

LCA des études de cohortes approfondissement



Dr Marie VIPREY

UE 12

DFASM1 – Lyon-Est

2025-20256

OBJECTIFS

- Savoir reconnaître les différents types d'études de cohortes
- Connaître leurs points faibles et forts
- Connaître les études cas-témoins nichées dans une cohorte, leurs limites et leurs forces

PLAN

- Principes méthodologiques des différents types d'études de cohortes : cohorte historique et pronostique
- Evaluation du risque de biais de ces études
- Principes méthodologiques des études cas-témoins nichées dans une cohorte, leurs limites et leurs forces

CONNAISSANCES ANTERIEURES

- FGSM3 – UE Santé Publique Formation à la recherche LCA
 - LCA cohortes
 - LCA cas-témoins
- FGSM2 – UE Santé Publique Formation à la recherche LCA
 - Les grands types d'études épidémiologiques
 - Les études de cohorte
 - Les études cas-témoins

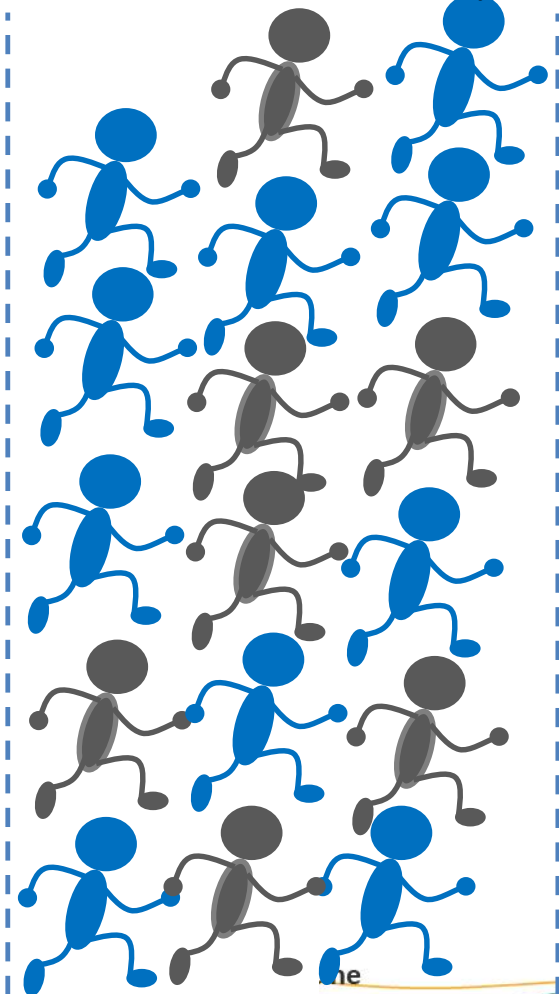
Rappels

Objet de l'étude - type d'étude

Objet	Type d'étude le plus approprié
Efficacité Traitement/ Intervention	Essai Clinique Randomisé (si possible en double insu)
Etiologie	Etude de cohorte Etude cas-témoins
Pronostic	Etude de cohorte
Performance Test diagnostique	Etude transversale (test vs gold standard = Se Sp VPP VPN RV)
Incidence	Etude de cohorte
Prévalence	Etude transversale (ou cohorte)

La constitution de la cohorte

Début de l'étude : inclusion des individus (INDEMNES de l'évènement étudié)



Individu exposé au facteur de risque (FDR) bleu



Individu non exposé au facteur de risque bleu

- **Cohorte à point de départ transversal ou avec groupe de comparaison interne** : sélection d'un groupe de personnes (échantillonnage) puis définition exposition
- **Cohorte de type « exposés/non exposés » ou avec groupe de comparaison externe** : sélection dépendante du statut d'exposition (pour les expositions rares)

Le suivi de la cohorte

Postérieur à l'inclusion et similaire entre
sujets exposés et non exposés



Individus ayant développé la maladie
au cours du suivi



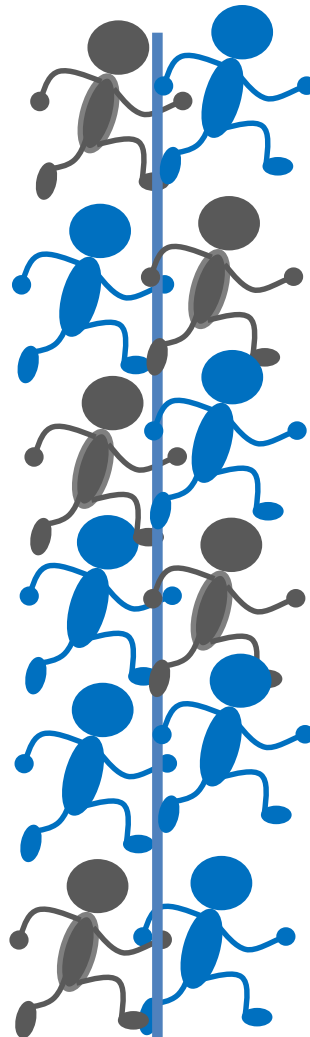
Décès



Décès



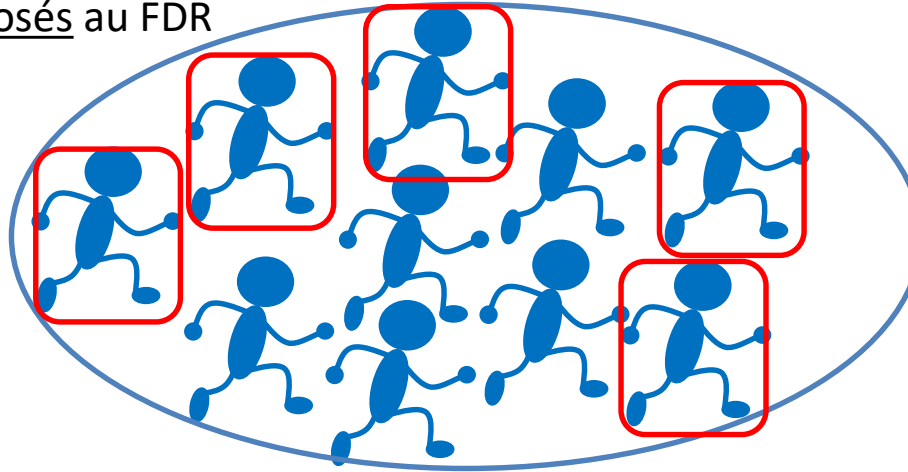
Fin du suivi



Individus n'ayant pas développé la
maladie au cours du suivi

Le suivi de la cohorte

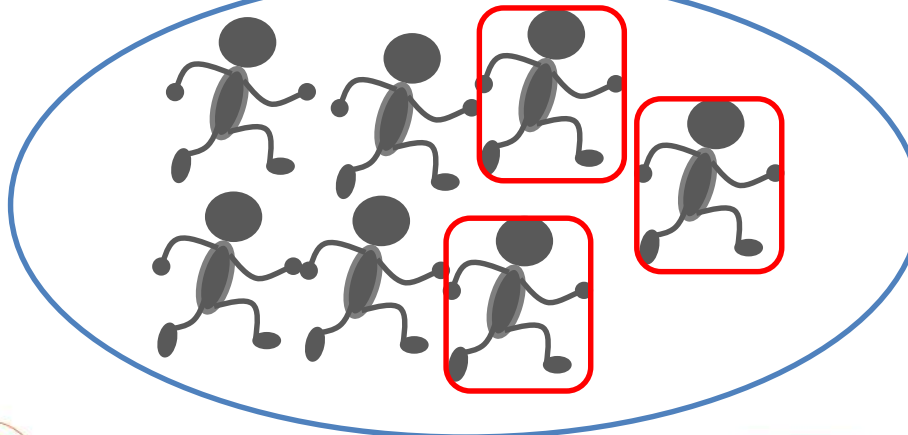
Exposés au FDR



Risque de devenir malade
chez les exposés

$$R_{\text{exp}} = 5/10 = 50\%$$

Non-exposés au FDR



Risque de devenir malade
chez les non-exposés

$$R_{\text{non-exp}} = 3/7 = 43\%$$

Risque Relatif (RR)

$$R_{\text{exp}}/R_{\text{non-exp}} = 0,5/0,43 = 1,2$$

Le risque relatif

- Mesure d'association : comparaison de l'incidence de la maladie entre les 2 groupes

	Malades	Non malades	
Exposés	a	b	$I_{exp} = a/(a+b)$
Non exposés	c	d	$I_{non-exp} = c/(c+d)$

Risque relatif (RR) = incidence exposés / incidence non exposés

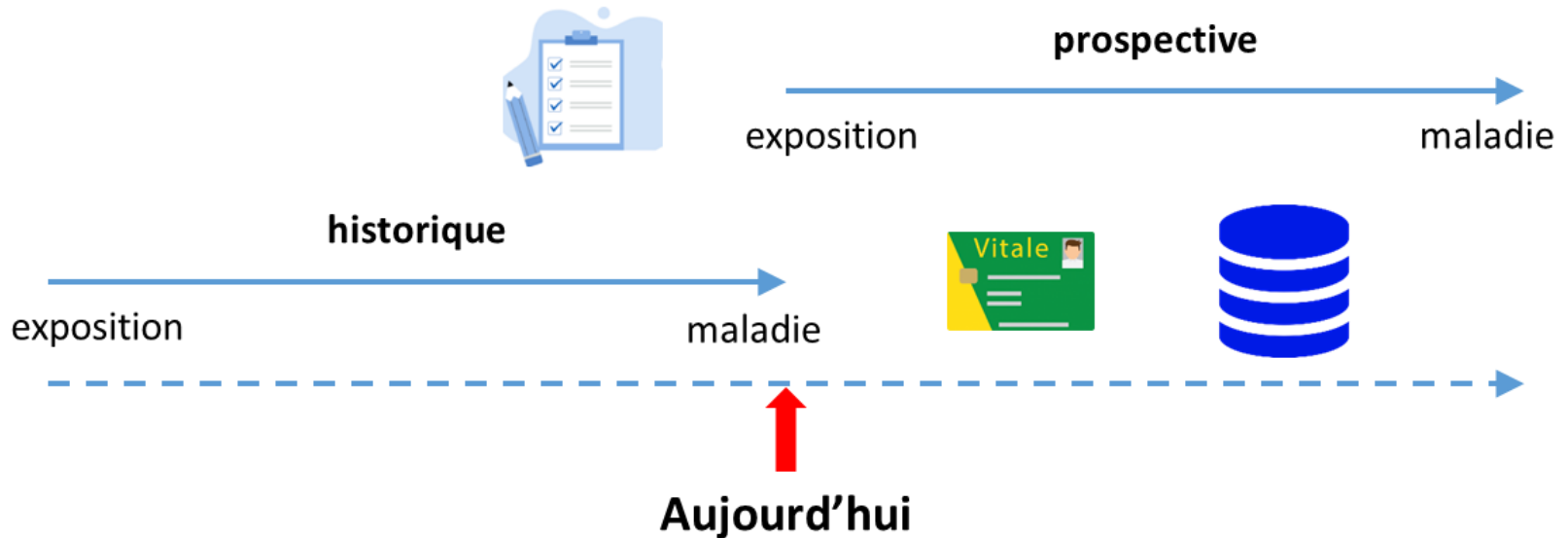
- Si l'intervalle de confiance (IC) du RR contient 1 : pas d'association entre exposition et maladie
- Si IC du RR > 1 : l'exposition est un facteur de risque
- Si IC du RR < 1 : l'exposition est un facteur protecteur

Groupe de référence interne vs externe

- Cohorte « classique » groupe de référence interne
 - Exp/non exp issus de la même cohorte
 - Différents niveaux d'exposition : relation dose-effet ?
 - Méthodes de mesures identiques dans groupe exp et non exp (exposition, suivi, critère de jugement)
- Cohorte avec groupe de référence externe de type « exposés/non exposés »
 - Sujets sélectionnés sur la base de leur exposition (en cas d'exposition rare, souvent expositions professionnelles)
 - Risque : non-exp $\neq$ exposés pour d'autres facteurs de risque connus ou non-connus
 - Attention : Groupe de référence (= non-exposés) doit être comparable au groupe exposé en tous points sauf exposition
 - Modalités de suivi identiques
 - Mêmes critères et mesures de la maladie

Le caractère prospectif ou historique

- Cohorte prospective : Début des inclusions postérieur à la finalisation du protocole de l'étude
- Cohorte historique (rétrospective) : Inclusion et suivi antérieur à la finalisation du protocole de l'étude



- Cohorte mixte (ambidirectionnelle) : Inclusions en prospectif et en rétrospectif (inclusion/suivi en partie rétrospectifs puis continuant en prospectif après finalisation du protocole)

Le caractère prospectif ou historique

- Cohorte prospective
 - Constituée au début de l'étude
 - Sujets suivis de façon prospective
- Cohorte historique (ou « rétrospective »)
 - Sur données recueillies antérieurement de façon prospective (ex : archives d'entreprise, dossiers médicaux)
 - Inclusion de sujets indemnes de la maladie étudiée à partir d'une date choisie dans le passé
 - Recherche de l'exposition au facteur de risque étudié à partir des données
 - Sujets suivis de façon prospective dans les données d'entrepôts pour évaluer l'incidence de l'évènement de santé étudié
 - Mesure force d'association : Risque relatif (idem cohorte prospective)

Exemple Sujet ECNi blanc 2018-2019

ORIGINAL INVESTIGATION

Venous Thromboembolism Among Elderly Patients Treated With Atypical and Conventional Antipsychotic Agents

Rosa Liperoti, MD, MPH; Claudio Pedone, MD, PhD, MPH; Kate L. Lapane, PhD; Vincent Mor, PhD; Roberto Bernabei, MD; Giovanni Gambassi, MD

Background: Some antipsychotic agents have been indicated as a possible risk factor for venous thromboembolism (VTE) in adult patients with psychiatric disorders. The aim of this study was to estimate the effect of atypical and conventional antipsychotic agents on the risk of hospitalization for VTE among elderly patients.

Methods: We conducted a retrospective cohort study on nursing home residents in 5 states. We used data from the Minimum Data Set to identify 19 940 new users of antipsychotic agents and 112 078 nonusers. Hospitalization with VTE as primary discharge diagnosis was determined during a 6-month follow-up period using Medicare inpatient claims. Cox proportional hazards models provided estimates of effect adjusted for confounders.

Results: The rate of hospitalization for VTE was 0.91 per 100 person-years. Venous thrombosis accounted for 77.6%

of events and 22.4% were pulmonary embolisms. Relative to nonusers, the rate of hospitalization for VTE was increased for users of atypical antipsychotic agents, including risperidone (adjusted hazard ratio [HR], 1.98; 95% confidence interval [CI], 1.40-2.78), olanzapine (adjusted HR, 1.87; 95% CI, 1.06-3.27), and clozapine and quetiapine fumarate (adjusted HR, 2.68; 95% CI, 1.15-6.28). No increased rate was associated with phenothiazines (adjusted HR, 1.03; 95% CI, 0.60-1.77) or other conventional agents (adjusted HR, 0.98; 95% CI, 0.52-1.87).

Conclusions: Atypical antipsychotic agents appear to increase the risk of VTE. However, these events are rare, and in clinical practice the absolute risk should be weighed against the effectiveness of these medications in the elderly population.

Arch Intern Med. 2005;165:2677-2682



Exemple Sujet ECNi blanc 2018-2019

- Objectif : étudier l'association entre la prise de traitement antipsychotique et la survenue de thrombose veineuse profonde (TVP) chez les personnes âgées

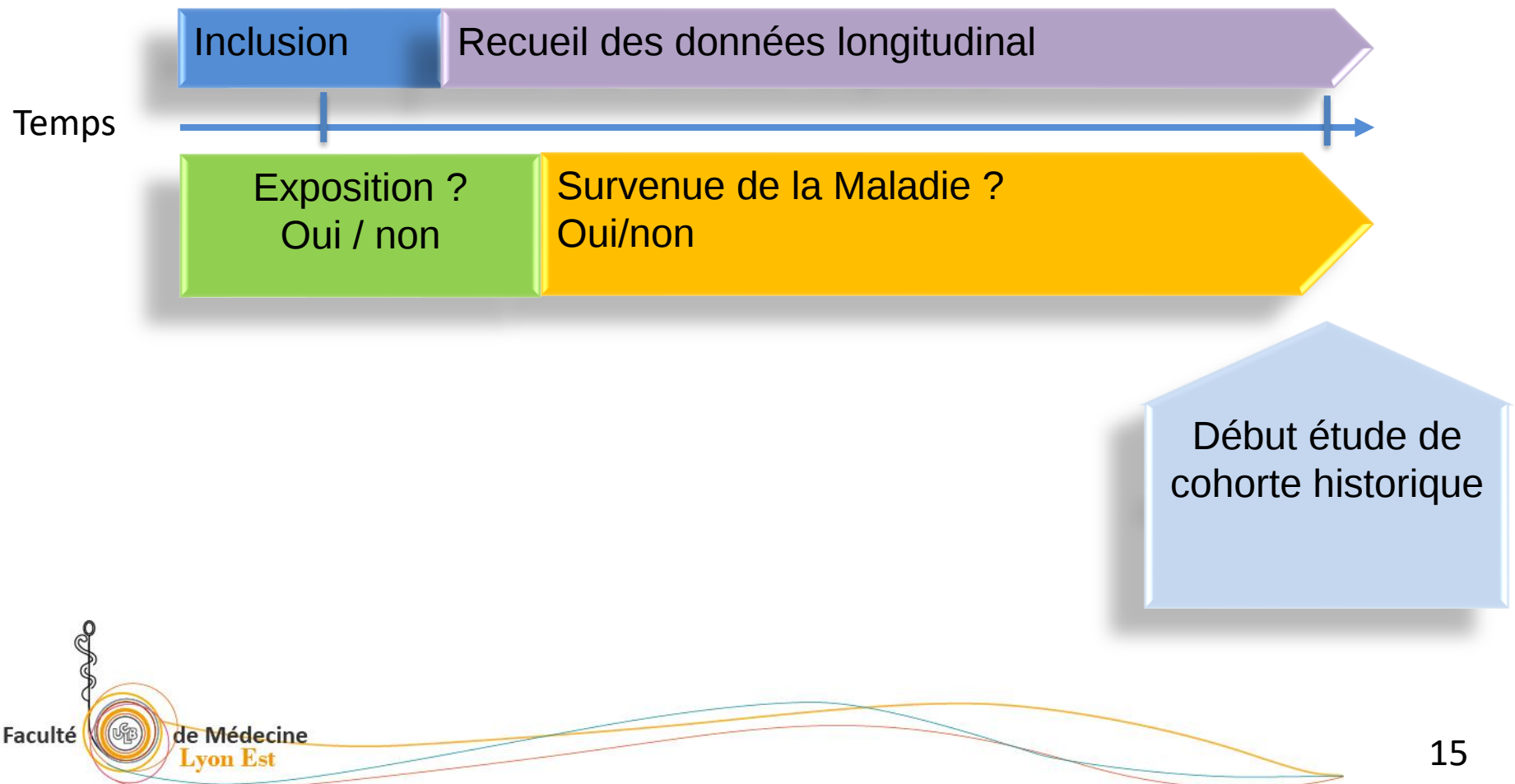
→ Comment conduire cette étude ?

1/ Identifier une cohorte de personnes âgées

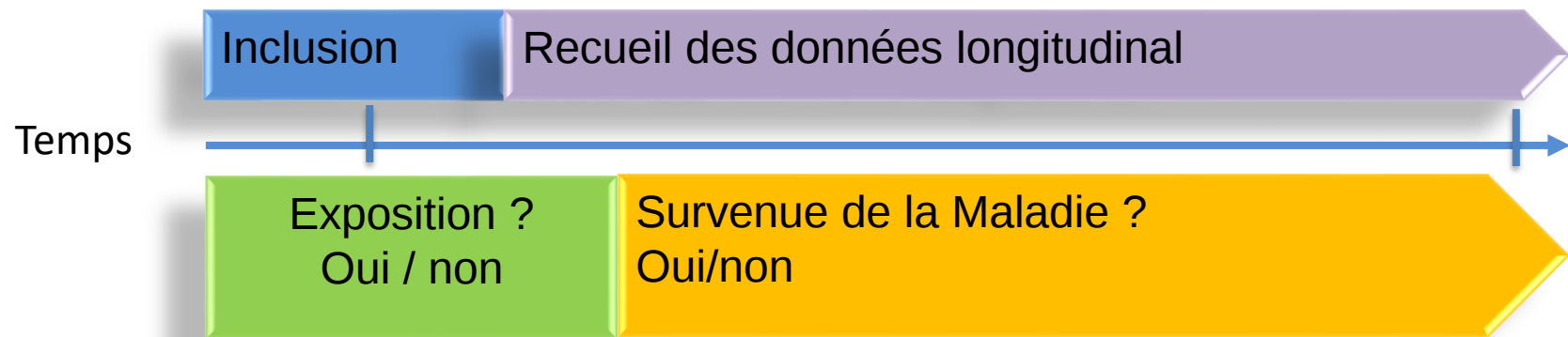
2 / Identifier les patients chez qui un traitement anti-
psychotique est initié (= exposés)

3/ Recueillir la survenue de TVP

Exemple Sujet ECNi blanc 2018-2019



Exemple Sujet ECNi blanc 2018-2019



- Impératifs = données déjà collectées
- Quelle(s) source(s) ?
- Quelle qualité des données ?

Début étude de
cohorte historique

Exemple Sujet ECNi blanc 2018-2019

- Sources de données
 - Base de données de prescription des maisons de retraite
 - Données d'hospitalisation pour TVP issues (Medicare inpatient claims)

Exemples de cohortes historiques

- Développement ++ sur bases de données : assurance maladie (Système National des Données de Santé SNDS), Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), registres...
 - Impact du switch entre les traitements par AVK et NACO sur la survenue d'évènements hémorragiques
 - Association entre traitement par benfluorex (Mediator®) et survenue pathologies cardiaques (valvulopathies)
 - Observance traitement préventif post AVC et récurrence d'AVC

Bases de données de santé

- **Registre**
 - Recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées
 - Avantages : exhaustivité et qualité de recueil des informations ++
 - Inconvénient : spécialisation (pathologie et zone géographique)
→ difficultés pour extrapolation des résultats
- **Bases de données de santé électroniques (Electronic Health Records en anglais)**
 - Souvent constituées à des fins généralistes
 - Exemple : médecins généralistes qui renseignent la base au cours de leur pratique → population recrutée représentative de la population générale qui consulte en soins primaires et données souvent très détaillées

Bases de données de santé

- Bases de données médico-administratives (BDMA) ou de remboursement
 - Contiennent des remboursements effectués par un système de santé à ses assurés (bases comptables)
 - Avantages : effectif souvent très important et très représentatif de la population assurée
 - Inconvénient : usage secondaire en recherche → contraintes particulières à prendre en compte lors de la conception de l'étude

3 objectifs de la LCA

1/ Crédibilité de la publication

Concept de VALIDITE INTERNE

Confiance dans les résultats de l'étude ? (méthode)

2/ Applicabilité des résultats à d'autres contextes

Concept de VALIDITE EXTERNE

Résultats extrapolables (population étudiée pas trop sélectionnée ?)

3/ Concept de PERTINENCE CLINIQUE

Résultats intéressants pour le patient ?

(pertinence du CJ pour le patient et force de l'association FDR-CJ)

Points clés LCA étude de cohorte

- Sélection des participants
- Risque de perdus de vue
- Mesure de l'exposition
- Mesure du critère principal
- Facteurs de confusion

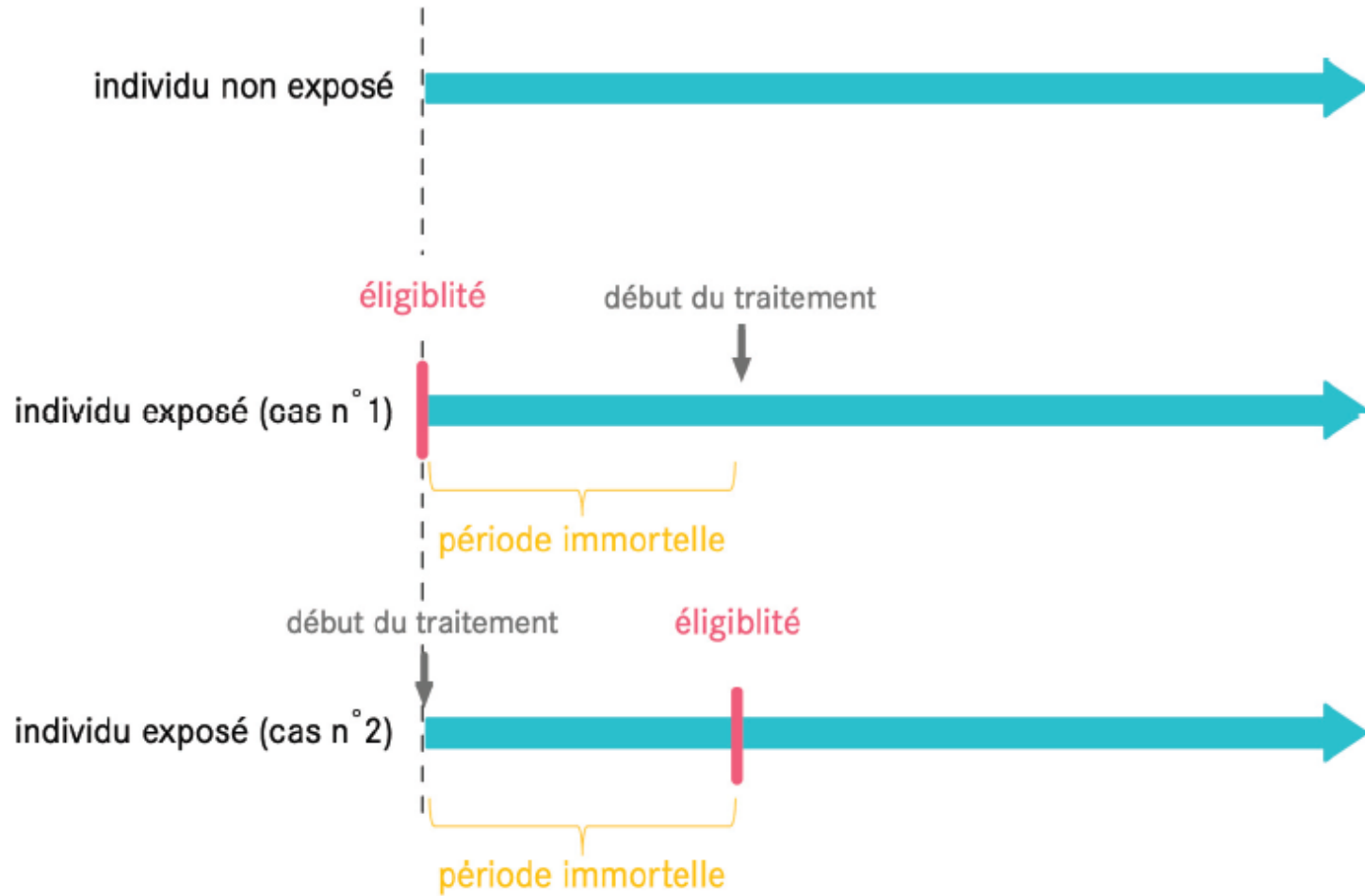
Sélection des participants dans cohorte historique

- Quelle population est couverte par la base de données ?
 - Exemples : SNDS (base assurance maladie française), registre des cancers d'un territoire, MEDICARE (assurance maladie américaine pour personnes âgées et invalides), base d'une mutuelle privée
 - Exemple article antipsychotiques et risque de TVP : équivalent du dossier médical électronique de maisons de retraites
- Effectif souvent important +++ et parfois quasi-exhaustivité (base assurance maladie en France)

Biais de temps immortel

- Le biais de temps immortel est un biais particulier (de type biais de sélection) dans les études de cohorte historique avec analyse de survie lorsque :
 - le début de l'exposition au traitement
 - ou le début du suivi (mesure des critères de jugement)
 - ou le temps où tous les critères d'éligibilité sont vérifiés (par exemple, prise en compte des patients ayant au moins trois dispensations du traitement)
- ne coïncident pas

Biais de temps immortel



Mesure de l'exposition au facteur de risque et du critère de jugement

- Données non collectées spécifiquement pour l'étude (manque certaines informations, informations recueillies dans un autre but)
- Collecte des données prospective : exposition précède la maladie et collecte du critère de jugement en insu de l'exposition

→ **Risque de biais de mesure mais non différentiel**

Mesure critère de jugement dans cohorte historique

- Codage des pathologies (Classification Internationale des Maladies CIM/ICD)
 - Erreurs de codage
 - Codage non spécifique des formes cliniques
 - Codage motivé par le financement $\neq$ épidémiologie
 - Bases de données hospitalières : uniquement les sujets hospitalisés pour la prise en charge $\rightarrow$ formes les plus graves/sévères

Mesure critère de jugement dans cohorte historique

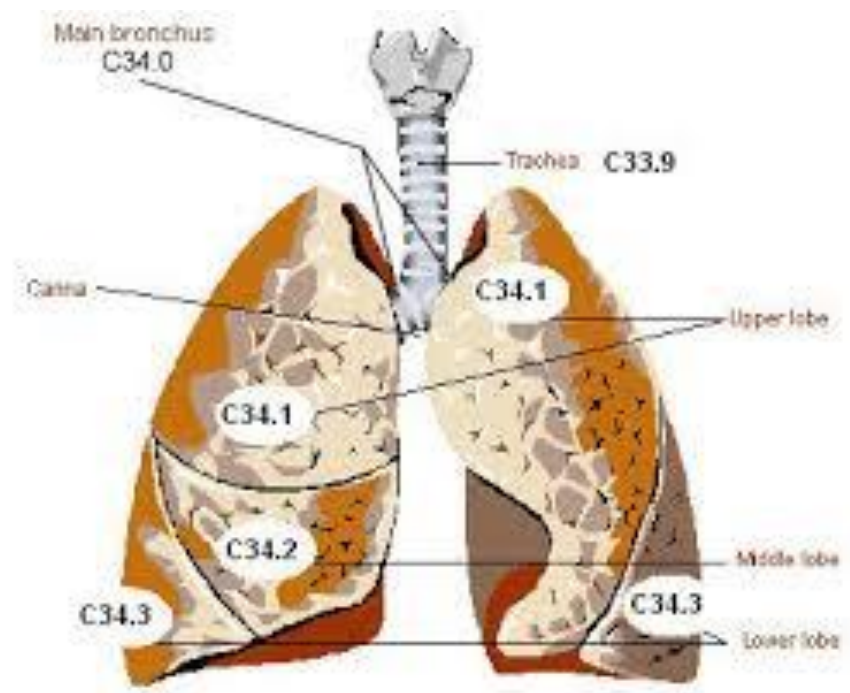
- W00-W19 Chutes

- W00 Chute de plain-pied due à la glace et la neige
- W01 Chute de plain-pied résultant de glissade, faux-pas et trébuchement
- W02 Chute impliquant des patins à glace, des skis, des patins à roulettes ou une planche à roulettes
- W03 Autre chute de plain-pied due à une collision avec, ou une poussée par un tiers
- W04 Chute, en étant porté ou soutenu par des tiers
- W05 Chute d'un fauteuil roulant
- W06 Chute d'un lit
- W07 Chute d'une chaise
- W08 Chute d'un autre meuble
- W09 Chute du haut d'agrès équipant un terrain de jeux
- W10 Chute dans et d'un escalier et de marches
- W11 Chute sur ou d'une échelle
- W12 Chute sur ou d'un échafaudage
- W13 Chute du haut d'un bâtiment ou d'un autre ouvrage
- W14 Chute du haut d'un arbre
- W15 Chute d'une falaise
- W16 Plongée ou saut dans l'eau provoquant une lésion traumatique autre que noyade ou submersion
- W17 Autre chute d'un niveau à un autre
- W18 Autre chute de plain-pied
- W19 Chute, sans précision



Mesure critère de jugement dans cohorte historique

- Autres exemples
 - Codage des AVC
 - I63 AVC ischémique
 - I61 AVC hémorragique
 - I64 AVC non précisé
 - Cancer bronchique



Mesure critère de jugement dans cohorte historique

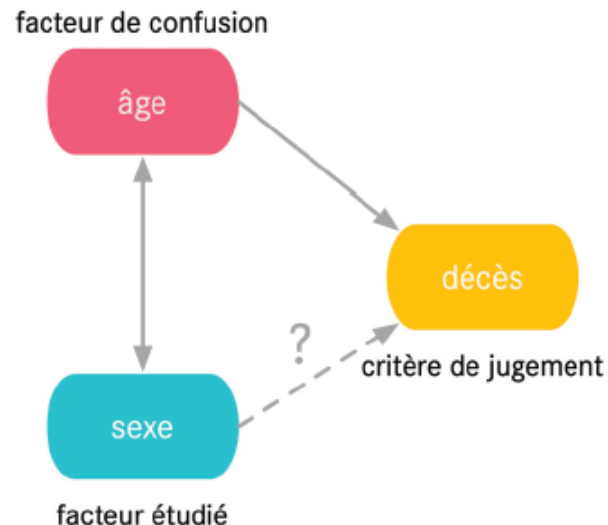
- Etudier l'impact du switch entre les traitements par AVK et NACO sur la survenue d'évènements hémorragiques
- Principal : hospitalisations pour hémorragie (CIM10)
- Secondaires :
 - Hospitalisation pour AVC ischémique ou embolique
 - Hospitalisation pour infarctus du myocarde
 - Critère combiné des autres critères

Facteurs de confusion

- Un facteur de confusion est un facteur de risque de la maladie (du critère de jugement) qui est également associé à l'exposition étudiée



Le risque de décès des suites d'un infarctus du myocarde est lié à l'âge ; par ailleurs, les infarctus du myocarde sont plus tardifs chez les femmes que chez les hommes. Dans cet exemple, l'âge est un facteur de confusion dans l'analyse de l'association entre le sexe et le risque de décès des suites d'un infarctus. La simple comparaison des risques de décès entre hommes et femmes pourrait conduire à conclure à tort à un sur-risque de décès des femmes par rapport aux hommes, qui n'est en fait que le reflet d'un âge plus élevé des femmes que des hommes lors de l'infarctus.



Facteurs de confusion

- Dans étude de cohorte prospective
 - Identification des facteurs de confusion potentiels en amont (= tout facteur de risque connu de l'évènement de santé étudié)
 - Mesure et prise en compte dans l'analyse
- Dans étude de cohorte historique
 - Pas toujours les informations sur tous les facteurs de confusion potentiels

Biais d'indication

- Exemple de biais de confusion, dans le cas de la comparaison de deux traitements à partir de données observationnelles issues des pratiques cliniques (absence d'allocation par randomisation du traitement)
- Survient lorsque que le médicament d'intérêt est préférentiellement prescrit à des sujets ayant a priori un risque plus faible ou plus élevé de présenter l'événement considéré → estimation faussée de l'association entre l'exposition au médicament et la survenue de l'évènement d'intérêt

Biais d'indication

- Si pour une pathologie chronique, un médicament plus récent ou plus efficace, aura plus tendance à être donné à des patients plus sévères, de moins bon pronostic → son bénéfice sera en partie occulté (parfois totalement) par le moins bon pronostic des patients qui le reçoivent
- Si un médicament A est susceptible d'avoir un effet indésirable (EI), il sera moins prescrit à des patients à risque d'avoir cet EI → si l'on étudie l'association entre la survenue de cet EI après exposition au traitement A comparativement à un traitement B, le traitement A semblera donner moins d'EI que le traitement B, mais simplement car il aurait été prescrit à des patients moins à risque d'EI

Biais d'indication

- Biais prévenu ou atténué
 - Par design : restriction de la population à un groupe homogène avec indication identique (mais $\searrow$ extrapolabilité des résultats)
 - Lors de l'analyse statistique : par réalisation d'un modèle multivarié (ajustement sur facteurs de confusion préalablement identifiés), ou en ayant recours des approches de type score de propension ou appariement

Score de propension

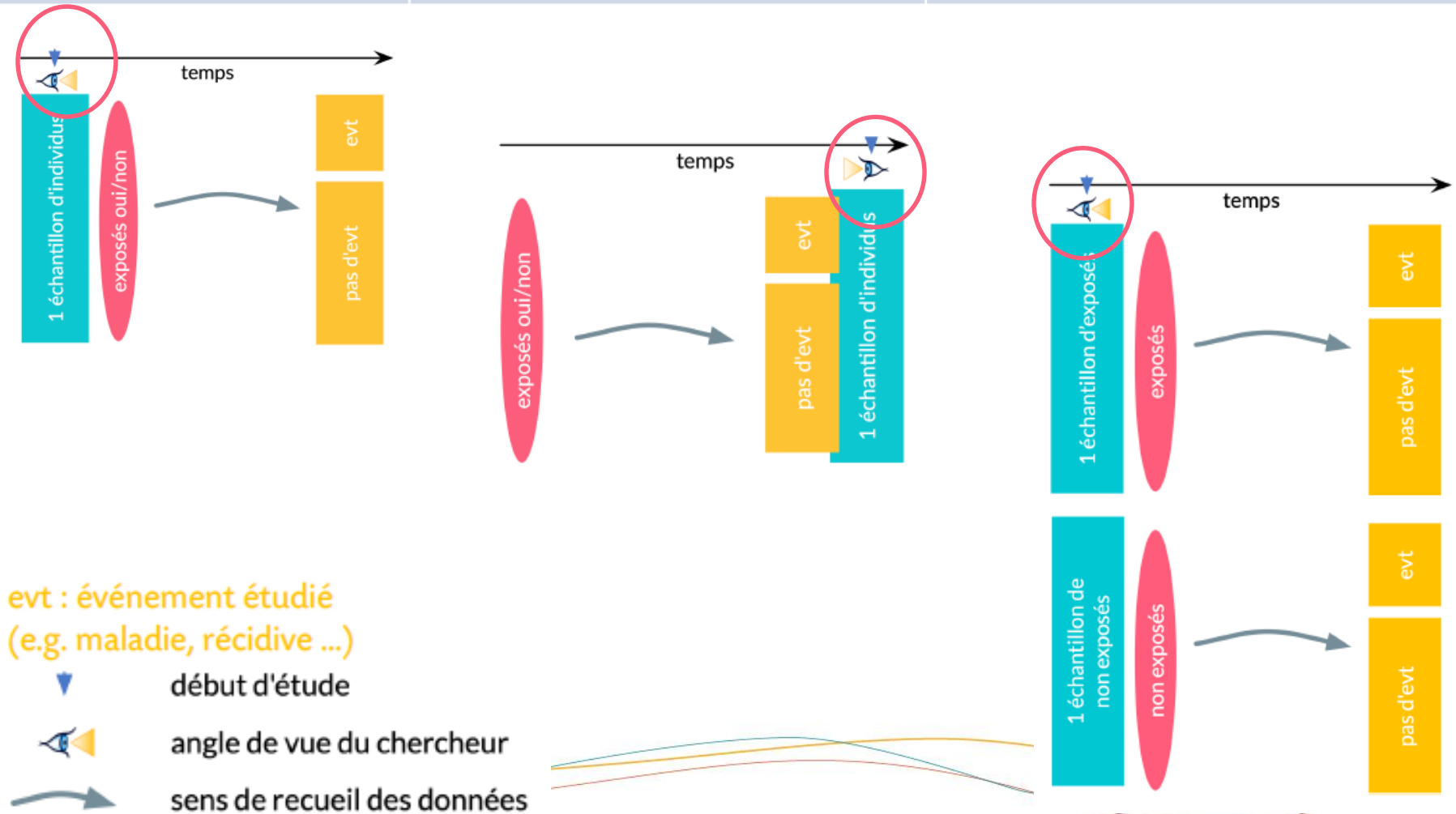
- Le score de propension est principalement utilisé dans les études observationnelles dont la question de recherche est causale (exemple : efficacité et sécurité d'une intervention)
- Il n'a pas le même effet que la randomisation car il permet de contrôler les facteurs de confusion uniquement connus, bien mesurés et correctement modélisés
- Il estime la probabilité qu'un individu ait reçu un traitement spécifique en fonction de ses caractéristiques observées à l'inclusion (score prédictif réalisé à l'aide d'un modèle de régression logistique. Il est calculé à partir de multiples variables (par exemple, l'âge, le sexe, l'état de santé initial, etc.) et vise à équilibrer les groupes traitement et contrôle en rendant les caractéristiques des sujets plus similaires

Score de propension

- Une fois le score de propension estimé il peut être utilisé de différentes façons :
 - par appariement
 - par pondération (inverse probability treatment weighting IPTW)
 - par ajustement
 - par stratification
- A l'issue de son utilisation : vérification nécessaire du bon équilibre entre les deux populations des facteurs de confusion pris en compte dans le score de propension, à partir des standardized mean difference (SMD), qui doivent être inférieures à 0.1 (10%)

Synthèse études de cohorte étiologiques

Cohorte prospective	Cohorte historique (BDD)	Double cohorte Exp-non exp
Meilleur mais long et couteux+++	Moins précis mais plus rapide et moins couteux	Plus de risque de biais mais obligé quand expo très rare



	Cohorte prospective	Cohorte historique	Cohorte exposés / non-exposés
Biais de sélection différentiel à l'inclusion	Peu de risque	Peu de risque	Risque + si exposés ≠ non exposés
Biais de sélection au cours du suivi (perdus de vue ≠ des autres)	Risque +	Risque ±	Risque +
Biais de mesure différentiel de l'exposition	Risque = 0 Exposition mesurée avant survenue évènement	Possible mais risque très faible Exposition recueillie avant évènement, mais analysée après	Risque = 0 Exposition mesurée avant survenue évènement
Biais de mesure de l'évènement de santé	Risque ± (selon CJ) ⊃ si évaluation en insu de l'exposition et si CJ « dur »	Risque ⊃ car données collectées en prospectif et en insu de l'exposition	Risque ++ car exposés souvent mieux suivis ⊃ si évaluation en insu de l'exposition et si CJ « dur »
Qualité de mesure exposition	La meilleure possible	Souvent mal adaptée à la question, risque de biais de classement non différentiel	La meilleure possible
Qualité de mesure de l'évènement de santé	La meilleure possible	Souvent mal adaptée à la question, risque de biais de classement non différentiel	La meilleure possible

Cohorte historique vs cohorte prospective



Points négatifs

Données collectées non spécifiquement pour l'étude

- ⇒ ↗ risque de biais de classement non différentiel
- ⇒ ↗ risque de biais de confusion

Points positifs

Données sur le critère de jugement collectées en prospectif et en insu de l'exposition

- ⇒ ↘ risque de biais de classement différentiel
- Effectif souvent important et exhaustivité
- ⇒ ↗ validité externe des résultats
- ⇒ ↗ puissance statistique pour mettre en évidence une association
- Données déjà disponibles
- ⇒ ↘ coût et durée de l'étude
- ⇒ ↗ rapidité de l'étude
- ⇒ ↘ risque de biais d'attrition

Critères en faveur de la causalité selon A.B Hill

1. Association statistique $\neq$ causalité

2. Causalité non démontrée par étude observationnelle

3. Présomption de causalité influencée par les critères décrits par Hill :

Critères internes à l'étude :

- Forte **intensité** de l'association (RR élevé)
- **Relation de type "dose-effet"** entre exposition et maladie
- **Spécificité** (+/-) de relation exposition $\leftrightarrow$ maladie
- **Chronologie** (facteur de risque précède la survenue de la maladie)

Critères externes à l'étude (bibliographie) :

- **Concordance** entre les résultats des études (consistency)
- **Plausibilité** biologique (mécanismes d'actions physiopathologiques connus avant de mener l'étude)
- Concordance avec les **expérimentations** in vitro ou chez l'animal
- **Diminution de l'incidence de la maladie lorsque l'exposition est supprimée ou réduite**

Calcul du nombre de sujets nécessaire (NSN)

- Fonction de :
 - Risque relatif attendu (force de l'association attendue)
 - Plus il est petit plus le NSN est grand et vice versa
 - risque α : risque de conclure à une $\neq$ alors qu'il n'y en a pas
 - risque β : risque de ne pas mettre en évidence une $\neq$ alors qu'elle existe (puissance statistique = $1 - \beta$)
 - pour $\nearrow$ augmenter puissance : $\nearrow$ nb sujets et/ou $\nearrow$ durée suivi
 - Probabilité d'être exposé

Interprétation des résultats

- Association forte entre FDR et maladie ?
(= cliniquement significatif)
 - Risque Relatif/Hazard Ratio/Différence de risque élevé(e)?
- Statistiquement significative ?
 - $P < 0.05$ ou RR et IC95% ne comprend pas 1
 - Si non : vérifier puissance (taille échantillon)
 - Effet des FC éliminé par analyses multivariées ?
 - Impact de l'ajustement sur les RR

Niveau de preuve (validité interne) – Utilité (pertinence clinique et validité externe)

- Niveau de preuve HAS
 - Étude cohorte >> cas-témoin
 - Absence de biais et prise en compte des FC
 - Prendre en compte faisabilité (très difficile pour maladies rares ou si délai entre exposition et survenue maladie très long)
 - Association statistiquement significative ? ($RR \neq 1$ et IC 95% ne contient pas 1)
- Utilité
 - Association très forte ? (valeur du RR/OR/HR)
 - Fréquence de la maladie ? – fréquence du FDR
 - Extrapolation possible ?
 - Nombre patients éligibles vs inclus
 - Caractéristiques patients (facteurs de risque) et contexte

Epinephrine before defibrillation in patients with shockable in-hospital cardiac arrest: propensity matched analysis

Erin Evans,¹ Morgan B Swanson,^{1,2} Nicholas Mohr,¹ Nassar Boulos,³ Mary Vaughan-Sarrazin,^{4,5} Paul S Chan,⁶ Saket Girotra,^{5,7} on behalf of the American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation investigators

Sujet ECNi
2023

ABSTRACT

OBJECTIVE

To determine the use of epinephrine (adrenaline) before defibrillation for treatment of in-hospital cardiac arrest due to a ventricular arrhythmia and examine its association with patient survival.

DESIGN

Propensity matched analysis.

SETTING

2000-18 data from 497 hospitals participating in the American Heart Association's Get With The Guideline: Resuscitation registry.

PARTICIPANTS

Adults aged 18 and older with an index in-hospital cardiac arrest due to an initial shockable rhythm treated with defibrillation.

INTERVENTIONS

Administration of epinephrine before first defibrillation.

MAIN OUTCOME MEASURES

Survival to discharge; favorable neurological survival, defined as survival to discharge with none, mild, or moderate neurological disability measured using cerebral performance category scores; and survival after acute resuscitation (that is, return of spontaneous circulation for >20 minutes). A time dependent, propensity matched analysis was performed to adjust for confounding due to indication, and evaluate the independent association of epinephrine before defibrillation with study outcomes.

RESULTS

Among 34 820 patients with an initial shockable rhythm, 7054 (20.3%) were treated with epinephrine

before defibrillation, contrary to current guidelines. In comparison with participants treated with defibrillation first, participants receiving epinephrine first were less likely to have a history of myocardial infarction or heart failure, but more likely to have renal failure, sepsis, respiratory insufficiency, and receive mechanical ventilation before in-hospital cardiac arrest (standardized differences >10% for all). Treatment with epinephrine before defibrillation was strongly associated with delayed defibrillation (median 4 minutes v 0 minutes). In propensity matched analysis (6569 matched pairs), epinephrine before defibrillation was associated with lower odds of survival to discharge (22.4% v 29.7%; adjusted odds ratio 0.69; 95% confidence interval 0.64 to 0.74; $P<0.001$), favorable neurological survival (15.8% v 21.6%; 0.68; 0.61 to 0.76; $P<0.001$), and survival after acute resuscitation (61.7% v 69.5%; 0.73; 0.67 to 0.79; $P<0.001$). The above findings were consistent in a range of sensitivity analyses, including matching according to defibrillation time.

CONCLUSIONS

Contrary to current guidelines that prioritize immediate defibrillation for in-hospital cardiac arrest due to a shockable rhythm, one in five patients are treated with epinephrine before defibrillation. Use of epinephrine before defibrillation was associated with worse survival outcomes.

ETUDE DE COHORTE PRONOSTIQUE

Très proche de l'étude de cohorte étiologique

Etude de cohorte pronostique

- Devenir d'une maladie
 - Décision thérapeutique
 - Stadification de la maladie
- Facteurs pronostiques
 - caractéristiques qui permettent de prédire ce devenir
 - prédisent événement positif (survie, guérison, rémission) ou négatif (décès, rechute, complication)
 - ne causent pas nécessairement l'événement mais permet de prédire son apparition
 - Idem cohortes étiologiques + quelques particularités :
 - Cohorte de malades (le + souvent),
 - Critères de jugement = survie à 5 ans, survie sans récive, temps auquel la moitié des patients ont récidivé...

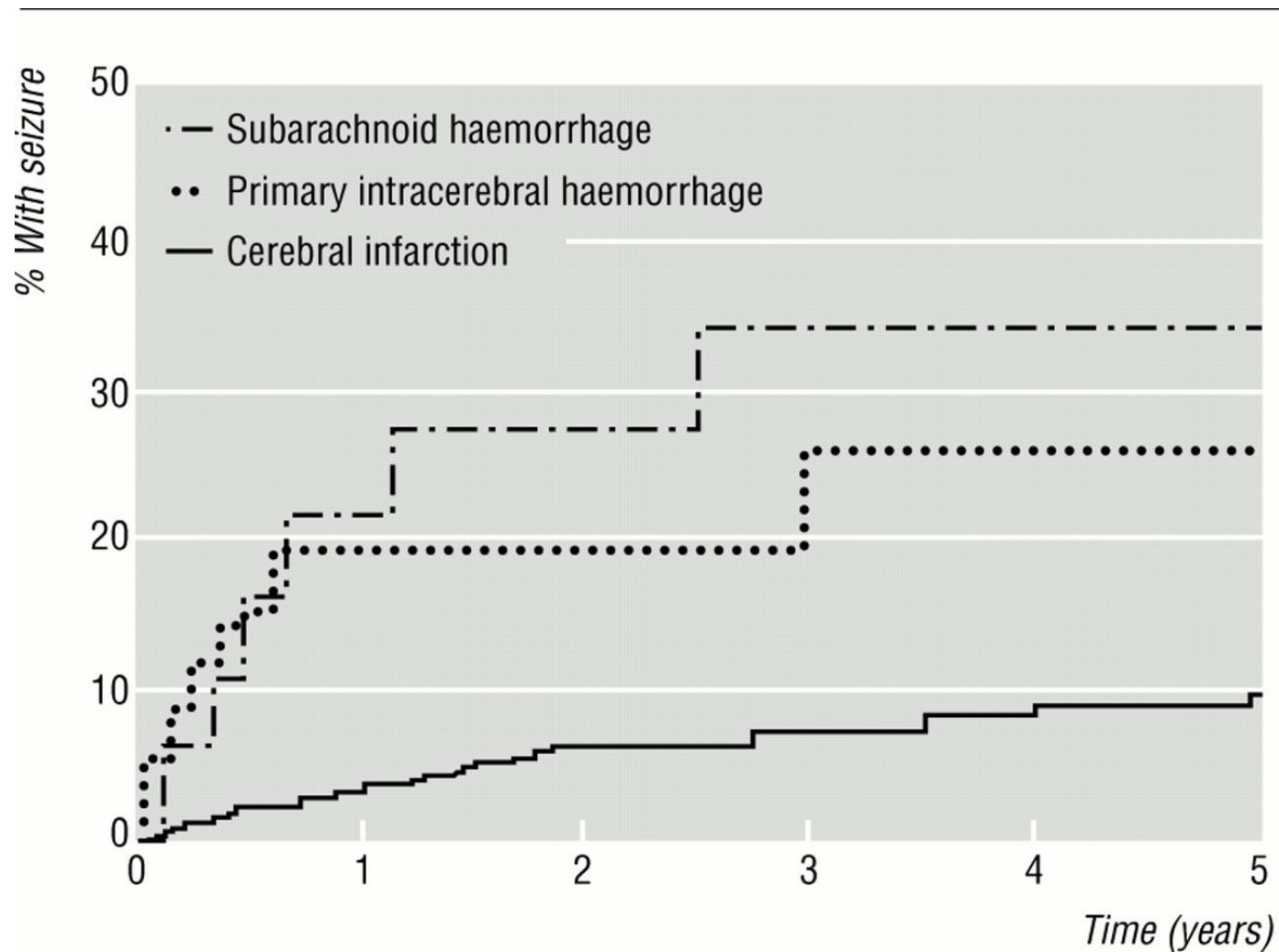
Spécificités des études de cohorte pronostique

- Cohorte de patients
 - Représentatifs de tous les aspects de la maladie étudiée
 - Spectre complet de la maladie
 - Sinon risque de biais de sélection
 - Au même stade d'évolution
 - Patients inclus dans cohorte à un stade précoce
 - Si inclusion à des stades très $\neq$ résultats difficiles à interpréter
- Critère de jugement : suivi suffisamment long, en insu des facteurs étudiés
- Facteurs de confusion (autres facteurs pronostiques)
- Souvent études de sous-groupes
- Validation dans un autre groupe de patients : validation externe

Résultats d'une étude pronostique

- Résultats rapportés en général selon l'une des façons suivantes
 - taux d'incidence du CJ à un moment donné
 - par exemple taux de survie à cinq ans
 - temps médian jusqu'à la survenue du CJ
 - durée de suivi correspondant à 50% des patients sont DCD
 - courbes de « survie » qui illustrent, à chaque point dans le temps, la proportion de l'échantillon original qui n'ont pas encore eu l'évènement

Kaplan-Meier estimate of post stroke seizures subdivided by type of stroke.



Burn J et al. BMJ 1997;315:1582-1587



ETUDE CAS TÉMOINS NICHÉE DANS UNE COHORTE *NESTED CASE-CONTROL STUDY*

Etude cas-témoins nichée dans une cohorte « nested case-control study »

- Etapes
 1. Identification d'une cohorte au sein de la base de données
 2. Identification des cas au sein de cette cohorte
 3. Appariement de témoins sélectionnés au sein de cette cohorte
 4. Mesure de l'exposition antérieure chez les cas et les témoins et comparaison de l'exposition entre les deux groupes
- Les informations sur les caractéristiques des sujets et leur niveau d'exposition ont été recueillies prospectivement dans la base de données (avant la survenue de la maladie)
=> ∴ biais de mémoire

Exemple cas témoins nichée

"Association between the risk of lung cancer and influenza: A population-based nested case-control study"

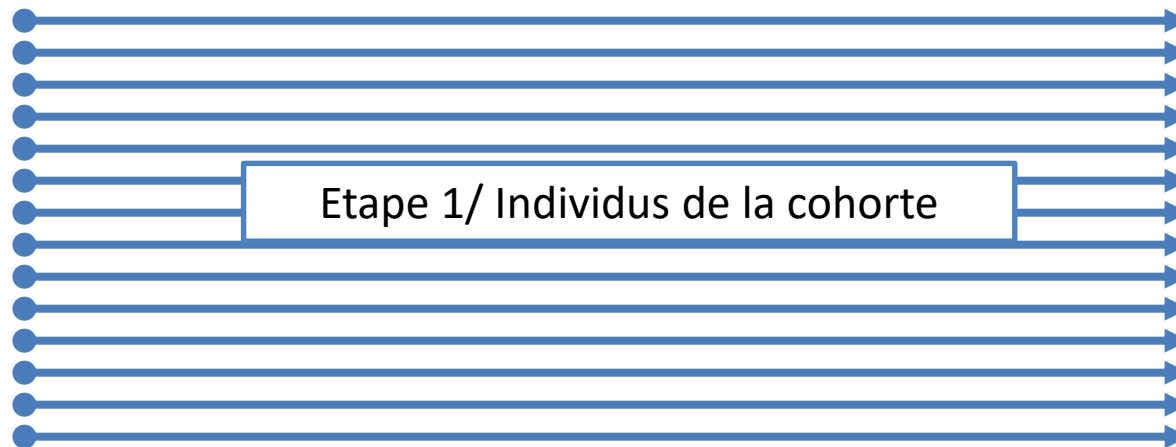
Weng. et al, 2019

Exemple cas témoins nichée

- Problématique de l'étude
 - Prévention & détection précoce du cancer du poumon
 - Etudier l'association entre l'exposition à la grippe et la survenue de cancer du poumon
- Grandes lignes de la méthodologie
 - Croisement de 2 bases de données : Registre cancer + assurance maladie

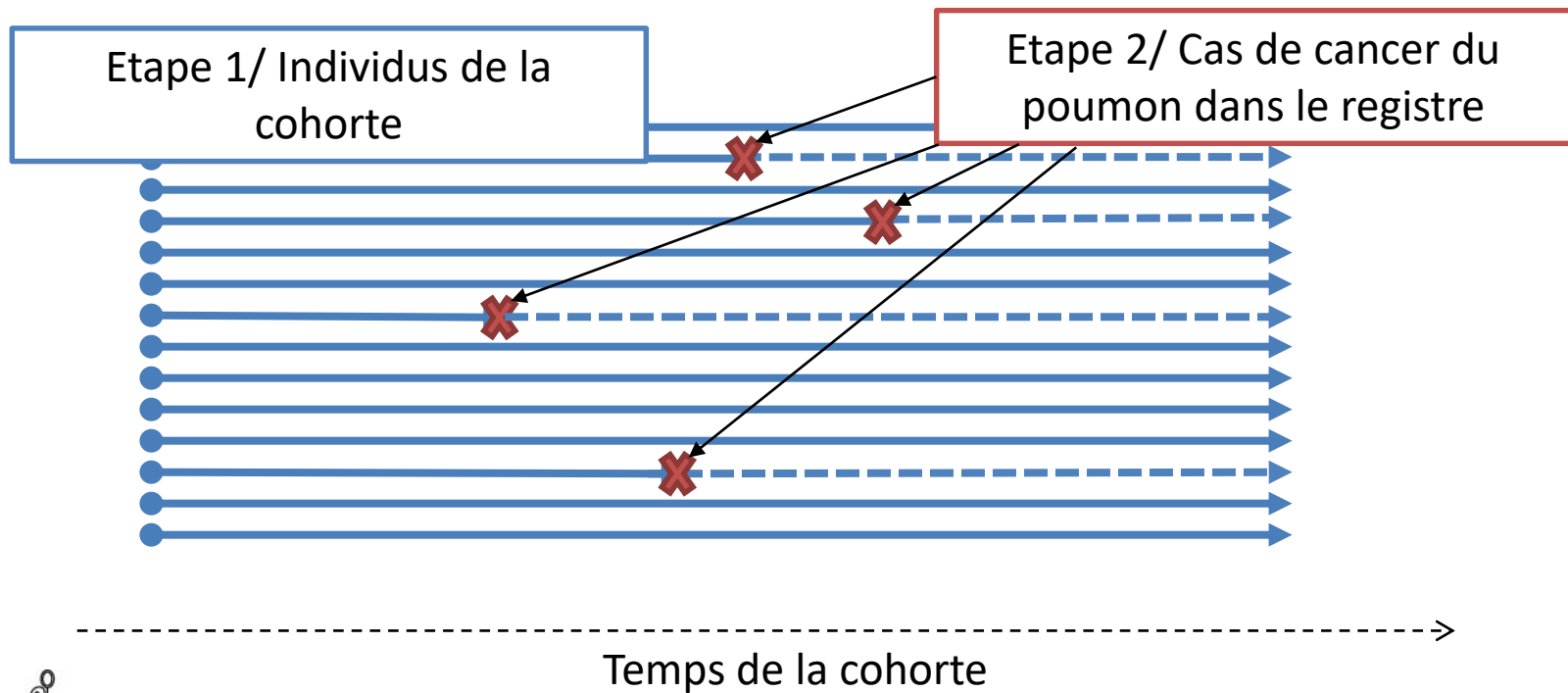
Méthodologie

- Etude cas témoins nichée dans une cohorte
« nested case-control study »

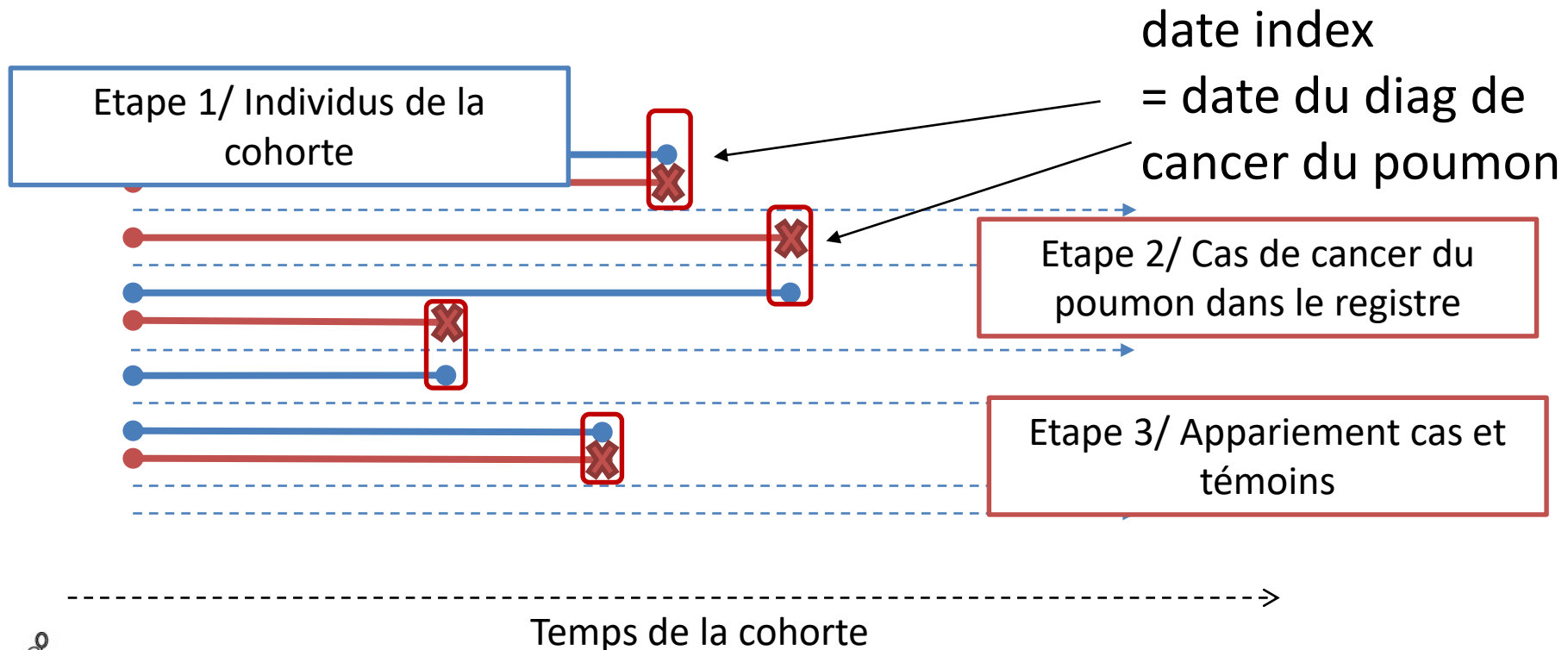


----->
Temps de la cohorte : données de soins collectées au cours du temps

Méthodologie



Méthodologie



1/ Inclusion des cas

2/ Définition des témoins : critères d'appariement (age, sexe etc.),
date index – durée d'exposition, sélection aléatoire

Méthodologie

- Cas : base assurance maladie avec cancer codé ICD 10 dans registre du cancer : couvre toute population, test de la validité 51 à 99% des codes de cancer sont réellement un cancer
- Témoins : issus de même base assurance maladie
- Appariement cas – témoins sur :
 - age (± 5 ans), sexe, « disease risk score » (± 0.01) = score de risque de développer un cancer du poumon. Le DRS est calculé par un modèle de régression logistique incluant les comorbidités connues pour être associées à la survenue de cancer du poumon (tuberculosis, pneumonia, bronchiectasis, pneumoconiosis, pulmonary alveolar pneumonopathy, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma)
- Exposition : grippe : consultation / traitement médicamenteux / hospitalisation

Bases utilisées

	NIHRD	TCRD
Type de base	Base médico-administrative	Registre du cancer
Finalité	Facturation / remboursement des soins	Surveillance épidémiologique, incidence, planification santé publique
Population couverte	99% pop TWN	98,4% pop TWN
Source des données	Consultations ambulatoires Hospitalisations Prescriptions médicamenteuses	Croisement de sources : bases hospitalières (diag, ttts), laboratoires (biopsies), causes de décès
Nature des données contenues	Données sociodémographiques Consommations de soins	Diagnostic de cancer Données anatomopathologiques
Format des données	ICD-9, codes traitements	ICD-O-3
Modes de collecte des données	Transmissions informations facturation	Collecte systématique et exhaustive (autant que possible) pour une population sur un territoire donné



Points de vigilance

Finalité va conditionner modalités et qualité des données

NIHRD

TCRD

Tout ce qui n'est pas remboursé
-> Biais de classement

Base médico-administrative

Registre du cancer

Facturation /
remboursement des soins

Surveillance épidémiologique,
incidence, planification santé
publique

Population non
incluse/couverte
-> Biais de sélection

99% pop TWN

98,4% pop TWN

Périmètre : Soins non
inclus
-> Biais de classement

Consultations ambulatoires
Hospitalisations
Prescriptions
médicamenteuses

Croisement de sources : bases
hospitalières (diag, ttts),
laboratoires (biopsies), causes de
décès

Nature des données

Autres facteurs de
risque / sévérité
-> Biais de confusion

Données
sociodémographiques
Consommations de soins

Diagnostic de cancer
Données anatomopathologiques

ICD-9, codes traitements

ICD-O-3

Vérification de
l'exhaustivité
-> Biais de sélection /
classement

Standardisation,
précision et validité
du codage (FP, FN)
-> Biais de classement

Transmissions informations
facturation

Collecte systématique et
exhaustive (autant que possible)
pour une population sur un
territoire donné

Nested case-control study

- Etude rétrospective
- Par rapport aux études cas-témoins classiques :
 - Minimise le biais de sélection (même population cas/témoins)
 - Minimise le biais de mémoire : mesure prospective de l'exposition – données collectées prospectivement
 - Contrôle de la chronologie : survenue de l'exposition avant la survenue de la maladie
- Par rapport aux cohortes prospectives :
 - Moins long et coûteux à analyser que la cohorte
 - Possibilité de faire varier la définition de l'exposition, la durée d'exposition étudiée avant la date index

Nested case-control study

- Limites
 - Plus complexe que cas témoins classique (traitement et analyses des données ++)
 - Conditionné par les données disponibles et leur format de recueil
 - Choix de l'algorithme d'appariement (date index, période)
 - Analyses spécifiques = régression logistique conditionnelle (appariement)

Etudes sur bases de données



Effectif souvent très important
Représentatif de la population assurée
Suivi longitudinal
Recueil des données prospectif
Pas de biais de mémoire possible
Données disponibles ++ rapidement
Possibilité d'évènements rares -> mais attention vérifier puissance (évènements rares et exposition rare -> échantillon peut être limité quand même)

Usage secondaire en recherche => contraintes spécifiques à leur finalité (tarification ++)

Manque de données descriptives sociodémo
Pas de données cliniques / résultats d'actes ou analyses

Certaines ne contiennent que les diagnostics en hospitalisation ou ALD -> évènements les plus graves

Uniquement les médicaments remboursés -> pas de données sur l'automédication, ni sur l'observance, pas toujours les prescriptions

Pas toujours la cause de décès

++ Bien étudier le contenu de la base utilisée (décrit dans la méthode)
Les données disponibles sont variables selon les pays etc.





A RETENIR

- Etudes observationnelles
- Niveau de preuve
 - Cohorte > cas-témoin (moins de risque de biais)
 - Cas-témoins nichée > cas-témoin
 - Cohorte prospective > cohorte historique
 - Pas de sélection initiale en fonction de l'exposition
- Attention biais de sélection / perdus de vue
- Attention qualité de la mesure exposition et évènement
- Attention facteurs de confusion : analyses multivariées++
- Association $\neq$ Relation Causale (critères de Hill)
- Savoir interpréter RR et IC 95%

MOTS EN ANGLAIS

- *Cohort study* = étude de cohorte
- *Follow-up* = suivi
- *Incidence* = incidence
- *Indication bias* = biais d'indication
- *Outcome/endpoint* = critère de jugement
- *Propensity score* = score de propension
- *Prospective cohort* = cohorte prospective
- *Relative risk* = risque relatif
- *Retrospective cohort* = cohorte historique (ou rétrospective)
- *Risk factor* = Facteur de risque

Des questions

Marie Viprey

Marie.viprey@chu-lyon.fr

Julie Haesebaert

Julie.haesebaert@chu-lyon.fr