

Exemple de champs de recherche médicale :
Etudes de cohorte, études prospectives

Rodolphe Thiébaud

**INSERM U897 Epidémiologie & Biostatistique,
Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de
Développement (ISPED)
Bordeaux**

Plan de la présentation

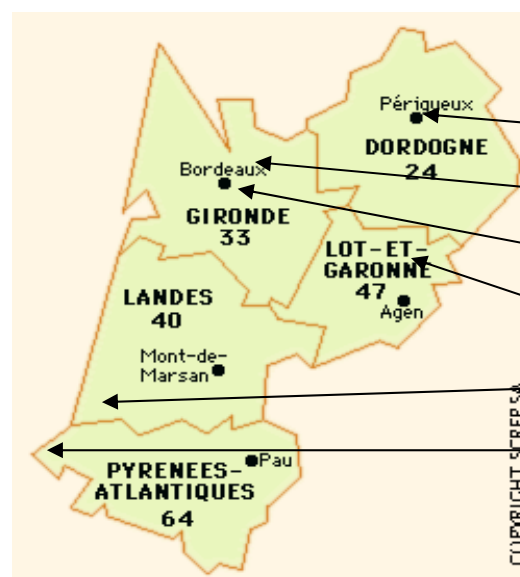
- **Introduction**
- **Evaluation des effets secondaires indésirables**
 - Exemple de l'analyse de données déjà recueillies prospectivement (JAIDS 2003)
 - Exemple d'une étude transversale nichée dans la cohorte (Lipodystrophies CID 2000)
 - Exemple de collaboration multi-cohortes (DAD)
- **Evaluation de l'efficacité**
 - La problématique
 - Résultats dans le VIH
 - Résultats dans la toxoplasmose congénitale

Introduction

Présentation de la cohorte Aquitaine ANRS CO3

- **1987 :** Système d'information hospitalier GECSA-DMI2 (évolution de l'épidémie VIH en Aquitaine, analyse médico-économique de l'activité hospitalière)
- **1990 :** Cohorte Aquitaine (progression clinique et biologique de la pathologie et analyse des déterminants)
- **1992 :** Label ANRS - AC 7

- **2008 :**



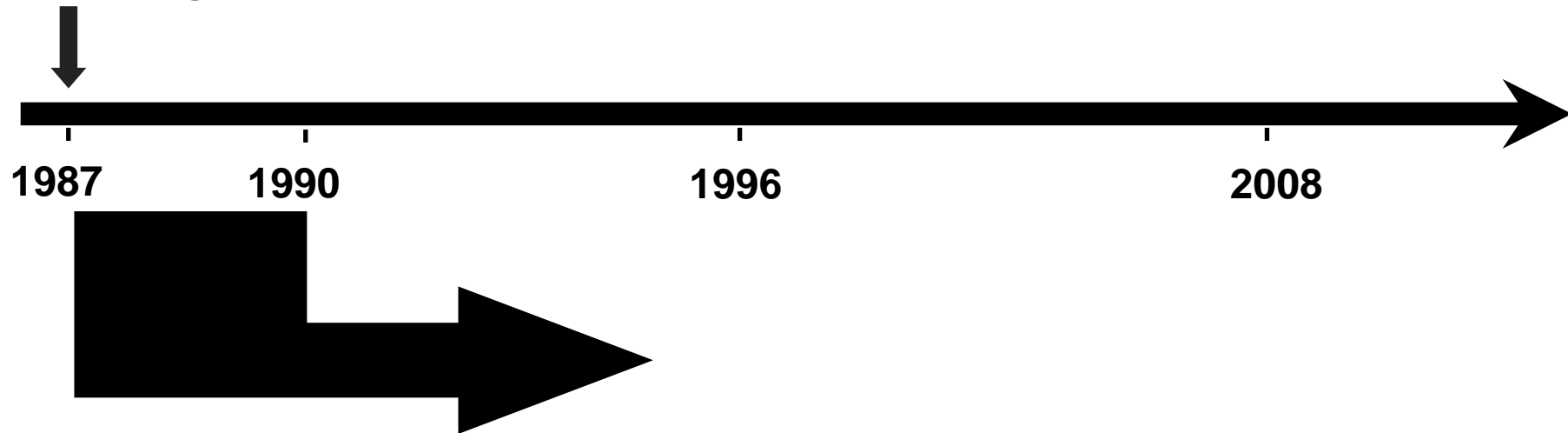
Hôpital	nbre services
Périgueux	1
Libourne	1
Bordeaux	8
Villeneuve/Lot	1
Dax	1
Mont de Marsan	1
Bayonne	1

Introduction

Présentation de la cohorte Aquitaine ANRS CO3

Eligibilité : VIH-1, Adulte, \geq deux contacts, Consentement éclairé

Date d'origine : 1er contact avec un service participant



Cohorte ouverte, prévalente, inclusions consécutives

Recueil de données : clinique
immunologie, virologie
antécédents, tabac, alcool
thérapeutique

Evaluation des ESI

Contexte

- **1995 Début des combinaisons ARV incluant des IP**
- **1998 Premier atelier international sur les troubles métaboliques**
- **Les effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires**
 - Anomalies de la répartition des graisses
 - Dyslipidémies
 - Insulino-résistance
 - Pathologies cardiovasculaires

Evaluation des ESI

Analyse de données existantes

- **Objectif : Etudier les facteurs associés à l'évolution des triglycérides chez les patients (pts) infectés par le VIH-1 en Aquitaine**
- **Méthodes :**
 - Population d'étude: 1429 pts suivis entre 1996 et 1998 avec au moins 2 mesures de TG
 - Analyse de données longitudinales (6 mesures/pt en médiane, IQR [3-10])

Evaluation des ESI

TABLE 2. Relation between baseline or time-dependent covariates and change in serum triglyceride level. Aquitaine Cohort, 1996–1998 (N = 1429)

Covariates	Crude analysis ^a		Multivariate analysis		
	Estimate	p Value	Estimate	95% Confidence interval	p Value
Age ≥36 y	+23%	<10 ⁻⁴	+17%	+11%; 24%	<10 ⁻⁴
Gender (male)	+18%	<10 ⁻⁴	+4%	-4%; +12%	.38
HIV transmission category (ref = heterosexuals)		<10 ^{-4b}			.06 ^b
Indeterminate	+4%	.31	+4%	-10%; +19%	.59
Homosexuals	+13%	<10 ⁻⁴	+13%	+4%; +23%	.003
Intravenous drug users	+7%	.25	+7%	-2%; +16%	.13
Blood recipients	+9%	.15	+9%	-6%; +28%	.25
Year of first triglyceride measurement (ref = 1998)		.17 ^b	—	—	—
1996	-0.6%	.89			
1997	-7%	.17			
AIDS stage	+24%	<10 ⁻⁴	+12%	+5%; +19%	.001
Weight >65 kg	+12%	<10 ⁻⁴	+7%	+2%; +12%	.002
CD4 count <50 cells/mm ³	+12%	2.10 ⁻⁴	+5%	-2%; +13%	.19
CD4 count <200 cells/mm ³	+2.3%	.28	—	—	—
Viral load <500 copies/ml	+7%	<10 ⁻⁴	+3%	0%; +6%	.06
Nucleoside analogue	+13%	<10 ⁻⁴	+2%	-4%; +8%	.63
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor	+2%	.59	—	—	—
Protease inhibitor	+27%	<10 ⁻⁴	+21%	+17%; +27%	<10 ⁻⁴

Evaluation des ESI

Analyse de données existantes

TABLE 3. *Relation between type of protease inhibitor (PI) and change in serum triglyceride levels, Aquitaine Cohort, 1996–1998 (N = 1429)*

Type of PI	Crude analysis		Multivariate analysis ^a		
	Estimate	<i>p</i> Value	Estimate	95% Confidence interval	<i>p</i> Value
Two or more	+59%	<10 ⁻⁴	+53%	+42%; +65%	<10 ⁻⁴
Ritonavir	+106%	<10 ⁻⁴	+100%	+87%; +115%	<10 ⁻⁴
Indinavir	+17%	<10 ⁻⁴	+13%	+8%; +18%	<10 ⁻⁴
Nelfinavir	+27%	<10 ⁻⁴	+24%	+16%; +32%	<10 ⁻⁴
Saquinavir (hard-gel preparation)	-2%	0.52	-4%	-11%; +3%	0.23
No PI	+0%	ref	+0%		ref

^a Adjusted for age, gender, HIV transmission category, AIDS stage, weight, CD4 cell count, viral load, treatment with nucleoside analogues, and nonnucleoside analogues.

Evaluation des ESI

Analyse de données existantes

- **Forces de l'étude :**
 - Recueil prospectif des données (pas de biais de sélection ou de mémorisation)
 - Dans une cohorte de pts non sélectionnés (mode d'infection, traitements... variables)
- **Faiblesses : objectif non planifié à l'avance (mesures à jeûn?, HDL cholestérol non mesuré)**
- **Voire aussi l'exemple de la MACS Study**
Riddler et al. JAMA 2000;289:2978-2982

Evaluation des ESI

Etude transversale nichée dans la cohorte

- **Objectif : Déterminer la prévalence des anomalies de répartition des graisses et les facteurs associés chez les patients (pts) infectés par le VIH-1 en Aquitaine**
- **Méthodes :**
 - Analyse transversale (Enquête de prévalence) un mois donné (Janvier 1999) au sein de la cohorte Aquitaine N=581 pts
 - Questionnaire spécifique (anomalies de répartition des graisses, rapport taille/hanche, HDL, LDL, insulïnémie...)
 - Données recueillies prospectivement dans la cohorte

Evaluation des ESI

Etude transversale nichée dans la cohorte

Table 2. Prevalence of lipodystrophy (LD) and metabolic disorders, as related to sex, in 581 patients in the Aquitaine Cohort (in southwestern France) who were surveyed in 1999.

Characteristic	All (<i>n</i> = 581)		Men (<i>n</i> = 425)		Women (<i>n</i> = 156)		<i>P</i> ^a
	No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI	
Fat wasting only	90 (15)	13–18	74 (17)	14–21	16 (10)	6–16	.03
Fat accumulation only	71 (12)	10–15	52 (12)	9–16	19 (12)	8–19	.99
Mixed syndrome	59 (10)	8–13	37 (9)	6–12	22 (14)	9–21	.06
Any clinical LD	220 (38)	34–42	163 (38)	34–43	57 (37)	29–45	.70
Any glucose abnormality ^b	117 (20)	17–23	88 (21)	17–25	29 (19)	12–25	.64
Any lipid abnormality ^b	285 (49)	44–53	215 (51)	46–55	70 (45)	37–53	.23
Metabolic abnormalities (glucose or lipids)	314 (54)	50–58	237 (56)	51–61	77 (49)	41–57	.19
LD or metabolic abnormalities	395 (68)	64–72	299 (70)	66–75	96 (62)	54–69	.04
LD and metabolic abnormalities	139 (24)	20–27	101 (24)	20–28	38 (24)	18–31	.91

Evaluation des ESI

Etude transversale nichée dans la cohorte

Variable	Fat wasting (<i>n</i> = 90)		Fat accumulation (<i>n</i> = 71)		Mixed syndrome (<i>n</i> = 59)	
	OR	<i>P</i>	OR	<i>P</i>	OR	<i>P</i>
Higher age (5 years older)	1.28	<.01	1.04	.69	1.33	<.01
Male sex	2.15	.03	1.27	.49	0.77	.50
BMI >25	0.31	.05	2.92	<.01	0.99	.99
WHR >0.85 (for women) or >0.95 (for men)	0.92	.82	2.62	<.01	7.88	<.0001
AIDS stage	1.68	.10	1.70	.13	4.18	<.0001
Combination treatment						
Without PI (reference)	1		1		1	
Always with PI	1.16	.76	1.68	.27	0.67	.55
History of PI	1.04	.21	1.73	.19	2.17	.13
Treatment duration (1 mo)	1.04	<.01	1.01	.57	1.02	.27

Evaluation des ESI

Etude transversale nichée dans la cohorte

- **Forces :**
 - Etude spécifique sur une nouvelle problématique clinique
 - Basée sur une cohorte existante
 - » Infrastructure existante
 - » Données historiques recueillies (biais d'information limité)
- **Faiblesses :**
 - Absence de temporalité :
 - » Dynamique de l'évolution des anomalies de la répartition des graisses?
 - » Causalité des associations mises en évidence?

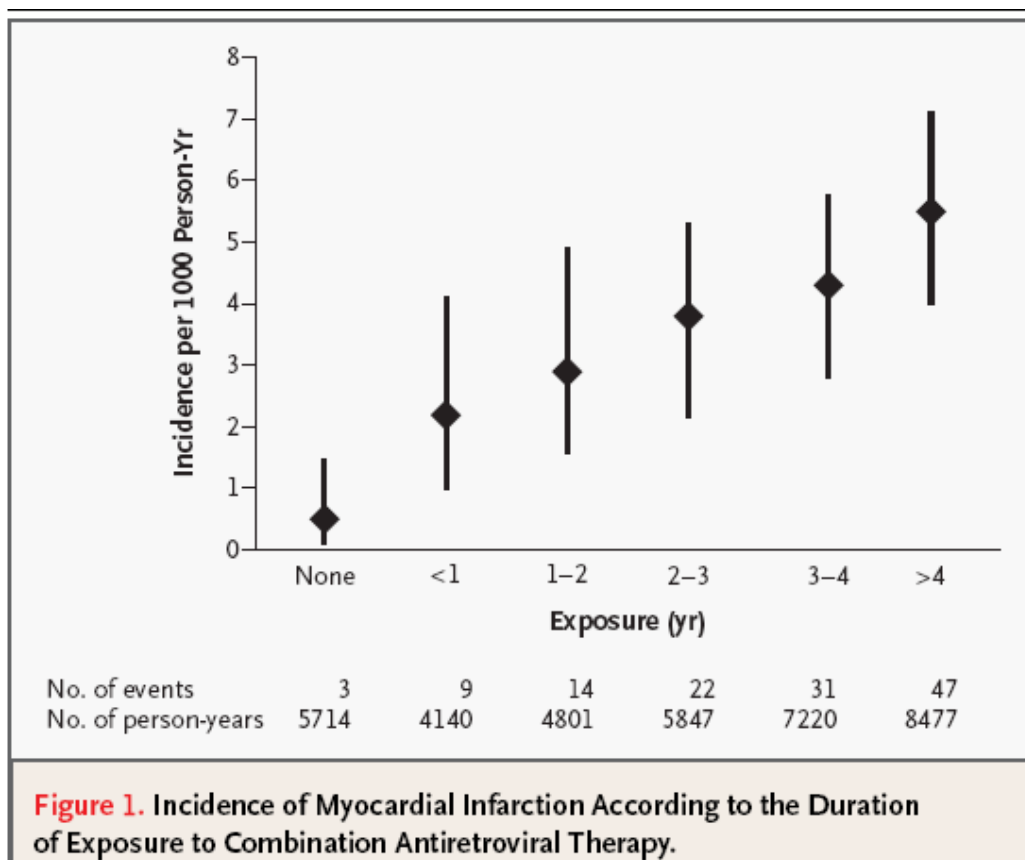
Evaluation des ESI

Collaboration multicohortes

- **Objectif : Déterminer l'association entre exposition aux antirétroviraux et survenue d'une pathologie cardio-vasculaire**
- **Méthodes :**
 - Etude multicohorte Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs (D:A:D)
 - 11 cohortes existantes de pts infectés par le VIH-1 (Europe, US, Australie)
 - Recueil spécifique, standardisé, 'extemporané', validé des événements cardio-vasculaires
 - Données historiques recueillies prospectivement dans chaque cohorte

Evaluation des ESI

Collaboration multicohortes



Univariable Model

Relative Rate
(95% CI) P Value

1.22 (1.09–1.38) <0.001

Multivariable Model†

Relative Rate
(95% CI) P Value

1.26 (1.12–1.41) <0.001

Evaluation des ESI

Collaboration multicohortes

B

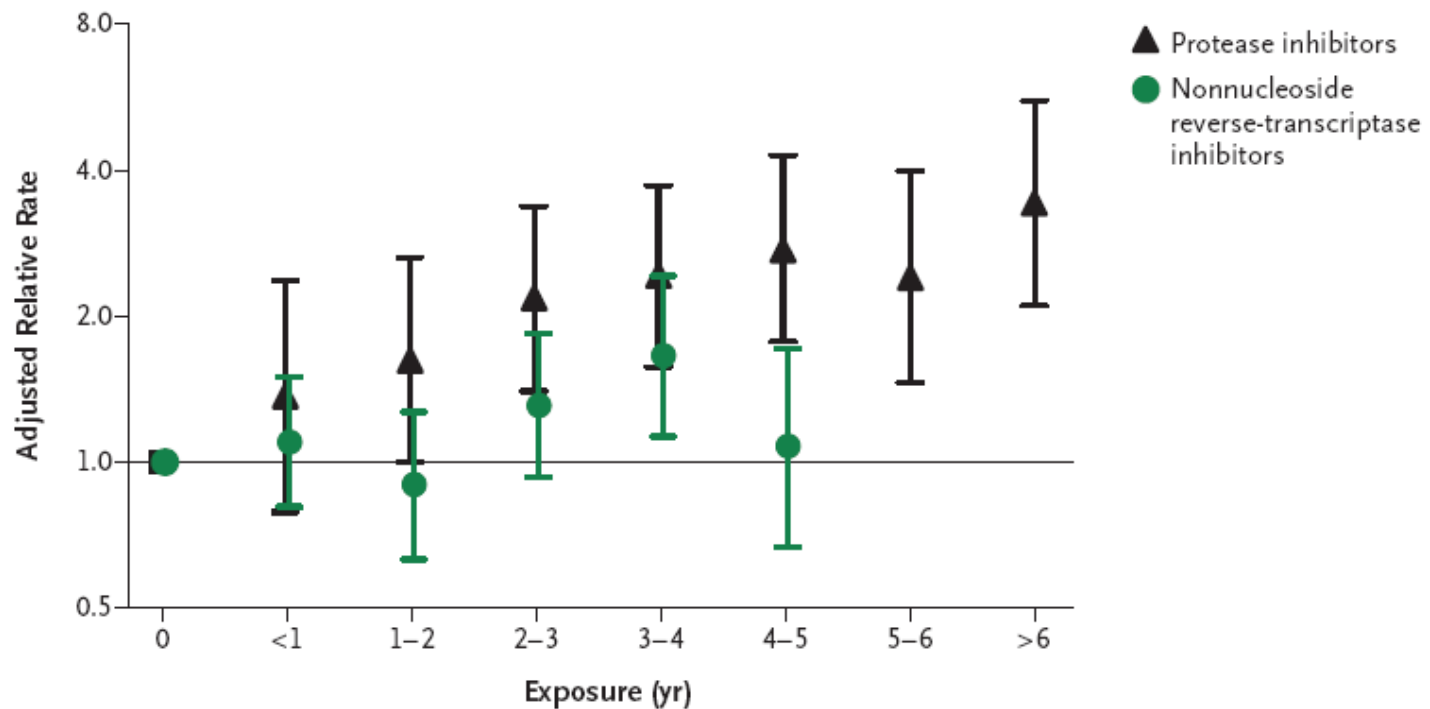


Figure 2. Risk of Myocardial Infarction According to Exposure to Protease Inhibitors and Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors.

Evaluation des ESI

Collaboration multicohortes

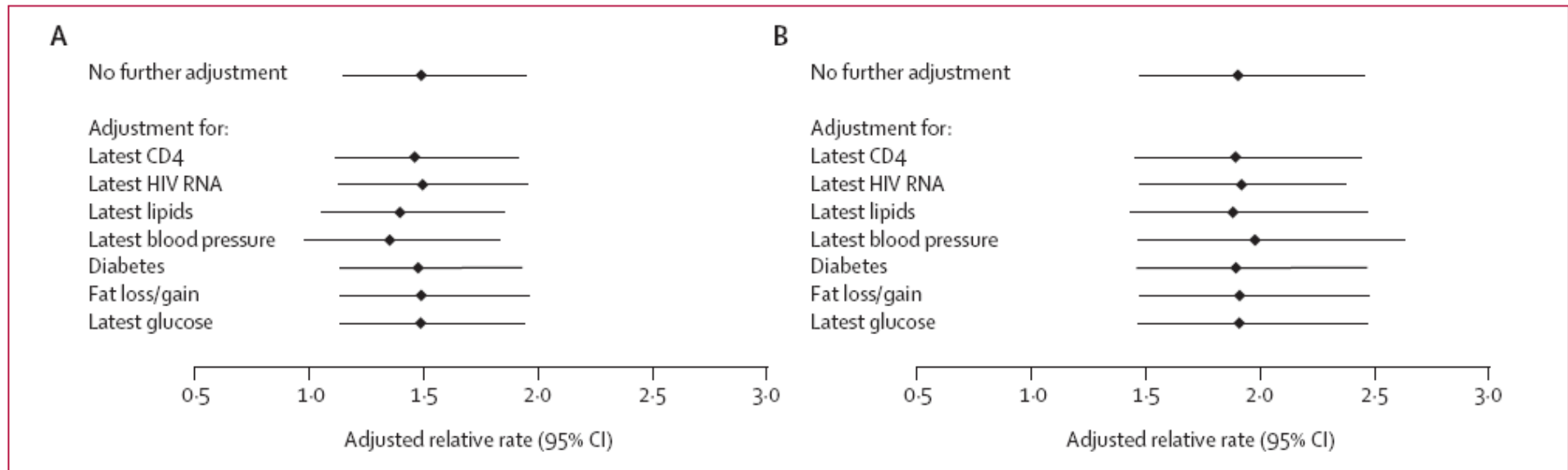


Figure 2: Relative rate associated with recent use of (A) didanosine and (B) abacavir, before and after adjustment for latest measures of response to combination antiretroviral therapy and metabolic measurements

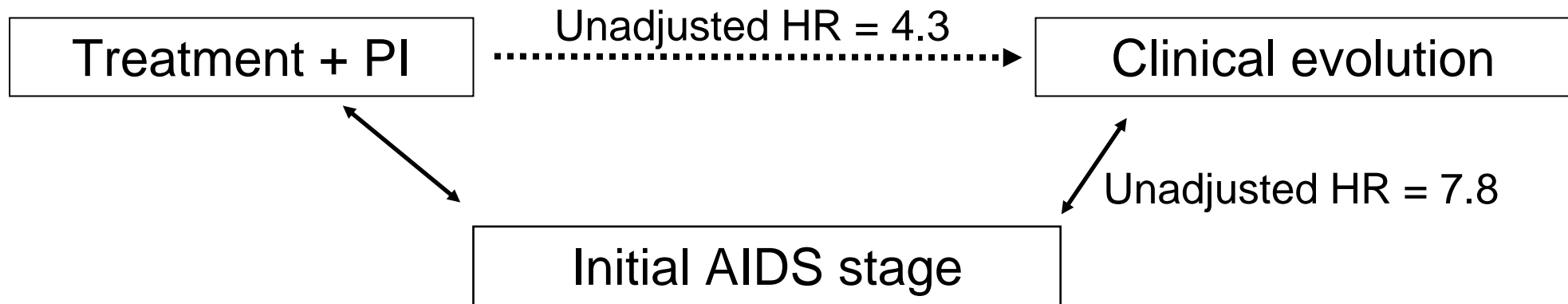
Evaluation des ESI

Collaboration multicohortes

- **Forces :**
 - Puissance statistique (ici nécessaire pour étudier l'IDM)
 - Avec des données prospectives de cohorte (temporalité)
- **Faiblesses :**
 - Etude observationnelle (un biais d'indication ne peut jamais être exclu, d'autant plus vrai pour la période récente)

Evaluation de l'efficacité

Problématique

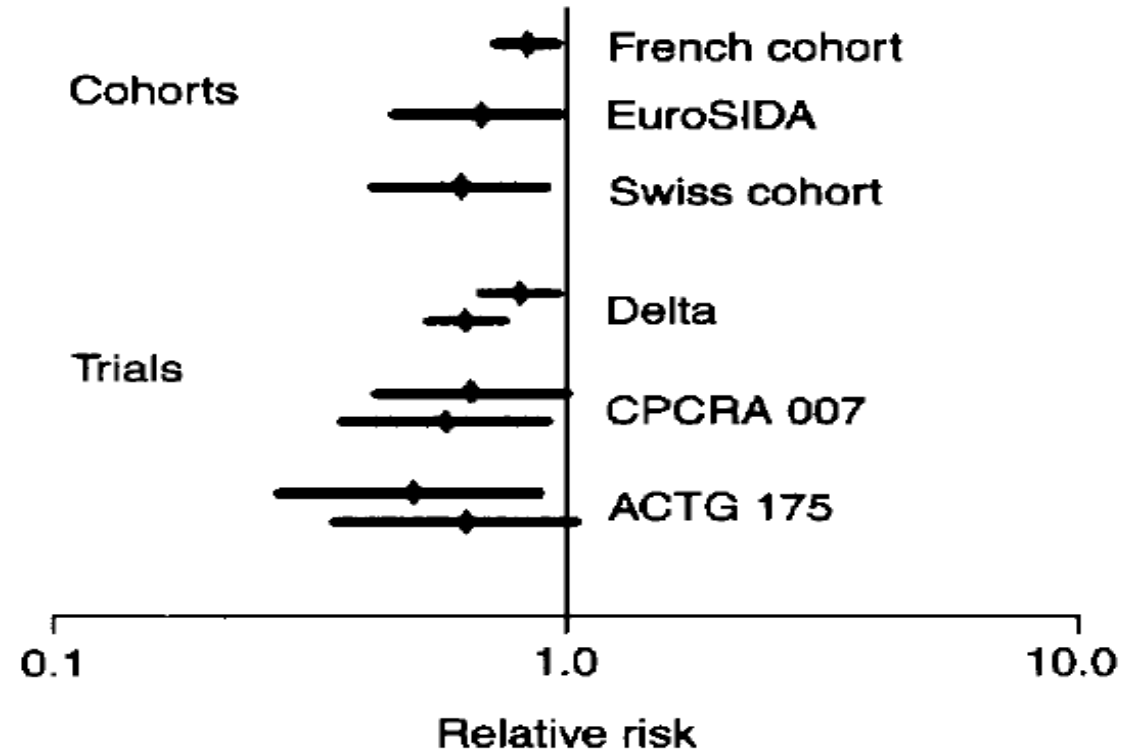


Prognostic variables	Hazard ratio	95% CI*
Characteristics at the initiation of HAART		
Calendar period (1999–2000 vs. 1996–1998)	0.46	0.21, 1.00
Clinical AIDS stage	2.77	1.49, 5.18
HAART regimen (with PI vs. no PI)	0.89	0.30, 2.66
Plasma HIV RNA ($>10^5$ log ₁₀ /mL)	1.08	0.63, 1.87
T CD4 ⁺ lymphocytes (for 100 cells/mm ³ lower)	1.70	1.30, 2.22

Evaluation de l'efficacité

Problématique

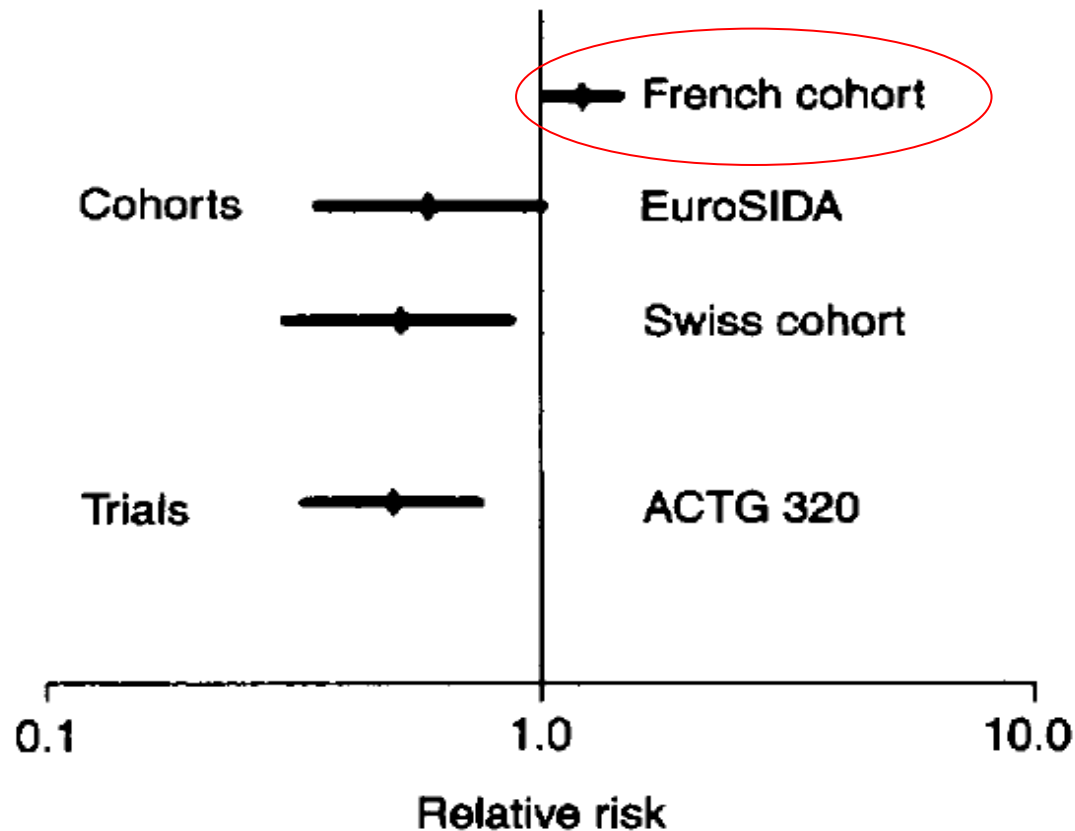
Zidovudine monotherapy versus nucleoside analogue dual therapy in antiretroviral naive people



Evaluation de l'efficacité

Problématique

Zidovudine (or stavudine) and lamivudine versus zidovudine (or stavudine) and lamivudine and indinavir



Evaluation de l'efficacité

Exemple de la toxoplasmose congénitale

France

- **J.O n° 40 du 16 février 1992**
- **Décret no 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal**

- **En outre, la sérologie toxoplasmique sera répétée chaque mois à partir du deuxième examen prénatal si l'immunité n'est pas acquise.**

UK

Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?

J Med Screen 2002;9:135-141

The United Kingdom National Screening Committee recently reviewed the evidence for prenatal and neonatal screening for toxoplasma infection¹ and concluded that there was insufficient evidence to recommend screening in the United Kingdom. This issue will

Evaluation de l'efficacité

Exemple de la toxoplasmose congénitale

EFFET + ???

- Couvreur NEJM 1974
- ...
- Foulon AMJOG 1999

EFFET – ???

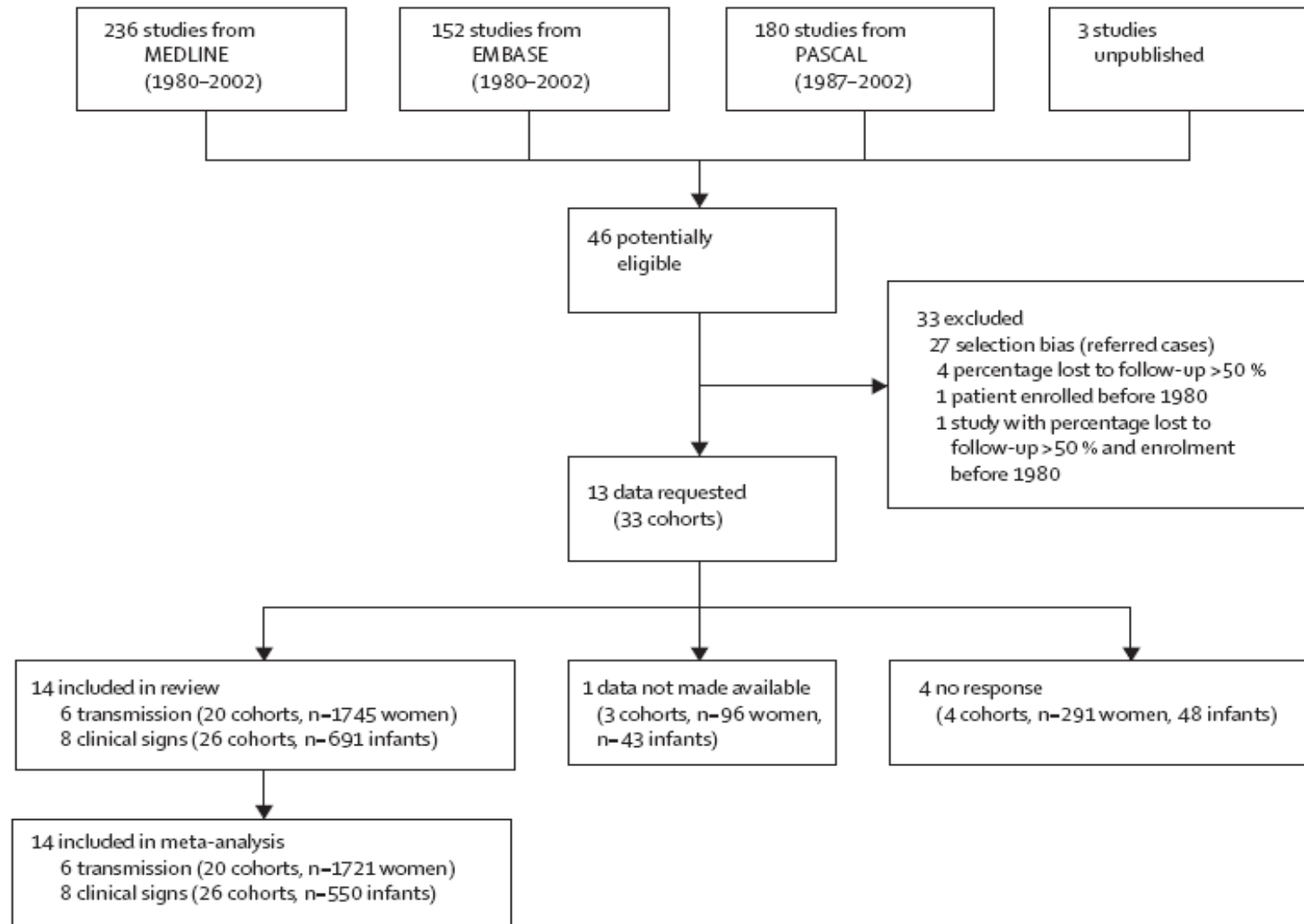
- Gilbert IJE 2001
- ...
- EMSCOT BJOG 2002



Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data

The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group*

Lancet 2007; 369: 115-22



Evaluation de l'efficacité

Exemple de la toxoplasmose congénitale

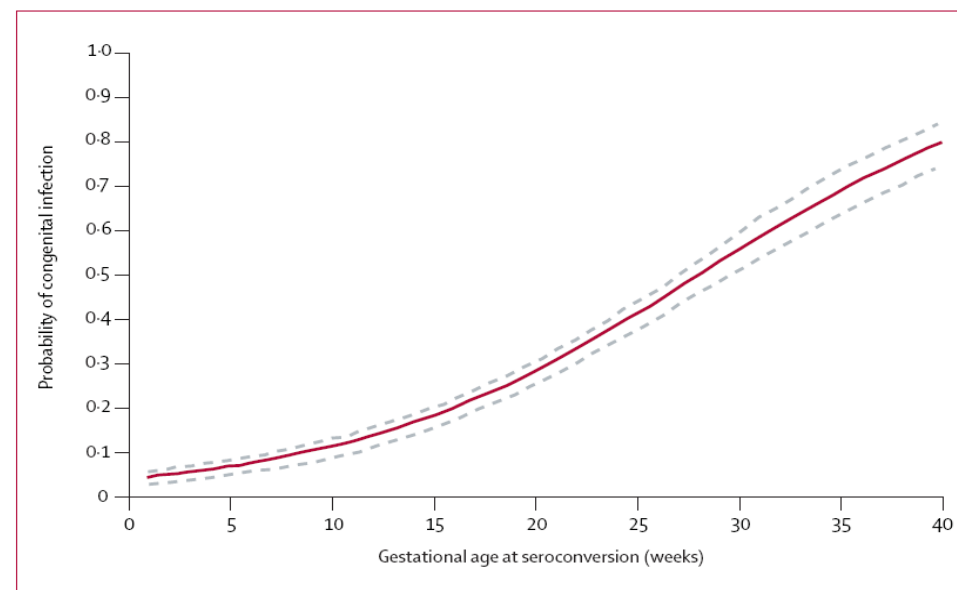
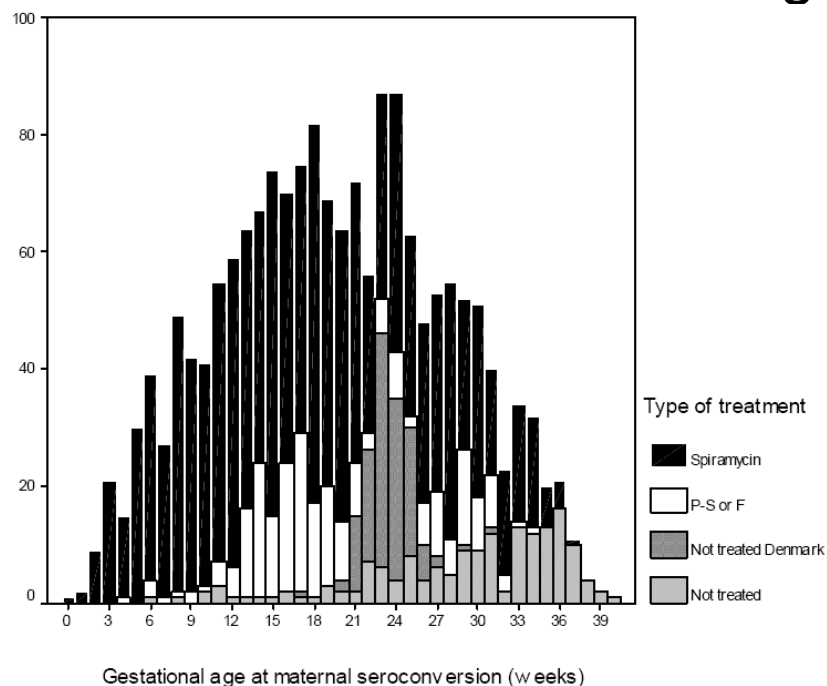
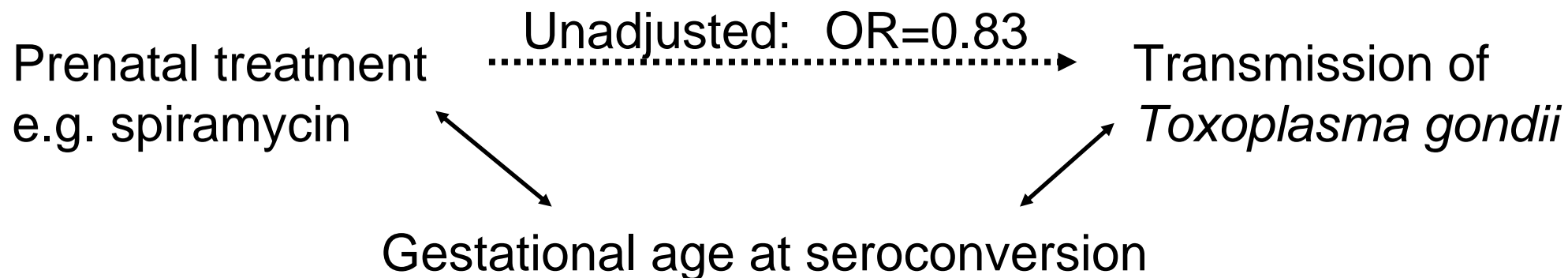


Figure 2: Risk of mother-to-child transmission of *T gondii* by gestational age at maternal seroconversion (n=1721)

Evaluation de l'efficacité

Exemple de la toxoplasmose congénitale

	Any clinical manifestations (n=550)	
	OR (95% CI)	p
Gestational age at maternal seroconversion (per week)	0.96 (0.93–0.99)	0.01
Prenatal treatment and timing of initiation after seroconversion		
Not treated (n=164)	Ref	0.03
Spiramycin started <5 weeks (n=112)	0.68 (0.31–1.52)	
Spiramycin started ≥5 weeks (n=143)	0.87 (0.41–1.86)	
PS, any starting date (n=67)	0.66 (0.26–1.69)	
Spiramycin then PS (n=64)	2.41 (1.15–5.03)	

Conclusion

- **Limites classiques des études observationnelles toujours vraies (e.g. biais d'indication)**
- **Mais avec des questions bien ciblées, des méthodes adaptées = outils épidémiologiques majeurs**
- **En particulier :**
 - **La randomisation n'est pas toujours possible**
 - **L'évaluation en conditions réelles**
 - **La surveillance**

Today's Random Medical News

from the New England
Journal of
Panic-Inducing
Gobbledygook

JIM BRIDGMAN



Cartoon deriding chronic disease epidemiology, for randomly generating fears by investigating seemingly unrelated risk factors and diseases

This cartoon contains a grain of truth: observational research is at its methodological best in discovering unexpected adverse effects.