans les meilleures conditions de sensibilité et de délai l'émergence d'un risque sanitaire et d'en prédire les facteurs de gravité.

Vous devrez également poursuivre et développer les missions de surveillance de l'état de santé de la population en portant une attention particulière aux risques émergents dans les domaines professionnels et environnementaux et aux populations les plus vulnérables. Je vous demande ainsi de déterminer une série d'indicateurs sanitaires pour anticiper et suivre l'impact sanitaire de ces risques émergents. Je souhaite également que l'institut prenne en compte davantage dans ses travaux les facteurs sociaux-économiques. L'efficacité des politiques de santé publique étant conditionnées par l'information des populations et/ou des professionnels de santé sur les risques ou les conduites à tenir, je vous propose de renforcer les partenariats avec l'INPES, pour affiner les stratégies et cibler les actions de prévention sur les constats et les préconisations que vous aurez établis. Le gouvernement souhaite développer les outils de surveillance sanitaire des populations les plus vulnérables. A ce titre, je vous demande de me proposer, d'ici la fin 2008, des recommandations opérationnelles en matière de cohortes, qu'elles soient initiées par l'InVS ou par d'autres institutions, s'agissant notamment du projet ELFE.

Madame Françoise WEBER
Directrice générale de l'Institut de veille sanitaire
12, rue du Val d'Osne
94415 SAINT-MAURICE Cedex

14, avenue Duquenois - 75 350 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 56 60 00 - Télécopie : 01 40 56 60 00

En matière de surveillance, l'InVS poursuivra sa contribution aux programmes issus de la loi de santé publique de 2004, notamment pour le suivi des événements indésirables graves liés aux soins, de la couverture vaccinale et des événements survenant en milieu de travail. Par ailleurs, l'institut contribuera, en tant que de besoin, à l'évaluation des actions relevant de mes priorités telles que la santé des jeunes, le suicide des jeunes, la santé des femmes (mortalité maternelle), la tuberculose notamment depuis la suspension de la vaccination obligatoire, les mesures nationales pour la radiothérapie, la surveillance de l'épidémie de l'infection à VIH par des enquêtes de terrain auprès des populations vulnérables et l'analyse du risque résiduel transfusionnel selon diverses hypothèses.

L'efficacité de vos actions en matière d'alerte, mais aussi de surveillance, est conditionnée par la qualité du maillage territorial que l'InVS a mis en place et qui doit à être développé. Il repose sur la consolidation des cellules interrégionales d'épidémiologie ainsi que sur la structuration des réseaux de surveillance à l'échelon régional, dans le contexte de la mise en place des agences régionales de santé.

De la même façon, il conviendra de poursuivre le déploiement d'un système d'information performant. Il s'agira en priorité de renforcer les modalités d'exploitation et de partage des données de l'InVS avec ses partenaires et d'améliorer la diffusion de ces résultats.

Je souhaite enfin que l'institut renforce sa position au plan européen et international. Je compte qu'il contribue activement au programme de la présidence française de l'Union européenne en 2008.

Je vous adresse mes vœux de réussite au sein de cet institut dont les missions sont au service de l'aide à la décision des pouvoirs publics et vous prie d'agréer, madame la directrice générale, l'expression de mes salutations distinguées. *et les meilleures*



Roselyne BACHELOT-NARQUIN

Les cohortes : intérêt, rôle et position de l'InVS

Les études de cohorte ont été développées principalement dans une perspective de recherche étiologique. Dans le champ de la veille et de la surveillance, les cohortes ne constituent pas l'outil le plus efficace, ni du meilleur rapport coût/efficacité. La surveillance doit reposer principalement sur d'autres outils. Les enquêtes répétées en population avec examen de santé et prélèvement biologiques devront être développées. Ces grandes enquêtes transversales ne doivent pas être confondues avec les cohortes, car elles ne comportent pas de suivi au long cours. Ces deux approches ne sont pas concurrentes mais complémentaires.

Les cohortes ont leur utilité et leur place dans la surveillance et l'Institut de veille sanitaire (InVS) utilise des cohortes depuis plusieurs années. Elles ont, cependant, des limites qui résident essentiellement dans leur manque initial de représentativité ou de l'érosion de cette représentativité au fil du temps. Elles ne permettent pas de surveiller des tendances temporelles sur le long terme quand la cohorte est dite "fermée", c'est-à-dire lorsque les mêmes sujets sont suivis tout au long de l'étude, sans inclusions nouvelles.

Pour l'InVS, sur le plan opérationnel, les recommandations suivantes peuvent être faites :

- pouvoir prendre l'initiative de mettre en place des cohortes lorsqu'elles sont nécessaires pour répondre à ses missions ;
- rechercher des collaborations, y compris contractuelles, avec les organismes de recherche qui gèrent des cohortes de manière à pouvoir valoriser dans un objectif de veille et de surveillance les données qui sont recueillies par leurs équipes (y compris la cohorte ELFE dont l'InVS a recommandé la mise en place) ;
- s'impliquer davantage dans les instances d'orientation, de coordination et de financement, afin de faire valoir les besoins de la veille et de la surveillance en amont de la mise en place des politiques de recherche ;
- contribuer activement aux efforts de mutualisation des outils.

L'InVS ne peut être (seul) l'animateur de la réflexion sur l'intérêt des cohortes pour la santé publique en France. Une réflexion devrait être organisée dans un cadre plus large associant d'autres organismes et en particulier l'Institut de santé publique de l'Inserm.

Mots clés : cohorte, surveillance épidémiologique, InVS, enquête transversale, biosurveillance, France

Cohorts: their interest and role, and InVS standpoint

Cohort studies were developed primarily in the context of etiologic research. In the field of monitoring and surveillance, cohorts are neither the most effective nor the most cost-effective tools. Monitoring should be based primarily on other tools. Repeated population surveys, which include health assessment and biological sampling should be developed. These large cross-sectional surveys should not be confused with cohorts, as they do not include long-term monitoring. These two approaches are not competing, but complementary.

Cohorts have their usefulness and role to play in monitoring and the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) has been using cohorts for several years. They have however several limitations that are mainly due to their initial lack, or decline over time, of representativeness. They do not contribute to monitoring temporal trends over the long term when the cohort is considered "closed", in other terms, when the same subjects are followed throughout the study without any new inclusions.

From an operational standpoint, InVS can make the following recommendations:

- have the capacity to initiate the implementation of cohorts when necessary in order to meet its missions;
- look for partnerships, including contractual partnerships with research organizations that manage cohorts, so as to add value to data collected by those involved, for monitoring and surveillance purposes (including the ELFE cohort, the implementation of which has been recommended by InVS);
- engage further with guidance, coordination and funding bodies, in order to assert the monitoring and surveillance needs well before developing research policies;
- contribute actively to the efforts of tools sharing.

InVS can not (on its own) be the facilitator of the debate related to the interest of cohorts in public health in France. Further consideration should be planned in a broader context involving other agencies, in particular the Inserm Public Health Institute.

Citation suggérée :

Georges Salines, Catherine De Launay. Les cohortes : intérêt, rôle et position de l'InVS. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, janvier 2010, 20 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne
94 415 Saint-Maurice Cedex France
Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00
Fax : 33 (0)1 41 79 67 67
www.invs.sante.fr

ISBN : 978-2-11-099073-0
Tirage : 50 exemplaires
Impression : France Repro –
Maisons-Alfort
Réalisé par Diadeis-Paris
Dépôt légal : janvier 2010