

<p>UE11 – Parcours Physiologie et pharmacologie des transmissions – Cours n°8</p> <p>20 mars 2019 Florentia KAGUELIDOU</p>	<p>RT : Charlette MARGERY Clara MAURIAL RL : Marie MARCHETTI</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------

Pharmaco-épidémiologie (2)

Plan :

- I. **Rappels**
- II. **Contrôle des limites et biais**
 - A. Utilisation des bases de données médicales automatisées
 - i. Bases de soins primaires ou hospitalières
 - ii. Bases de remboursement
 - B. Contrôle des biais de confusion
 - i. Restriction de la population
 - ii. Appariement individuel ou par groupe
 - iii. Stratification
 - iv. Ajustement de l'analyse statistique : Analyses multivariées
 - v. Score de propension → biais d'indication, ...etc.
 - C. Solutions méthodologiques
- III. **Mesure du risque en pharmaco-épidémiologie**
- IV. **Bénéfice observé en population**
- V. **Etudes d'utilisation des médicaments**
 - A. Importance particulière en pédiatrie
 - B. Quelques exemples
 - C. Paramètres de mesure
 - i. Utilisation de DDD
 - ii. Système WHO ATC/DDD
 - iii. Données pédiatriques-mesures
 - iv. Indicateurs de qualité

I. Rappel

3 types de biais

- Biais de sélection : méthode de sélection des groupes comparables entre eux, pas forcément représentatifs de la population générale.
- Biais de classement : classement des personnes exposées / non exposées, mesure de l'exposition à la maladie
= NON RATTRAPABLES => faussent les résultats
- Biais de confusion : facteurs associés à la survenue de l'événement et à l'événement lui-même
= RATTRAPABLE

II. Contrôle des limites et biais

Exemple des études cas témoins et cohorte dont la durée de réalisation constitue une limite importante. Pour contourner cela, on utilise des bases de données dans lesquelles on a rentré de nombreuses informations.

A. Utilisation des bases de données médicales automatisées

Ex : SECU : les données (hospitalisations, diagnostiques quand il y a hospitalisation, ALD, médicament acheté...) sont récoltées grâce à la carte vitale et anonymisées.

Différentes sortes de bases de données :

- **Registres de patients** : quasiment exhaustif, par maladie ou par médicament
registre des patients ayant la mucoviscidose → par maladie
registre des patients prenant des hormones de croissance → par médicament
S'il y a un pb comme pour le scandale des hypophyses on peut faire des comparaisons avec la population générale (morbidité, mortalité)
- **Bases de données médicales – enregistrement systématique** :
→ Soins primaires, les généralistes ont des logiciels sur lesquels ils rentrent toutes les informations du patients qui sont automatiquement enregistrées et anonymisées pour être réutilisées après. Pas de consentement à faire signer.
→ Bases de données hospitalières, tout le compte rendu d'hospitalisation est enregistré. Le patient est prévenu, tout est marqué sur le livret d'accueil.
- **Bases administratives** : remboursement des médicaments : SECU
- **Bases de dispensation pharmaceutique** : difficilement utilisable, on connaît la quantité de médicaments délivrés mais pas le nombres de patients.
- **Bases de déclarations spontanées d'évènements indésirables** : pharmacovigilance.

Ces bases de données ont permis de grands progrès ces dernières années en pharmacovigilance. Plus besoin de suivre les gens pendant 20 ans, on a les résultats directement. Il existe des grandes bases de données partout dans le monde (ex : Etats Unis, surtout bases de remboursement, Angleterre, surtout médecins généralistes car tous les soins passent directement par chez eux, de plus leurs données sont commercialisables, les organismes qui veulent les utiliser doivent payer)

En France : SNIIRAM, et bientôt le SNDS Système National des Données de Santé qui comprend la SECU + les bases hospitalières + le centre national des causes et décès (CépiDC).

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Taille+++> <ul style="list-style-type: none"> - Extrapolation population (SECU : 97% de la pop) - Évènements rares (<i>hyperthyroïdie de l'enfant</i>) - Dénominateur pour calculer les incidences (on sait combien de personnes ont pris le médicament) - Minimisation coût /temps - Information incluse en prospective, non biaisée (le généraliste qui rentre ses données ne sait pas pour quelle étude cela va servir et donc ne peut pas biaiser le résultat en faveur d'un médicament par exemple) - Couplage avec d'autres bases de données (ex : coupler la sécu sociale avec le CépiCD) 	<ul style="list-style-type: none"> - Validité du diagnostic / exposition aucun moyen de savoir si la prise du médicament est effective (vaccin : on est à priori sûr que la personne va le prendre mais doliprane, on ne sait pas) De plus, le diagnostique peut être faux - Information manquantes <ul style="list-style-type: none"> - Facteurs de confusion: poids, taille, habitudes de vie etc... - Effets retardés - Pathologies peu sévères - Instabilité de la population : certaines personnes disposent d'autres aides comme l'Aide Médicale d'Etat. - Exhaustivité des données dépend du système de santé

B. Contrôle des biais de confusion

Ex : relation café / cancer digestif : on démontre dans une étude que les gens qui boivent du café ont un risque plus élevé de développer un cancer du TD. ATTENTION : les gens qui boivent beaucoup de café sont souvent fumeurs.

Fumer = facteur de confusion pour la relation café/cancer car il est associé aux deux.

Il faut prendre en compte ces facteurs : à la planification ou à l'analyse :

- randomisation (ce n'est pas de la pharmaco épidémiologie)

i. restriction de la population (planification) :

On enlève tous les fumeurs, attention, cela peut beaucoup réduire l'échantillon.

ii. appariement par groupe ou individuel (planification) :

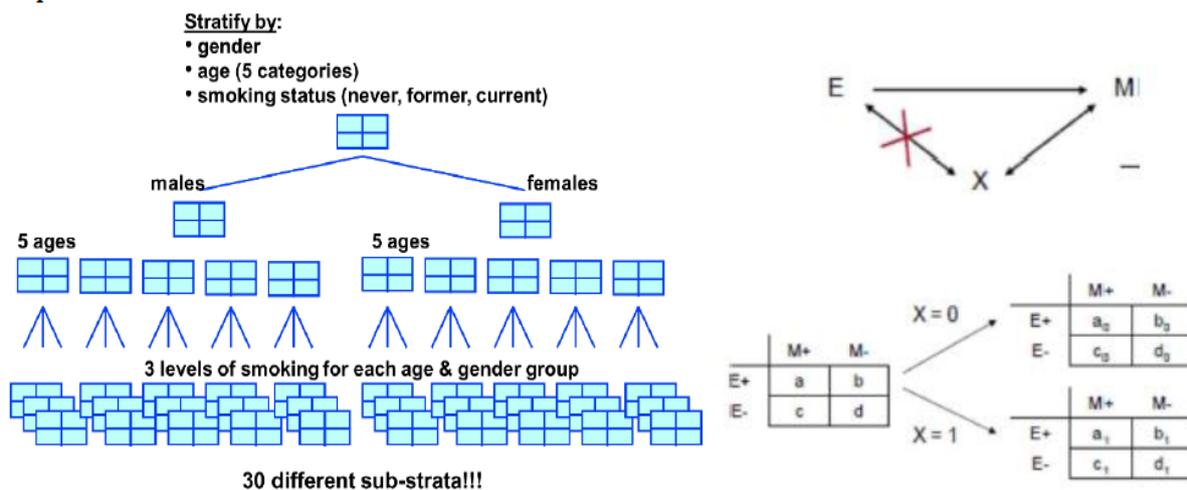
On sélectionne des témoins comparables (sujet par sujet : on colle 1,2 ou 3 témoins à chaque personne, ou par groupe : on fait un groupe témoin avec par exemple le même % d'hommes et de femmes. Il est cependant difficile de trouver des témoins et il est impossible de prendre en compte les valeurs d'appariements dans l'analyse)

iii. stratification (analyse) :

On étudie la relation séparément chez les fumeurs et les non-fumeurs et on fait un tableau de contingence et on calcule un odd-ratio pour chaque groupe (homme/femme, âge, fumeur régulier ou non) puis le risque ajusté.

Limites : le nombre de facteur est très limité et cela prend en compte que des variables qualitatives (il faut transformer les variables quantitatives en classes ce qui perd de l'info)

Sur l'exemple ci-dessous à gauche, on prend en compte 3 facteurs de confusion (sexe, âge, niveau de tabagisme) => 30 stratifications car 30 groupes à la fin (presque impossible) . A droite, X représente le facteur de confusion.



iv. Ajustement de l'analyse statistique : analyses multivariées (analyse)

Permet de prendre en compte plus de facteurs de confusion et des valeurs quantitatives
ex : on veut regarder la taille d'un enfant par rapport à son poids. On utilise des modèles mathématiques (= modèles multivariés) qui expliquent une variable sélectionnée selon plusieurs facteurs.

On a une variable à expliquer (ex : cancer du poumon) avec dedans plusieurs variables qualitatives ou quantitatives (ex : âge)

Il s'agit d'une équation : $Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3$

Pour chaque variable x on associe un coefficient qui nous donne l'odds ratio ou le risque relatif pour les autres variables constantes. C'est le risque d'avoir la maladie pour le facteur à autres variables égales.

Si la variable est binomiale : on parle de **régression logistique** simple (un facteur) ou multiple (plusieurs facteurs)

Si la variable est une mesure en distribution gaussienne (ex : taille) : **régression linéaire** simple ou multiple

Si c'est des temps de survie : **modèle de Cox**, on regarde le délai jusqu'au décès (avec ou sans exposition)

v. Score de propension

Très spécifique à la pharmaco épidémiologie

L'indication pour laquelle on a prescrit le médicament est un gros facteur de confusion : Elle est liée à la prise du médicament et à l'événement qu'on regarde : biais de confusion : maladie ou médicament ?

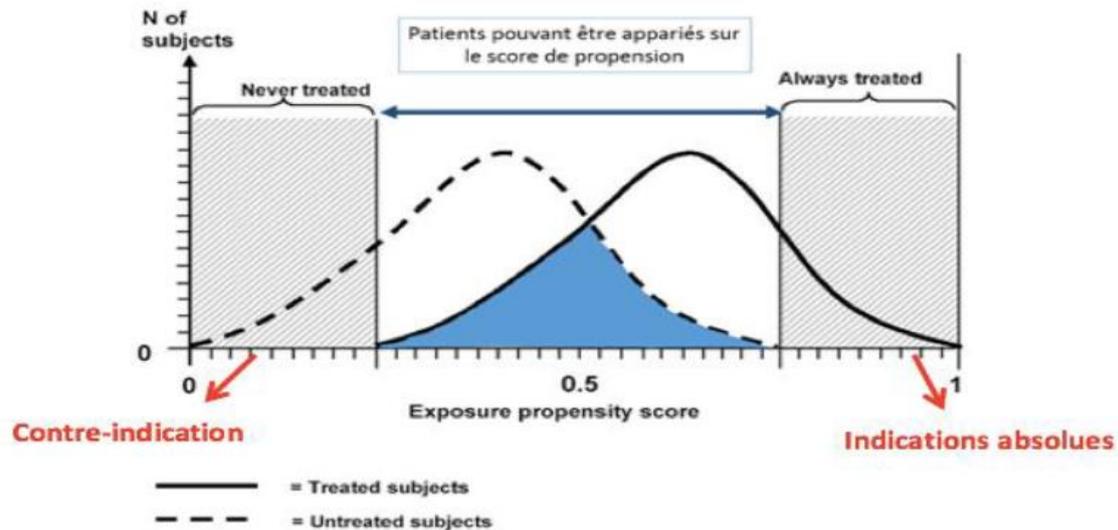
Ex : la dépression est liée à la prise d'antidépresseur et au taux de suicide. Le risque de suicide est-il lié à la maladie ou au médicament ?

Pour le neutraliser, on utilise des moyens statistiques : on calcule pour chaque sujet son score de propension : valeur qui résume les caractéristiques du patient et qui est liée à l'indication du traitement : probabilité d'avoir eu le traitement.

= modèle multivarié en variable expliquée

Quand on est malade on a par rapport à un médicament une proba : patients avec la maladie, avec ou sans le traitement. Dans les gens avec la maladie, on aura des gens qui n'ont jamais le traitement (pas indiqué pour eux, à gauche) et des gens qui l'ont toujours (très indiqué, à droite, ex diabétique toujours insuline) ainsi que des gens pour qui l'indication du traitement varie (au milieu, ex hypertendu traitement qui varie).

Ce sont ces gens-là qui nous intéressent, les patients qui ont l'indication mais qui n'ont pas eu de traitement ou un autre traitement. On calcule au vu de leurs caractéristiques et de celles de ceux qui l'ont eu, leur probabilité d'avoir eu le traitement ; on fait ensuite des groupes selon la probabilité d'avoir eu le traitement, ce qui rend les groupes comparables : on les rend comme s'ils étaient randomisés (sur la proba d'avoir eu le traitement = variable à expliquer)



- Variable à expliquer : avoir le traitement ou non
- Variation explicatives : covariables, caractéristiques mesurées de chaque patient :
Toutes variables initiales
Tous les facteurs de confusion potentiels
Toutes les variables liées au traitement
Toutes les variables liées à l'évènement (outcome)
Introduction des variables cliniquement pertinentes

On applique les caractéristiques de chaque patient et on calcule sa probabilité puis on les regroupe et on les compare.

- Vérification de la qualité du modèle (équilibre entre les 2 groupes traités/non traité) :
Après appariement sur le score de propension -> doivent être équilibrés entre les 2 groupes

On utilise ce score de propension dans les méthodes d'ajustement (Appariement, Stratification, Analyse multivariée) puis on estime l'effet du traitement au sein des strates de patients ayant des caractéristiques comparables.

il faut juste comprendre le concept, pas besoin de tout connaître dans les détails

Intérêt :

→ permet de mieux comprendre les facteurs liés à l'indication du traitement. On se concentre sur des gens pour lesquels il y a une vraie question autour de l'indication alors que dans les autres modèles on a des gens qui n'auront jamais le traitement ou bien des gens qui l'auront toujours car le risque est beaucoup plus bas que le bénéfice.

Mime la randomisation mais peut perdre un peu d'info si on élimine des gens. De plus on met que les variables que l'on connaît : ce n'est pas une vraie randomisation.

si évènements rares + fdc nombreux :

- meilleures estimations de l'effet du traitement que les modèles multivariés
- marche pour <8 évènements par covariable, même pour des variables explicatives ou les fdc sont rares

→ covariables non mesurées ou mal mesurées : on estime notre score sur un groupe où on les connaît puis on applique sur une grosse base de données ou on a pas toutes les infos.

Le score de propension a un intérêt certain dans les études de PharmacoEpi. Mais n'exclut pas complètement les biais par les facteurs de confusion non mesurés/connus et ne prend pas forcément en compte des expositions variables dans le temps (arrêt/reprise du médicament) Bien pour les maladies chroniques.

C. Solutions méthodologiques

Types d'études classiques :

- Cas-témoin
- Cohorte

Mais il existe des méthodes plus efficaces :

- **Cas-témoins nichée :**

Les bases de données nous donnent des cohortes des gens exposés et non exposés. Au lieu d'analyser toutes les données, on choisit un cas et des témoins (2 ou 3) dans la cohorte.

= cas témoin « niché » dans une cohorte

- **Cas-cohorte :**

Dans la cohorte initiale on prend un groupe de gens et on identifie les cas puis on choisit des témoins juste pour ce groupe. On ne perd pas beaucoup de puissance. Beaucoup plus facile.

Ex : sclérose en plaque : on prend des témoins pour uniquement le sous-groupe sélectionné pas toute la cohorte initiale (ex : tous les cas de France)

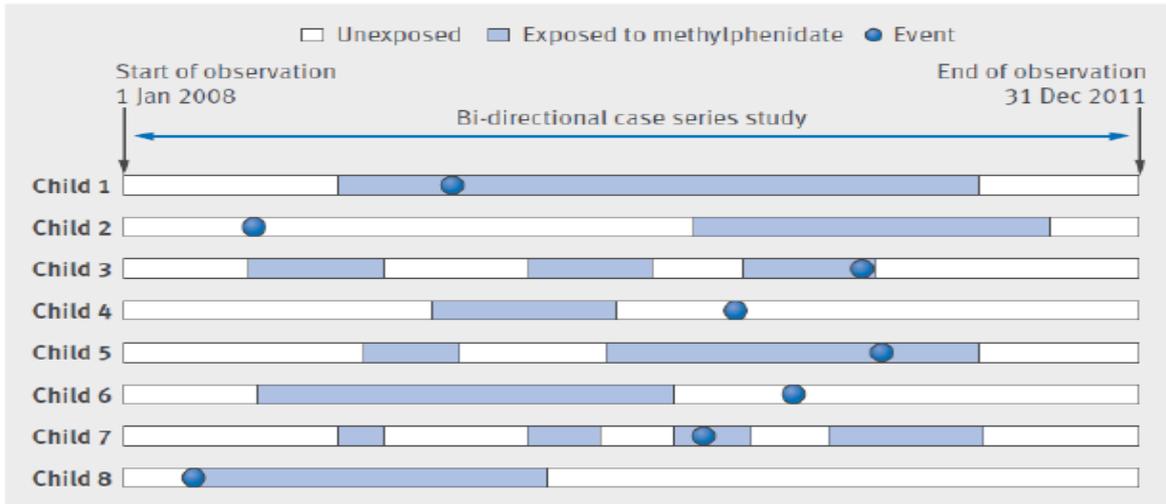
- **Case-only designs :**

On ne prend pas de témoin. Le cas est son propre témoin à des périodes de sa vie différentes. Elimination de tous les facteurs de confusion. Seule différence dans les phases de la vie : exposition ou pas au médicament

Ex : EI cardiovasculaires chez les enfants exposés à la ritaline (enfants hyperactif, déficits attentionnels). On regarde la venue de l'EI par rapport aux prises.

Avantage : Permet d'éviter la recherche de témoins qui est compliquée et ne peut pas être représentative à 100% s'il n'y a pas de randomisation

Inconvénient : ne permet pas l'étude de maladies chroniques, il faut des intervalles avec et sans prises du médicament. Il faut des pathologies ou EI aigus (pas le décès). De plus, il faut être sûr que le médicament a été pris (difficile pour les antalgiques)

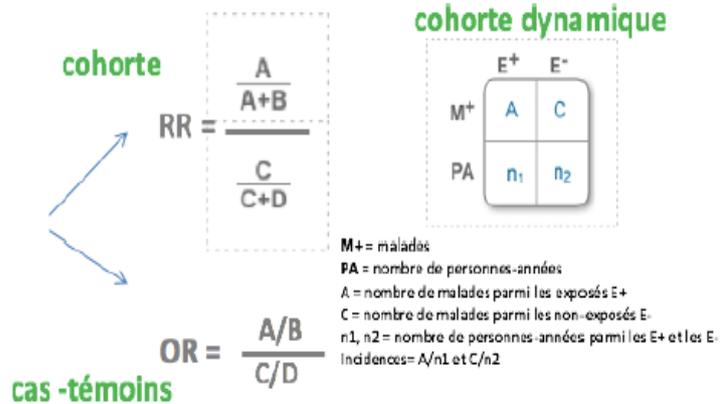
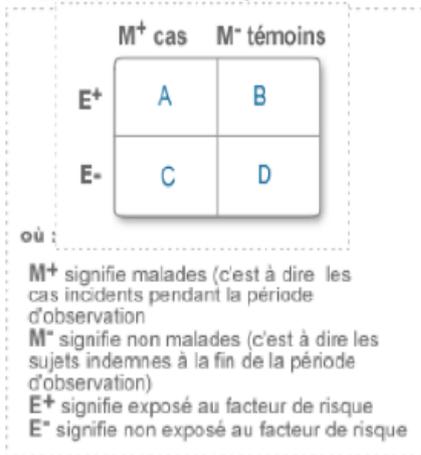


III. Mesure du risque en pharmaco-épidémiologie

Etude de cohorte : on trouve un risque relatif

Etude cas-témoins : odd-ratio

■ Calcul du risque:



On trouve que la personne exposée a X fois plus de chance d'attraper la maladie.

Mais cela n'est pas très parlant en SP, on veut plutôt savoir le % de chance que la personne exposée a de développer la maladie ou combien de cas dans une maladie sont liés à une exposition. Un risque de 3 dans une maladie ou une exposition fréquente peut faire plus de dégâts en SP qu'un risque de 100 dans une maladie rare.

Ex :

- Les utilisateurs d'un Médicament/Vaccin ont un risque multiplié par 5 de développer un événement indésirable sérieux
- Le risque habituel de cet évènement est 1/1000 par an.
- Il y a 100.000 utilisateurs de ce M/V sur 10.000.000 dans le pays.

- On a observé 500 cas
- Risque 'relatif': 5
- Risque: 0,005 (5/1000)
- Risque en excès: 0,004
- Fraction étiologique du risque: 80%
- Risque attribuable dans la population : la proportion de cas de la maladie qu'on peut attribuer au facteur de risque *dans l'ensemble de la population incluant donc les exposés et les non-exposés* : 4% = ce qui parle le plus en SP
- Nombre de cas attribuables : 20 (on aurait pu éviter que 20 cas car pop de 500 personnes)

$$FR = \frac{RR-1}{RR} = 5 - 1 / 5 = 80 \%$$

$$PRA = \frac{p (RR-1)}{p RR + (1 - p)} = 0,01 (5-1) / 0,01 \times 5 + (1-0,01) = 4 \%$$

p = la proportion de personnes exposées au facteur de risque dans la population.

Quand la cohorte est dynamique, on parle en personne/année pour prendre en compte le temps d'étude.

On peut exprimer le risque par plusieurs mesures : pour monter à la population générale pour savoir si on retire le médicament, le risque attribuable dans la population générale est ce qui parle le plus en SP.

IV. Bénéfice observé en population

Comparative effectiveness research (CER)

Efficacy : on étudie l'efficacité d'un traitement dans des très bonnes conditions d'étude clinique (observance parfaite, patients qui répondent aux critères...).

Effectiveness : efficacité dans la vie réelle

Efficiency : on introduit la notion de coût (avantage du traitement par rapport au coût)

Cette recherche se fait après la mise sur le marché. Elle est très importante pour informer les cliniciens et les régulateurs de SP.

Questions :

- Le médicament a-t-il la même efficacité en pratique réelle qu'en pratique clinique ?
- A-t-il d'autres effets bénéfiques ?
- Comparaison par rapport aux autres médicaments qui ont la même indication ? (SMR => remboursement #ICM)
- Quel est l'impact des facteurs suivants à la réponse aux questions précédentes ?

→ Variations du régime posologique (dose, nombre de prises, durée), Caractéristiques de l'indication (sévérité, sous-catégories de la maladie, changements avec le temps), Caractéristiques du patient (âge, sexe, origines, génétiques, résidence, nutrition, observance, comorbidités, co-médications etc...)

Pourquoi en post AMM ?

Les décisions des instances réglementaires ne sont pas basées sur les mêmes critères que les décisions prises par un clinicien.

D'abord exigences réglementaires puis données pour fonder les décisions thérapeutiques optimales (on améliore petit à petit les recommandations faites aux médecins pour qu'ils utilisent le médicament de manière rationnelle et le plus bénéfique possible pour le patient) :

- minimisation de délai avant la mise à disposition d'une molécule avec fort potentiel d'efficacité
- mais surveillance post-AMM +++

Enjeux méthodologiques :

- limites de la pharmaco-épidémiologie mais maintenant on utilise les bases de données
- biais d'indication : l'indication peut être un facteur de confusion (la sévérité de la maladie fait qu'on choisit un médicament ou un autre). Pour le maîtriser on utilise les méthodes vues en II, avec en plus les variables instrumentales (vont un peu plus loin que le score de propension, on peut prendre en compte des facteurs plus généraux comme le pays)

Plusieurs situations pour les différents médicaments en pratique :

- Etudes comparatives non nécessaires :

Ex : les antidotes comme la naloxone comme antidote du surdosage en opioïdes (aucune revendication à faire)

- Biais d'indication n'existe pas :

Ex : vaccinations pour lesquelles on vaccine tous les enfants (sauf immunodéprimés mais vraiment très peu)

- Biais d'indication existe, contrôle possible :
 - Indication oui/non : restriction, appariement, stratification, modèles de régression multivariée
 - Indication graduée : modèles de régression multivariée, score de propension, variables instrumentales
- Biais d'indication existe, contrôle impossible

Exemple : étude au EU pour regarder l'équivalence d'un médicament générique à un médicament princeps sur la base de données COMPASS :

Bioéquivalence exigée (on ne refait pas une étude complète) mais ATTENTION, la concentration plasmatique peut varier, elle ne joue pas forcément un rôle important pour les EI mais peut provoquer des différences d'efficacité et modifier l'observance des patients (la couleur ou la forme change) → pb d'effectiveness. Pas de biais d'indication car le choix de prendre le générique ne dépend pas de l'état du patient.

- L'étude a donc essayé de comparer les patients avec le générique et ceux prenant le princeps avec la Thioridazine (antipsychotique), la chlorpropamide et la theophylline (pour l'asthme).

- Beaucoup de Difficultés :
 - Distinguer générique et princeps dans la base de données + ≠ entre médicament facturé (celui marqué sur l'ordonnance) – dispensé (celui donné par le pharmacien en fonction de ce qu'il lui reste)
 - Sur quoi faire la comparaison ?? nb d'hospitalisations, visites médicales, co-médications...
 - Mais surtout...
 - Biais d'indication !! : ceux ayant switché en générique étaient ≠ de ceux resté au princeps (choix du médecin : peut l'écrire sur l'ordonnance donc garde le princeps pour ses patients les plus sévèrement atteints !)
- ⇒ Finalement, pas d'analyse et pas de publication...

V. Etudes d'utilisation des médicaments

A. Importance particulière en pédiatrie (mais valable pour tout le monde)

Etudes Quantitatives :

- Connaître l'ampleur de l'utilisation des médicaments chez l'enfant + les spécialités médicales concernées
- Effets des interventions sanitaires/ restrictions réglementaires
(ex : en 2013, contre-indication de la codéine chez l'enfant, on regarde l'impact que cela a eu sur les autres médicaments et en particulier sur les opiacés forts comme aux USA)
- Estimateur 'brut' de l'incidence des pathologies
(ex : hyperthyroïdie de l'enfant : actuellement il y a une augmentation de toutes les maladies auto-immunes donc on essaye de calculer l'incidence en France en regardant la prescription des antithyroïdiens de synthèse qui sont prescrit uniquement dans cette indication.)

Etudes Qualitatives (étudie la qualité de prescription) :

- Comparaison avec recommandations nationales/internationales (on peut ensuite mettre en place des mesures comme des campagnes de sensibilisations en fonction des recommandations que les médecins ne respectent pas)
- Classe des médicaments, indications, dose journalière, durée de prescription, hors- ou sans-AMM

= Souvent couplées avec des études comparatives de sécurité d'emploi +++ (viennent après)

B. Quelques exemples

i. Quels médicaments sont utilisés chez l'enfant ?

Utilisation du code ABC, on voit qu'il y a des grandes différences de consommation de médicaments entre les pays. La classe des 0-2 ans consomme le plus de médicaments (mais surtout compléments alimentaires, dermato, anti-infectieux et respiratoire).

ii. Exemple des antipsychotiques

Deux générations de médicaments. Fortes campagnes au Canada pour dire que les 2^{ème} génération ont moins d'EI. On remarque qu'à partir des années 1998,1999, il y a une grande augmentation de la prescription des 2^{ème} génération. On remarque aussi que les garçons ont plus d'antipsychotiques, surtout les plus âgés. La première indication de la psychose est la schizophrénie dont le diagnostic se fait à l'âge adulte, il est donc normal que la prescription soit plus importante et étonnant qu'elle soit aussi élevée pour les plus jeunes enfants (surtout chez les tout petits !).

→ Les médecins ont bien suivi les recommandations. Il y a une augmentation de la prescription assez régulière dans le temps. Pas d'AMM pour les tout petits mais de plus en plus de prescriptions : indications hors AMM comme pour l'autisme ou pour des troubles agressifs pour leur effet sédatif. L'augmentation est peut être aussi due à une augmentation de l'incidence de la maladie, de meilleurs diagnostics ou des progrès sociétaux, les gens acceptent plus de médicaliser leurs enfants.

C. Paramètres de mesure

i. Utilisation de DDD = defined daily dose = dose journalière définie

Publié par l'OMS. Différente selon IV, Per os...

→ Permet de standardiser car la population n'est pas toujours la même

≠ dose journalière recommandée ou prescrite

On utilise le nombre de milligramme prescrit rapporté sur la DDD et sur la population pour exprimer des DDDs par 1000 habitants par jour (en chronique), des DDDs par 100 lits par jours (contexte hospitalier) et des DDDs par habitants par année (en aigue, ex : combien de jour par an est exposé un habitant aux antibiotiques) pour pouvoir faire des comparaisons entre les pays.

ii. Système WHO ATC/DDD : index des DDD

iii. Données pédiatriques – mesures

Pas de DDD pour l'enfant : Doses + faibles que l'adulte alors sous-estimation de la consommation chez l'enfant. De plus, la consommation varie beaucoup selon le poids, on a jamais la même DDD.

On compare et standardise donc d'autres mesures :

- Prévalence d'utilisation (prevalence of use) : nombre d'individus recevant au moins une prescription du médicament d'intérêt sur une période définie d'observation divisé par le nombre des personnes-temps (PT) de tous les individus de la population d'étude durant cette période
- Taux de prescription (prescription rates): nombre de prescriptions par 1000 PT
- Nombre d'enfants traités (number of children treated)
- DU90%: nombre et type de médicaments qui couvrent 90% des prescriptions dans la population

iv. Indicateurs de qualité

Habitudes de prescription → établir plan d'action

- sur-utilisation
- utilisation incorrecte
- indication, dose, administration
- choix incorrect

Par ex. antibiotiques

En pédiatrie on utilise des indicateurs adaptés car il n'y a pas de DDD et des prévalences d'infections différentes et donc de prescriptions. On utilise donc l'amoxiciline comme base de comparaison aux autres antibiotiques comme indicateur.

→ Limitations - interprétation

≠ entre pays: susceptibilités bactériennes (ex : infections aux champignons plus importantes en neonat en Italie), disponibilité des antibiotiques, recommandations thérapeutiques.

FICHE RECAPITULATIVE

I – Rappel

3 types de biais : (cf cours précédent)

- biais de sélection
- biais de classement
- biais de confusion

II – Contrôle des limites et biais

A - Bases de données médicales automatisées :

- **registres de patients** par maladie ou médicament, quasiment exhaustif
- **bases de données médicales** et enregistrement systématique : soins primaires prodigués par le généraliste et enregistrés ou bases de données hospitalières (compte rendu de chaque hospitalisation enregistré).
- **base administrative** : SECU (remboursement des médicaments)
- **base de dispensation pharmaceutique** : difficilement utilisable
- base de déclarations spontanées d'évènements indésirables : déclaration de **pharmacovigilance**

=> **Avantages** : taille importante, minimisation coût/temps, information non biaisée, couplage avec d'autres bases de données

=> **Limites** : validité du diagnostic incertaine, exposition incertaine, informations manquantes, instabilité de la population, exhaustivité des données dépend du système de santé.

B – Contrôle des biais de confusion

Restriction de la population (planification) : on enlève tous les facteurs de confusion au risque de réduire l'échantillon

Appariement par groupe/individuel : sélection de témoin comparable

Stratification : étude de la relation séparément chez le groupe avec facteur de confusion ou sans facteur de confusion => tableau de contingence. Cette méthode possède des limites : le nombre de facteur peu important, la prise en compte de variables qualitatives uniquement.

Ajustement de l'analyse statistique (analyses multivariées) : prise en compte de plusieurs facteurs de confusion et de variables quantitatives.

Variable binomiale => régression logistique

Variable gaussienne => Régression linéaire

Temps de survie => modèle de Cox

Score de propension : valeur qui résume les caractéristiques du patient et est liée à l'indication du traitement. C'est la probabilité d'avoir eu le traitement. => modèle multivarié en variable expliquée

C – Solutions méthodologiques

Étude cas-témoin nichée : on choisit un cas et des témoins dans une cohorte de gens exposés et non exposés. (cas témoin « niché » dans une cohorte)

Étude cas-cohorte : on choisit un groupe de gens dans la cohorte initiale puis on choisit les témoins justes pour ce groupe.

Case-only designs : le cas est son propre témoin à des périodes de sa vie différentes. Cela permet d'éliminer les facteurs de confusion. Mais ne permet pas l'étude de maladies chroniques.

III – Mesure du risque en pharmaco-épidémiologie

Dans les études de cohorte, on a un **risque relatif** et dans les études cas-témoins on a un **odds-ratio**.

En santé publique, on veut savoir le **% de chance** que la personne exposée développe la maladie, ou combien de cas sont liés à une exposition.

Dans le cas d'une cohorte dynamique : personne/année pour prendre en compte le temps d'étude.

IV – Bénéfice observé en population

Comparative effectiveness research (CER)

Efficacy : efficacité du traitement dans de très bonnes conditions d'étude

Effectiveness : efficacité dans la vie réelle

Efficiency : avantage du traitement par rapport au coût

=> Cette recherche s'effectue après la mise sur le marché : même efficacité en pratique réelle ? autres effets bénéfiques ? comparaison par rapport aux autres médicaments qui ont la même indication ?

=> Enjeux méthodologique : limites de la pharmaco-épidémiologie, biais d'indication

V – Études d'utilisation des médicaments

Importance particulière en pédiatrie :

- **études quantitatives** : connaître ampleur de l'utilisation chez l'enfant et spécialités médicales concernées ; effets des interventions sanitaires ; estimateur brut de l'incidence des pathologies

- **études qualitatives** : comparaison avec les recommandations ; classes des médicaments ; doses journalières, indications, durée de prescription

Paramètres de mesure

DDD = dose journalière définie => permet de standardiser car la population n'est pas toujours la même (≠ dose journalière recommandée ou prescrite).

Système WHO ATC / DDD: index des DDD

Données pédiatriques : pas de DDD donc on compare et standardise d'autres mesures (Prévalence d'utilisation, taux de prescription, nombre d'enfants traités, DU 90%).

Indicateurs de qualité : habitudes de prescription pour établir un plan d'action.