



Etude pronostique

Dr BOUNTOGO
Juin 2017

Définitions

- Etude de la liaison entre des facteurs dont on cherche la valeur pronostique et le critère de jugement choisi (décès, complications)
- Pronostic: Un **pronostic** est une prévision de l'évolution probable ou de l'issue d'une maladie → connaissance de l'évolution habituelle de la maladie en prenant en compte de facteurs pouvant influencer cette évolution
- Ces facteurs = Facteurs pronostics

Intérêts des facteurs pronostics

- Adaptation du traitement en fonction de ces facteur++++
- Dans le cadre des essais cliniques: définir le critère d'inclusion et de non inclusion

MAIS

- Le facteur doit aboutir a une importante explication pronostique
- La valeur du facteur doit être validée sur plusieurs séries de malades

Principe de l'étude pronostique

Méthode
statistique



```
graph TD; A[Méthode statistique] --> B[Permettre d'analyser simultanément information pronostique de plusieurs facteurs];
```

Permettre d'analyser
simultanément information
pronostique de plusieurs facteurs

Différents types de facteurs pronostic

- 3 types
- Liés au sujet (ex: sexe, âge....)
- Liés à la maladie (ex: stade)
- Traduisant le retentissement de la maladie (ex: indice de gravité)

Schéma d'étude (1)

1 - Schéma d'étude adéquat

- Cohorte exhaustive : inclut tous les individus ayant la maladie étudiée
- Cohorte représentative : possibilité de connaître la probabilité de sélectionner chaque malade
- Inclut selon un critère diagnostique unique

Schéma d'étude (2)

Thus, the aims of the present paper are: (1) to evaluate the time until institutionalization in incident dementia cases from a population-based sample aged 75 years and over, which was surveyed in up to six waves between January 1997 and April 2005, on average every 1.4 years, and (2) to identify factors associated with the time until institutionalization.

=> Etude de cohorte

Thus, 1,020 participants constituted the population at risk of developing dementia in a private home setting for follow-up waves

A total

of 109 (10.7%) subjects of the population at risk developed dementia and resided in a private home setting at the time of the diagnosis. The characteristics of these subjects at

=> Exhaustive

Definition of Cases

SIDAM diagnostic algorithms [26] based on DSM-IV diagnostic guidelines were used to derive diagnosis of dementia of the Alzheimer type (AD), vascular dementia (VD) or dementia not further specified. On each potential case consensus conferences of physicians and psychologists were held to discuss psychosocial impairment.

=> Critère diagnostique unique

Méthodes statistiques

- Schéma habituel d'une étude pronostique
- → sélection des facteurs individuellement: analyse univariée
- → sélection des facteurs finalement pronostique en prenant en comptes l'ensemble: modèle de régression multivarié
- → validation du modèle sur une série de malades

Sélection des sujets (1)

4 - Définition de la population et des modalités de sélection adéquates

- Série de patient issue
 - Étude plus large
 - Registre de la maladie
 - Échantillon représentatif de malades
 - Quelle est la population de malades dont sont extraits les cas ?

Sélection des sujets (2)

Sample

The data was derived from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+), a population-based study on the epidemiology of dementia and mild cognitive impairment. At baseline, a total of 1,692 individuals aged 75 years and over (1,500 community-dwelling individuals and 192 institutionalized individuals) were included in the sample. The baseline assessment was conducted between January 1997 and June 1998. The study design of LEILA 75+ is described in detail elsewhere [23]. From the total

- Etude de cohorte issue d'une étude plus large
- Procédures d'échantillonnage définies à priori et décrites

Sélection des sujets (3)

5 - Chronologie claire du recueil de l'information

- Etudes pronostiques prospectives
- Etudes pronostiques rétrospectives

Sélection des sujets (4)

Time until institutionalization in incident dementia cases was calculated in days between the time of dementia diagnosis and the time of moving into a nursing home. As incident dementia could only be diagnosed at the time of one of the five follow-up assessments, the time of the onset of the disorder was set as the midway point between the follow-up, when dementia was diagnosed and the previous follow-up. Subjects who were deceased, refused, or could no lon-

June 1998. These individuals were requested to take part in up to five follow-up assessments, which were conducted between July 1998 and April 2005, on average every 1.4 years. Of the 1,378

Début du suivi : diagnostic de démence donc différent selon les sujets

Fin du suivi identique pour tous les patients

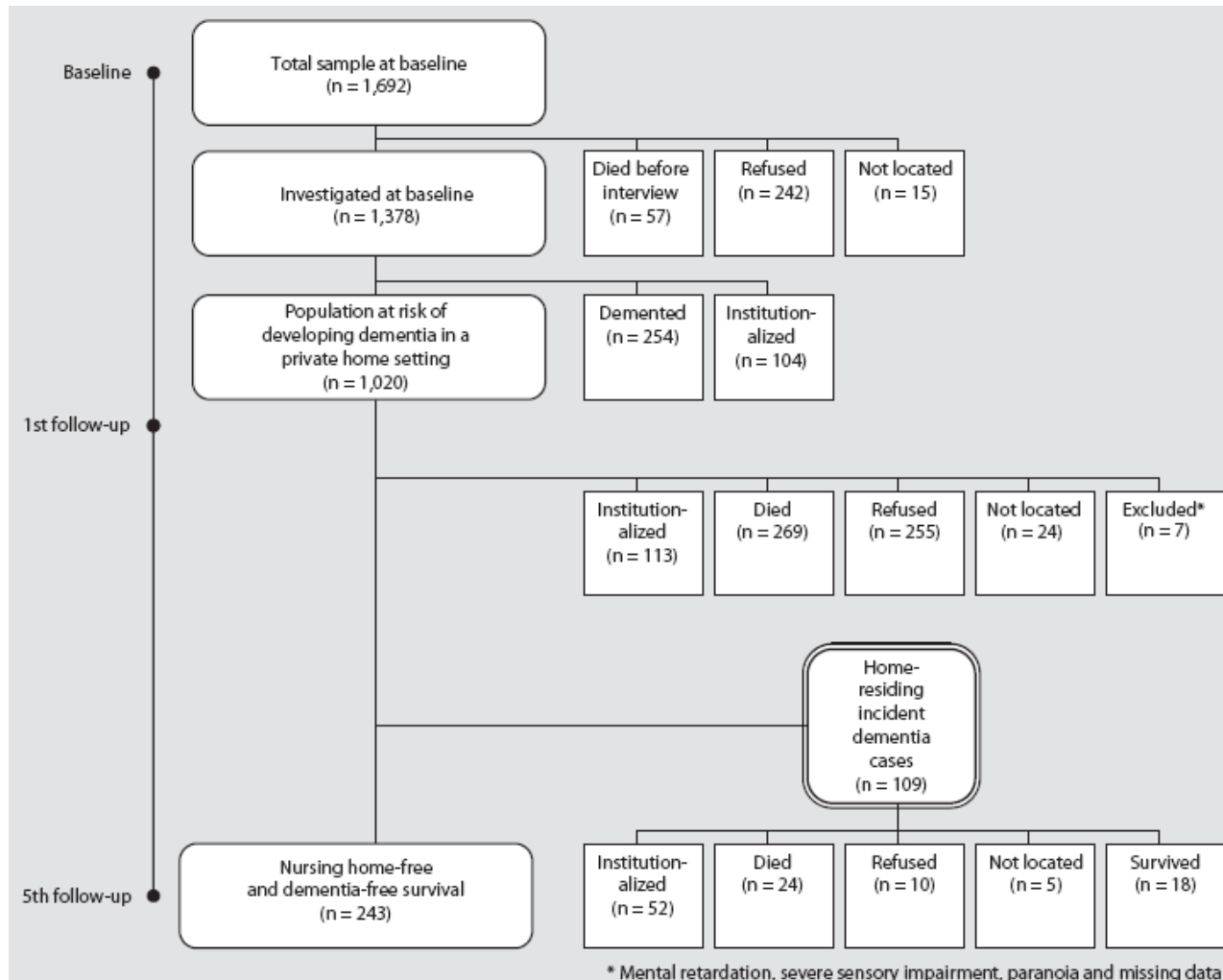
Temps de suivi => différents entre chaque sujet

Sélection des sujets (5)

6 - Description des refus de participation

- Description de la population effectivement incluse
 - Juger si la population étudiée est réellement celle prévue
- Raisons des refus ou exclusions avant étude

Sélection des sujets (6)



* Mental retardation, severe sensory impairment, paranoia and missing data

Présence d'un diagramme de flux avec les effectifs aux différentes étapes de l'étude

Sélection des sujets (6)

7 - Calcul de la taille d'échantillon

- Effet considéré comme cliniquement significatif
 - Valeur minimum du risque relatif pour lequel les auteurs concluent à une association forte entre le marqueur pronostique principal et la survenue de l'évènement
- Doit aussi permettre une estimation précise des paramètres de prédiction

Sélection des sujets (7)

Pas de calcul de la taille d'échantillon dans la
partie méthode

Sélection des sujets (8)

8 - Respect des aspects éthiques et réglementaires

- Maintien de la confidentialité et de l'anonymat
- Déclaration du fichier à des instances telles que la CNIL
- Obtention du consentement éclairé si prise en charge non habituelle

Sélection des sujets (9)

Pas de notion sur les aspects éthiques et réglementaires

(il est nécessaire de regarder dans l'étude princeps si il est fait mention des aspects éthiques et réglementaires)

Déroulement d'une étude pronostique

1. Définir le critère de jugement:

- → Unique: décès
- → Double: décès, récurrence

Déroulement d'une étude pronostique

2. Choix des variables

- **N variables à la conception de l'étude**



Analyse univariée

- **N1 variables**



Analyse multivariée

- **N2 variables pronostiques**

Déroulement d'une étude pronostique

- **2. Choix des variables**
- **Littérature:**
 - Variables pronostiques connues
 - Variables classiques (sexe, âge, type de traitement)
- **Hypothèse pronostique:**
 - Variables pronostiques dont on souhaite connaître la valeur pronostique
 - Variables suspectes d'être pronostiques

Etape de l'analyse

- **1. univarié**
- **Fonction des variables et évènement étudié:**
 - Evènement = décès avec deux modalités oui/non **ou Evolution** avec 3 modalités guéri sans séquelles/ guéri avec séquelles/ décédé
 - Variables: quantitative et qualitative
- **Analyse :**
 - Variables qualitative: test de Chi 2, analyse de survie ou comparaisons des courbe de survie
 - Variables quantitatives: t-test, ANOVA

Etape de l'analyse

- **1. univarié**
- **Quelles variable retenir pour le multivarié:**
 - Variable significative avec $p \leq 0,5$,
 - On peut aller à $p = 0,1$ voir $0,2$
- **Nombre de variable retenue:**
 - À la fin de l'univarié N1 variables retenues
 - Nbre d'événement / $N1 > 10$

Etape de l'analyse

- **2. multivarié**
- **Chois des variables candidates:**
 - Tenir compte du ratio de 10
 - Si le ration de 10 non respecté au seuil choisi:
 - référer aux connaissances dans la littérature,
 - **Éliminer les variable entaché d'imprécision (valeurs manquantes)**
- **Conduite vis-à-vis des données manquantes**
 - Qualité scientifique = complétude des données
 - Plus part des modèles nécessite un jeu complet des données
 - Comment résoudre les données manquantes:
 - Prendre la valeur moyenne
 - Ou la dernière valeur connu avant cette mesure de la valeur manquante

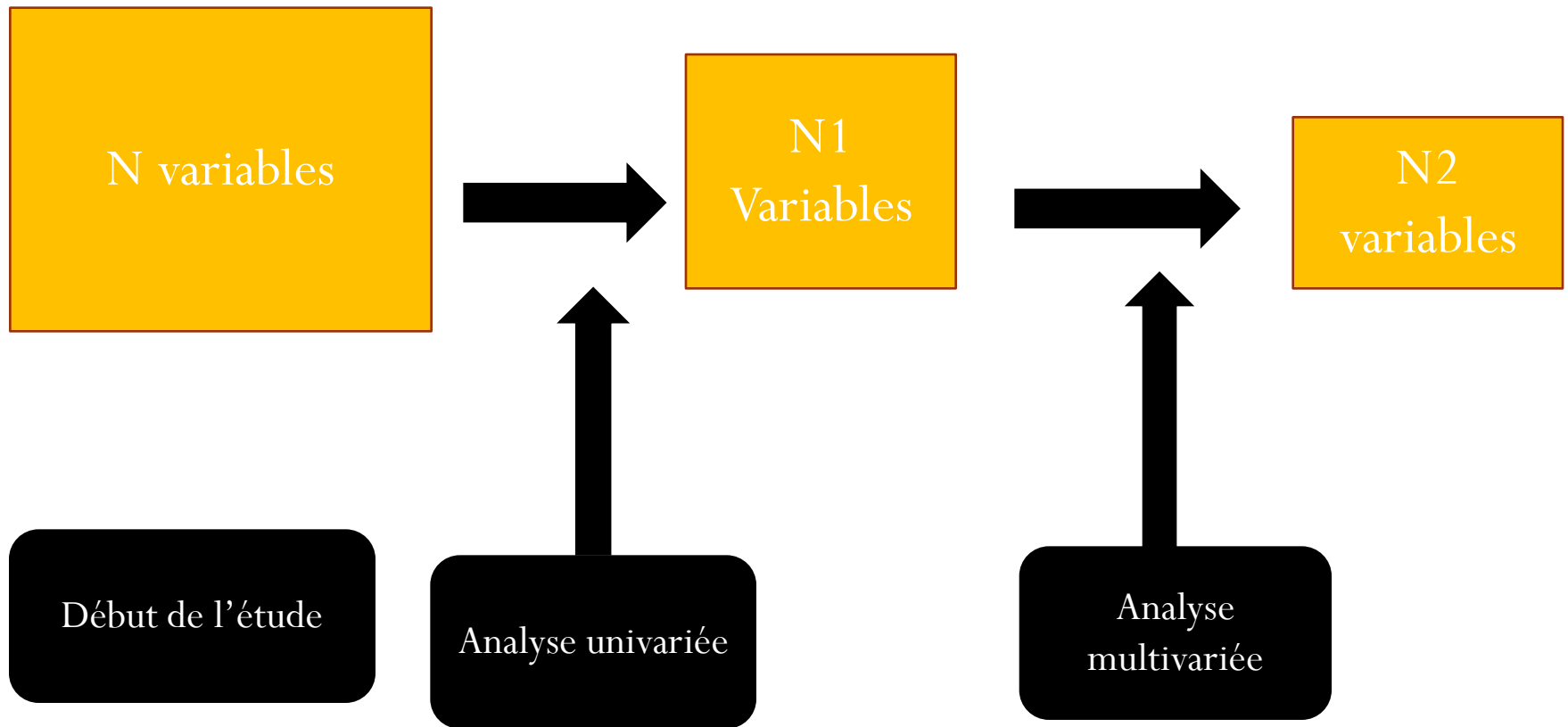
Etape de l'analyse

- **2. multivarié**
- **Objectif final :**
 - Parvenir à un modèle contenant le plus petit nombre de variables
 - Tenir compte des relation entre ces variables en utilisant une régression multivariée
- **Introduire les N1 variable en utilisant deux techniques pour retenir N2 variables**
 - Pas à pas ascendant: en commençant par l'introduction d'une variable deux variables en enlevant aussi certain qui ne sont pas significatifs jusqu'à voir un modèle satisfaisant.
 - Pas à pas descendant on introduit les N1 variables puis on procède au retrait des moins significatifs jusqu'à avoir un modèle satisfaisant

Etape de l'analyse

- **2. multivarié**
- **Type d'analyse:**
 - Régression multiple lorsque les facteur pronostique ne sont pas temps dépendant
 - Régression de Cox lorsque les facteur pronostique sont temps dépendant

Résumé des étapes de l'analyse



Validation

- **3. validation**
- **Question:**
 - Le modèle est-il utilisable en clinique
 - Validation à l'aide d'une série de malade

Cas où le facteur est un traitement

- **La différence des risques ou réduction absolue du risque survenu d'une récurrence ou décès**
- $DR = R1 - R0$
- Ex1: $R1=0,05$ sujets traités $R0= 0,15$ sujets avec placebo : $DR = 0,05 - 0,15 = -0,10$ soit -10% .
- Ex 2: $R1=0,15$ exposés et $R0=0,05$ non exposés, le calcul de la: $DR = 0,15 - 0,05 = 0,10$ soit $+10\%$.

Cas ou le facteur est un traitement

- **Interprétation de DR**

$$IC\ 95\% = DR \pm 1,96 \sqrt{\text{var}(DR)}$$

- $\text{Var}(DR) = \frac{R1(1-R1)}{N1} + \frac{R0(1-R0)}{N2}$ avec N1 et N2 qui sont des effectifs chez les exposés et les non exposés
- Ex1: on dira -10 % signifie que l'exposition évite la survenue de 10 événements sur 100 patients traités
- Ex2: +10% exposition au facteur engendre la survenue de 10 événements pour 100 sujets exposés

Cas où le facteur est un traitement

- **La réduction relative du risque**

- $$RRR = \frac{R1 - R0}{R0} = RR - 1$$

- **Interprétation de la RRR**

- Dans l'étude WOSCOPS1, l'incidence d'événements coronariens (= infarctus du myocarde ou décès par cardiopathie ischémique) était de 7,9 % dans le groupe témoin et 5,5 % dans le groupe traité par pravastatine. La RRR valait $(7,9 - 5,5) / 7,9 = 31$ % soit 31 % d'événements coronariens en moins dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (avec un intervalle de confiance
- à 95 % = 17 à 43 %).

Cas où le facteur est un traitement

- **Le nombre de patients à traiter pour éviter un évènement**
- Cet indice, nommé par l'abréviation NNT, aussi appelé nombre nécessaire de sujets/ patients à traiter (ou en anglais « Number Needed to Treat »), correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 évènement. Il est égal à l'inverse de la différence des risques :
- **Interprétation du NNT:** Il mesure en quelque sorte « l'énergie » moyenne qu'il faut dépenser pour obtenir un succès thérapeutique

$$NNT = \frac{1}{DR} = \frac{1}{R_1 - R_0}$$

Cas où le facteur est un traitement

- **DR et NNT et durée de survie**
- La différence de risque et le nombre de sujet à traiter pour éviter un événement dépendent de la durée de suivi. Dans leur comparaison tenir compte de cette durée

● **Merci**