

La déclaration RECORD-PE (Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data Statement for Pharmacoepidemiology) : directives pour la communication des études réalisées à partir de données de santé observationnelles collectées en routine en pharmacoépidémiologie

Sinéad M. Langan MSc PhD, Sigrún A.J. Schmidt MD PhD, Kevin Wing MD, Vera Ehrenstein MPH DSc, Stuart G. Nicholls PhD, Kristian B. Filion PhD, Olaf Klungel PharmD PhD, Irene Petersen PhD, Henrik T. Sørensen MD PhD, William G. Dixon MBBS PhD, Astrid Guttmann MDCM MSc, Katie Harron PhD, Lars G. Hemkens MD MPH, David Moher PhD, Sebastian Schneeweiss MD ScD, Liam Smeeth MBChB PhD, Miriam Sturkenboom PhD, Erik von Elm MD MSc, Shirley V. Wang PhD ScM, Eric I. Benchimol MD PhD

■ Citation : *CMAJ* 2019 June 24;191:E689-708. doi: 10.1503/cmaj.190347

Les données de santé collectées en routine sont un sous-produit des opérations quotidiennes des systèmes de soins de santé, recueillies indépendamment de questions de recherche a priori spécifiques^{1,2}. Un large éventail de sources (registres de maladies, données administratives de santé, bases de données de surveillance de la qualité/de la sécurité, dossiers médicaux électroniques et données de pharmacie) contiennent des données collectées en routine et ont à la fois l'exposition au médicament et les résultats cliniques qui pourraient être utiles en pharmacoépidémiologie^{3,4}.

En pharmacoépidémiologie, les données de santé collectées en routine constituent une ressource largement acceptée, nécessaire et rentable, largement utilisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments dans le monde réel. Les études menées avec des données collectées en routine sont nécessaires pour de nombreuses raisons. Les essais cliniques peuvent ne pas être disponibles, ou éthiques, et pourraient avoir des limites en raison de critères d'inclusion et d'exclusion restrictifs. La collecte de données primaires peut être coûteuse ou infaisable, et peut avoir un pouvoir statistique limité pour détecter des événements de sécurité ou des durées empêchant l'évaluation des résultats de sécurité à long terme. Dans de nombreux cas, les données de santé collectées en routine peuvent être utilisées pour fournir des réponses rapides et réduire le gaspillage dans les recherches biomédicales lors de l'analyse de problèmes de santé importants et

POINTS CLÉS

- Les directives RECORD (Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data) représentent la norme de pratique exemplaire en vigueur pour garantir la clarté et l'exhaustivité des rapports de recherche non interventionnelle utilisant des données de santé collectées en routine.
- La déclaration RECORD en pharmacoépidémiologie (RECORD-PE) a été dérivée en utilisant une méthodologie rigoureuse et approuvée par la International Society for Pharmacoepidemiology. Ces recommandations visent à améliorer la communication des recherches pharmacoépidémiologiques réalisées à l'aide de données de santé collectées en routine.
- La liste de contrôle de 15 items devrait être utilisée parallèlement aux directives RECORD et STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) afin de garantir la transparence des études pharmacoépidémiologiques utilisant des données de santé collectées en routine.

nouveaux. L'utilisation de ce type de données exploite les investissements existants et, de plus, pourrait également réduire la nécessité d'investir davantage dans la collecte de données de novo^{5,6}. Des recherches fondées sur des preuves concrètes, telles que des données collectées en routine, ont été menées sur la planification et l'évaluation de systèmes de soins de santé, l'utilisation de médicaments, l'efficacité comparative de médicaments,

la surveillance épidémiologique et la surveillance des médicaments après la commercialisation (études de phase IV)⁷⁻⁹.

Bien que les données de santé collectées en routine soient couramment utilisées dans la recherche en pharmacoépidémiologie, ces études font souvent l'objet de compte-rendus non optimaux¹⁰⁻¹². Des directives pour la communication ont été élaborées pour un éventail de types d'études et représentent une norme minimale pour les éléments qui doivent figurer dans des manuscrits académiques^{13,14}. Les lignes directrices ont pour objectif principal de permettre aux lecteurs de déterminer facilement la question de recherche, la méthodologie utilisée et les résultats de l'étude, faciliter la compréhension des forces et des limites de l'étude, en fournissant notamment un aperçu des biais éventuels, et faciliter la réplique. Les directives peuvent également améliorer indirectement la qualité de la recherche en indiquant les points à traiter lors de la conception des études^{15,16}.

La déclaration RECORD (Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data) représente la norme de meilleure pratique actuelle pour les rapports de recherche utilisant des données de santé non-randomisées collectées en routine. Elle est le fruit d'une collaboration internationale axée sur l'amélioration de la communication des études observationnelles qui utilisent des données collectées en routine^{1,17}. La déclaration RECORD consiste en une liste de contrôle de 13 éléments qui complètent ou modifient la directive antérieure sur les meilleures pratiques, STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), qui se concentrait sur la communication des études observationnelles^{1,18}. La déclaration RECORD s'appuyait sur une revue systématique mettant en évidence les lacunes majeures dans la communication des études utilisant des données de santé collectées en routine²¹. Depuis sa publication, la déclaration RECORD a été adoptée par plus de 20 journaux majeurs (pour plus d'informations, voir www.record-statement.org).

Cependant, la complexité méthodologique de la recherche pharmacoépidémiologique signifie que certaines exigences pour la communication optimale sont au-delà de la portée de RECORD ou de STROBE. Ici, nous voulions élargir la liste de contrôle RECORD afin d'y inclure des directives spécifiques à la recherche pharmacoépidémiologique, c'est-à-dire le compte rendu des recherches portant sur les utilisations et les effets des médicaments¹⁹. Cette initiative complète les orientations existantes dans le domaine, qui sont principalement axées sur les méthodes^{20,21}. Nous valorisons l'engagement de la communauté internationale dans cette entreprise et des commentaires des parties intéressées par courrier électronique, car ces directives seront mises à jour périodiquement.

Création et développement de la liste de contrôle RECORD en pharmacoépidémiologie

Nous avons réuni un groupe d'experts internationaux en pharmacoépidémiologie, en recherche de données sur la santé collectées en routine, en lignes directrices, en journalologie (c.-à-d., la science des pratiques de publication), en le document de consensus sur les exigences en matière de rapport pour rendre les études de

base de données reproductibles, publié conjointement par la International Society for Pharmacoepidemiology et la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research²², et les utilisateurs de connaissances pour adapter la déclaration RECORD à la recherche pharmacoépidémiologique non interventionnelle (RECORD-PE), comme présenté ci-dessous. Des items à prendre en compte dans une liste de contrôle RECORD-PE ont été proposés par les auteurs et examinés lors de téléconférences régulières et de communications électroniques, donnant ainsi lieu à un projet de liste de contrôle. Une réunion en face-à-face s'est ensuite tenue à Montréal le 25 août 2017. Lors de cette réunion, les participants ont voté pour l'inclusion des items proposés et de la formulation appropriée de ces items, en utilisant l'approche décrite précédemment pour la création de la déclaration RECORD¹⁷. Les éléments ont été inclus dans la liste de contrôle si plus de 80% des participants étaient d'accord sur le concept, le libellé et le message de l'élément. Le projet de manuscrit et le projet de liste de contrôle ont ensuite été révisés et distribués à tous les auteurs et au comité directeur de RECORD pour commentaires et approbation. Ils ont également été distribués aux membres de la International Society for Pharmacoepidemiology pour observations après achèvement du projet et révisés en conséquence.

Les éléments de la liste de contrôle RECORD en pharmacoépidémiologie

Le tableau 1 présente la liste de contrôle RECORD-PE complète, organisée en sections de manuscrit standard et respectant les conventions énoncées dans la déclaration STROBE (et ultérieurement, la déclaration RECORD)^{1,18}. La liste de contrôle comprend 15 éléments supplémentaires, dont 13 sont consacrés à la section des méthodes. Comme cette liste de contrôle est une extension de RECORD, qui à son tour est une extension des éléments STROBE disponibles, les instructions spécifiques à la pharmacoépidémiologie sont présentées à côté des éléments de liste de contrôle STROBE et RECORD correspondants. La déclaration STROBE dispose en outre de listes de contrôle spécifiques pour les types d'études, notamment les études de cohortes, transversales et cas-témoins. Pour RECORD et RECORD-PE, nous avons étendu la liste de contrôle générale STROBE^{10,18}. Les auteurs seront tenus de prendre en compte chaque item de la liste de contrôle lors de la rédaction de leur manuscrit et de les inclure dans leurs soumissions. Ci-dessous, nous fournissons un texte explicatif pour chaque item de la liste de contrôle RECORD-PE, organisé par section de manuscrit.

Pour le contenu suffisamment couvert par la déclaration STROBE ou la déclaration RECORD, aucun item supplémentaire n'est fourni, bien qu'un texte explicatif concernant des aspects particuliers qui pourraient être plus pertinents pour les études pharmacoépidémiologiques soit fourni. Toutes les explications pertinentes sont présentées dans la rubrique correspondante de l'article ou de l'item RECORD-PE. La déclaration RECORD-PE est destinée à être utilisée uniquement dans les rapports sur les études de pharmacoépidémiologie conduites avec des données de santé collectées en routine, et représente une norme minimale de compte rendu pour de telles recherches dans des

articles publiés. De telles études comprennent une enquête sur l'utilisation, l'efficacité et la sécurité des médicaments ou des dispositifs à élution de médicament (p. ex., des stents à élution de médicament) utilisés dans la pratique clinique. En plus de

l'utilisation largement acceptée des données de santé collectées en routine en pharmacoépidémiologie, les études de cohorte d'interventions utilisant ces données sont de plus en plus considérées comme des tentatives d'imitation d'un essai cible de

Tableau 1 (partie 1 de 4) : La déclaration RECORD en pharmacoépidémiologie (RECORD-PE) : liste de contrôle, étendue des déclarations STROBE et RECORD,^{1,18} des éléments qui devraient être rapportés dans les études non interventionnelles pharmacoépidémiologiques utilisant des données de santé collectées de manière routinière

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou le résumé le plan d'étude avec un terme couramment utilisé. (b) Fournir un résumé informatif et équilibré de ce qui a été fait et ce qui a été trouvé.	1.1 : Le type de données utilisées devrait être spécifié dans le titre ou le résumé. Lorsque cela est possible, le nom des bases de données utilisées devrait être inclus. 1.2 : Le cas échéant, les contextes géographique et temporel dans lesquels l'étude a été réalisée devraient être indiqués dans le titre ou le résumé. 1.3 : Si un couplage entre différentes bases de données a été réalisé pour l'étude, cela devrait être clairement indiqué dans le titre ou le résumé.	–
Introduction				
Contexte et justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la logique sous-jacente dans l'étude rapportée.	–	–
Objectifs	3	Énoncer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses préétablies.	–	–
Méthodes				
Plan d'étude	4	Présenter les éléments clés du plan d'étude au début du document.	–	4.a : Inclure les détails du plan d'étude spécifique (et ses caractéristiques) et signaler l'utilisation de plusieurs plans, le cas échéant. 4.b : L'utilisation de diagrammes est recommandée pour illustrer les aspects principaux des plans d'études, y compris l'exposition, le sevrage et les périodes de latence et d'observation, ainsi que les définitions des covariables, selon le cas.
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de collecte de données.	–	–
Participants	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> — Donner les critères d'admissibilité ainsi que les sources et les méthodes de sélection des participants. Décrire les méthodes de suivi. <i>Étude cas-témoins</i> — Donner les critères d'admissibilité, ainsi que les sources et les méthodes de détermination des cas et des témoins. Donner la justification du choix des cas et des témoins. <i>Étude transversale</i> — Donner les critères d'admissibilité, ainsi que les sources et les méthodes de sélection des participants. (b) <i>Étude de cohorte</i> — Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de participants exposés et non exposés. <i>Étude cas-témoins</i> — Pour les études appariées, donner les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas.	6.1 : Les méthodes de sélection de la population (telles que les codes ou les algorithmes utilisés pour identifier les participants) devraient être énumérées en détail. Si cela n'est pas possible, une explication devrait être fournie. 6.2 : Toute étude de validation des codes ou des algorithmes utilisés pour sélectionner la population devrait être mise en référence. Si la validation a été effectuée pour cette étude en particulier et n'a pas été publiée ailleurs, le détail des méthodes utilisées et des résultats de cette validation des données devraient être fournis. 6.3 : Si l'étude impliquait le couplage de plusieurs bases de données, l'auteur devrait envisager l'utilisation d'un diagramme de flux ou d'une autre représentation graphique pour décrire le processus de couplage des données, y compris le nombre de personnes avec des données liées à chaque étape.	6.1.a : Décrire les critères d'entrée dans l'étude et leur ordre d'application pour identifier la population étudiée. Spécifier si seuls les utilisateurs manifestant des indications spécifiques ont été inclus et si les patients ont été autorisés à entrer une fois dans la population étudiée ou si plusieurs entrées ont été autorisées. Consulter le document explicatif pour des conseils sur les plans appariés.

Tableau 1 (partie 2 de 4) : La déclaration RECORD en pharmacoépidémiologie (RECORD-PE) : liste de contrôle, étendue des déclarations STROBE et RECORD,^{1,18} des éléments qui devraient être rapportés dans les études non interventionnelles pharmacoépidémiologiques utilisant des données de santé collectées de manière routinière

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
Variables	7	Définir clairement tous les critères d'évaluation, les expositions, les prédicteurs, les facteurs confondants potentiels et les facteurs d'influence. Donner les critères de diagnostic, le cas échéant.	7.1 : Une liste complète des codes et des algorithmes utilisés pour classer les expositions, les résultats, les facteurs confondants et les facteurs d'influence devrait être fournie. Si ceux-ci ne peuvent pas être signalés, une explication devrait être fournie.	7.1.a : Décrire comment la définition de l'exposition au médicament a été élaborée. 7.1.b : Spécifier les sources de données à partir desquelles les informations sur l'exposition au médicament des personnes ont été obtenues. 7.1.c : Décrire le ou les cadres temporels au cours desquels une personne est considérée comme exposée au(x) médicament(s). La justification de la sélection d'un cadre temporel particulier devrait être fournie. Le degré de la troncature ou de la censure à gauche potentielle devrait être spécifiée. 7.1.d : Justifier comment les événements sont attribués à l'exposition actuelle, antérieure ou cumulée à un médicament, ou à l'absence d'exposition. 7.1.e : Lors de l'examen de la posologie du médicament et de l'attribution du risque, décrire comment le traitement actuel ou historique ou la durée du traitement sont pris en compte. 7.1.f : L'utilisation de tout groupe de comparaison devrait être définie et justifiée. 7.1.g : Décrire l'approche utilisée pour gérer les personnes ayant plus d'une exposition pertinente au médicament au cours de la période de l'étude.
Sources de données/mesures	8	Pour chaque variable d'intérêt, donner les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesure). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe.	–	8.a : Décrire le système de soins de santé et les mécanismes permettant de générer les dossiers d'exposition aux médicaments. Préciser le cadre de soins dans lequel le ou les médicaments en question ont été prescrits.
Biais	9	Décrire les efforts déployés pour traiter les sources potentielles de biais.	–	–
Taille de l'étude	10	Décrire comment la taille de l'échantillon dans l'étude a été déterminée.	–	–
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Décrire, s'il y a lieu, quels groupements ont été choisis et pourquoi.	–	–
Méthodes statistiques	12	(a) Décrire toutes les méthodes statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs confondants. (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions. (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées. (d) <i>Étude de cohorte</i> — Le cas échéant, expliquer comment la perte de suivi a été abordée. <i>Étude cas-témoin</i> — Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé. <i>Étude transversale</i> — Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse tenant compte de la stratégie d'échantillonnage. (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité.	–	12.1.a : Décrire les méthodes utilisées pour évaluer si les hypothèses ont été confirmées. 12.1.b : Décrire et justifier l'utilisation de plusieurs plans, caractéristiques de plan ou approches analytiques.

Tableau 1 (partie 3 de 4) : La déclaration RECORD en pharmacoépidémiologie (RECORD-PE) : liste de contrôle, étendue des déclarations STROBE et RECORD,^{1,18} des éléments qui devraient être rapportés dans les études non interventionnelles pharmacoépidémiologiques utilisant des données de santé collectées de manière routinière

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
Accès aux données et méthodes de traitement	12	-	12.1 : Les auteurs doivent décrire à quel degré les chercheurs ont eu accès à la base de données utilisée pour créer la population étudiée. 12.2 : Les auteurs doivent fournir des informations sur les méthodes de traitement des données utilisées dans l'étude.	-
Couplage des données	12	-	12.3 : Indiquer si l'étude a inclus un couplage de données au niveau de la personne, au niveau de l'établissement ou d'autres données dans deux bases de données ou plus. Les méthodes de liaison et les méthodes d'évaluation de la qualité du lien devraient être fournies.	-
Résultats				
Participants	13	(a) Indiquer le nombre d'individus à chaque étape de l'étude (par exemple, les nombres potentiellement admissibles, examinés pour l'admissibilité, confirmés admissibles, inclus dans l'étude, complétant le suivi et analysés). (b) Indiquer les raisons de la non-participation à chaque étape. (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux.	13.1 : Décrire en détail la sélection des personnes incluses dans l'étude (c'est-à-dire la sélection de la population étudiée), y compris le filtrage basé sur la qualité des données, la disponibilité des données et le couplage. La sélection des personnes incluses peut être décrite dans le texte et/ou au moyen d'un diagramme de flux.	-
Données descriptives	14	(a) Indiquer les caractéristiques des participants à l'étude (par exemple, démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs confondants potentiels. (b) Indiquer le nombre de participants avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt. (c) Étude de cohorte — Résumer le temps de suivi (par exemple, la moyenne et le temps total).	-	-
Données de résultats	15	Étude de cohorte — Rapporter le nombre d'événements ou les indicateurs mesurés au fil du temps. Étude cas-témoin — Rapporter le nombre de sujets dans chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés. Études transversales — Rapporter le nombre d'événements ou les indicateurs mesurés.	-	-
Résultats principaux	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations ajustées pour les facteurs confondants et leur précision (par exemple, intervalle de confiance de 95%). Indiquer clairement quels facteurs confondants ont été ajustés et la raison pour laquelle ils ont été inclus. (b) Mentionner les limites des intervalles quand des variables continues ont été catégorisées. (c) Le cas échéant, envisager de traduire les estimations du risque relatif en risque absolu pour une période de temps significative.	-	-

Tableau 1 (partie 4 de 4) : La déclaration RECORD en pharmacoépidémiologie (RECORD-PE) : liste de contrôle, étendue des déclarations STROBE et RECORD,^{1,18} des éléments qui devraient être rapportés dans les études non interventionnelles pharmacoépidémiologiques utilisant des données de santé collectées de manière routinière

Section du manuscrit	N° d'item	Item STROBE	Item RECORD	Item RECORD-PE
Autres analyses	17	Indiquer les autres analyses faites — par exemple, analyses de sous-groupes et d'interactions, et analyses de sensibilité.	–	–
Discussion				
Résultats principaux	18	Résumer les résultats principaux en faisant référence aux objectifs de l'étude.	–	–
Limites	19	Discuter des limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter de la tendance et de l'ampleur de tout biais potentiel.	19.1 : Discuter des implications de l'utilisation de données qui n'ont pas été créées ou collectées pour répondre aux questions de recherche spécifiques. Inclure une discussion sur les biais de classification erronée, les facteurs confondants non mesurés, les données manquantes et l'évolution de l'admissibilité au fil du temps, en ce qui a trait à l'étude faisant l'objet du rapport.	19.1.a : Décrire dans quelle mesure la ou les bases de données choisies capturent de manière adéquate l'exposition au médicament d'intérêt.
Interprétation	20	Fournir une interprétation globale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et tout autre élément pertinent.	–	20.a : Discuter des possibilités de confusion par indication, contre-indication, gravité de la maladie ou biais de sélection (adhérent sain ou bloqueur malade [« sick stopper »]) comme explications alternatives des résultats de l'étude, le cas échéant.
Généralisabilité	21	Discuter de la généralisabilité (validité externe) des résultats de l'étude.	–	–
Autres informations				
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs dans la présente étude et, le cas échéant, dans l'étude originale sur laquelle est fondée le présent article.	–	–
Accessibilité du protocole, des données brutes et du code de programmation	22	–	22.1 : Les auteurs doivent fournir des informations sur la façon d'accéder à toute information supplémentaire telle que le protocole d'étude, les données brutes ou le code de programmation.	–
Remarque : RECORD = Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data, STROBE = Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.				

l'intervention d'intérêt. Ce concept a été jugé utile en épidémiologie et en pharmacoépidémiologie^{23,24}. Les données de santé collectées en routine peuvent également aider les études avec la randomisation de base ou les essais pragmatiques, car les données sont fréquemment collectées dans le cadre de soins de routine ou de l'administration du système de soins de santé; cependant, les instructions pour la communication d'essais pragmatiques ou d'essais utilisant ces données vont au-delà du champ d'application de la déclaration RECORD-PE.

Mots-clés et termes vedettes médicales

Les déclarations STROBE et RECORD ne traitent pas de l'utilisation de mots-clés spécifiques ou de MeSH (Medical Subject Heading) pour identifier les études utilisant des données de santé collectées en routine^{1,25}. Il n'existe actuellement aucun terme MeSH spécifique permettant d'identifier ces études, et les chercheurs utilisent

une gamme de termes de recherche pour identifier ces études, ce qui constitue une limite évidente en termes de réalisation de revues systématiques et de recherche méta-épidémiologique et souligne la nécessité d'y mettre l'accent dans des recherches futures¹¹.

Titre et résumé

Aucun item spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des items STROBE et RECORD pour le titre et le résumé. Les directives STROBE conseillent aux auteurs de fournir « un résumé informatif et équilibré de ce qui a été fait et ce qui a été trouvé »¹⁸. Ce résumé souligne que l'étude est une étude pharmacoépidémiologique et détaille la question de la recherche, l'approche adoptée et les résultats de l'étude. Étant donné que la sélection des titres et des résumés est une étape clé dans les synthèses de connaissances (p. ex., examens de la

portée, revues systématiques), la clarté du libellé du titre et du résumé facilitera la réutilisation appropriée des résultats de la recherche, réduisant ainsi le gaspillage de ressources. En décrivant la conduite d'une étude utilisant des données de santé collectées en routine, les directives RECORD recommandent de rapporter le type de données utilisé et le nom de la (ou des) base(s) de données, en indiquant notamment si les données couplées ont été utilisées; ces spécifications sont aussi directement pertinentes pour les études pharmacoépidémiologiques¹.

Introduction

Aucun item spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des items STROBE et RECORD pour la section d'introduction. Les directives STROBE conseillent aux auteurs de préciser « les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses préétablies »¹⁸. Le document explicatif de RECORD recommande en outre aux auteurs de préciser si les analyses sont exploratoires ou de confirmation, post hoc ou préétablies, ou une combinaison de ces caractéristiques. Les auteurs devraient souligner comment les lecteurs intéressés peuvent accéder au protocole de l'étude. Ces recommandations sont nécessaires pour permettre aux intervenants d'interpréter les études pharmacoépidémiologiques.

Méthodes (plan d'étude)

Item RECORD-PE 4.a

Inclure les détails du plan d'étude spécifique (et ses caractéristiques) et signaler l'utilisation de plusieurs plans, le cas échéant.

Explication

La déclaration STROBE recommande que les chercheurs présentent les principaux éléments du plan d'étude dès le début de la publication¹⁸. Étant donné que les données de santé collectées en routine sont généralement collectées avant d'entreprendre une étude, les chercheurs peuvent théoriquement utiliser une gamme de plans d'étude (p. ex., série de cas auto-contrôlés, études de cohorte ou cas-témoins) ou de caractéristiques de plan (p. ex., plans de nouveaux utilisateurs) en fonction de la question de recherche. La déclaration RECORD n'a pas directement envisagé d'utiliser divers plans d'étude dans les articles. Deux aspects de la recherche pharmacoépidémiologique justifient une extension de la déclaration STROBE. Premièrement, les chercheurs sur le terrain utilisent souvent des fonctionnalités des plans d'étude spécifiques (p. ex., le plan de comparateur actif chez les nouveaux utilisateurs) qui ne sont pas couvertes par les directives STROBE existantes. Deuxièmement, il est courant d'utiliser plus qu'un tel plan ou caractéristique dans une publication. Les lecteurs devraient être en mesure de déterminer quels plans d'étude ou caractéristiques de plan ont été utilisés. Cette information facilitera la tâche des lecteurs intéressés à reproduire les méthodes utilisées.

Les auteurs devraient décrire ces plans ou caractéristiques de plan avec le plus de détails possibles pour expliquer clairement au lecteur le contenu du plan. Si plusieurs plans d'étude ou caractéristiques sont utilisés, les auteurs devraient indiquer lequel a été utilisé pour l'analyse principale. Les auteurs devraient égale-

ment commenter et justifier les écarts par rapport à tout protocole d'étude ou déclarer explicitement qu'il n'y a eu aucune modification par rapport au protocole.

Exemples

Caractéristique de plan spécifique — plan de comparateur actif chez des nouveaux utilisateurs

A new-user cohort design was used to compare patients initiating dabigatran or rivaroxaban at standard doses for treatment of non valvular AF [atrial fibrillation]. We identified all patients with any inpatient or outpatient diagnoses of AF or atrial flutter, based on *International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)*, coding, who filled their first prescription for either drug from November 4, 2011, when rivaroxaban was approved for AF in the United States, through June 30, 2014. Patients were excluded if they had less than 6 months of enrolment in Medicare Parts A, B, and D, were younger than 65 years, had received prior treatment with warfarin or any NOAC [novel oral anticoagulant], resided in a skilled nursing facility or nursing home, or were receiving hospice care on the date of their cohort-qualifying prescription (index date). ... Because our purpose was to directly compare dabigatran and rivaroxaban, we did not include a warfarin-treated cohort²⁵.

Caractéristique de plan spécifique — analyse de séries temporelles chronologiques interrompues

To estimate trend changes in antibiotic prescribing over time, we used segmented linear regression analysis of interrupted time series data, a common quasi-experimental method to assess trend changes after clearly defined events. Separately for each birth week cohort, we estimated the 1-year risk of redeeming at least 1 prescription for an antibiotic, with sub-analysis for amoxicillin and penicillin V²⁷.

Caractéristique de plan spécifique — utilisation du médicament/évaluation de l'efficacité d'interventions visant à réduire le risque

Following a centralised authorisation within the European Union, on 1 August 2011, dabigatran was marketed in two doses (either 150 or 110 mg bid) for stroke prevention in patients with NVAf [non-valvular atrial fibrillation] and having one or more stroke risk factors. ... Following early post-marketing reports of bleedings, cautionary recommendations were issued by regulatory authorities. In the safety update from the European Medicines Agency (EMA) (18 November 2011), it was recommended that low doses should be prescribed to elderly patients. Also, this update emphasised the importance of monitoring of renal function, in particular in patients over 75 years. The impact of this safety update, as well as the features of the framework previously described, is assessed in the case study described below²⁸.

Item RECORD-PE 4.b

L'utilisation de diagrammes est recommandée pour illustrer les aspects principaux des plans d'études, y compris l'exposition, le sevrage et les périodes de latence et d'observation, ainsi que les définitions des covariables, selon le cas.

Explication

Nous recommandons l'inclusion d'un diagramme ou d'une figure illustrant le plan d'étude global ou le contexte temporel de l'inclusion des patients (y compris les aspects clés de l'étude tels que le début et la fin de la prescription, les périodes exposées, les périodes non exposées, les périodes de grâce et les périodes d'induction et de sevrage). Les périodes d'exposition sont complexes en pharmacoépidémiologie et sont souvent difficiles à suivre pour les lecteurs. Cet item n'a pas été spécifiquement

recommandé dans la déclaration RECORD. Si plusieurs types de plan ou d'analyse sont inclus dans l'étude, un diagramme pour chacun est recommandé. Cela permet aux auteurs de résumer visuellement les plans d'analyse potentiellement complexes, y compris plusieurs périodes à risque entre les patients ou au sein de ceux-ci, de manière à éviter toute interprétation erronée des paragraphes de texte décrivant la conception et la mise en œuvre.

Exemples

Illustration des périodes d'évaluation de l'exposition — études de série de cas auto-contrôlés

Un article de Douglas et collaborateurs²⁹ traitant de l'utilisation de l'orlistat et du risque d'atteinte hépatique aiguë contient une figure décrivant le calendrier typique d'un patient participant à l'étude (voir la figure en anglais ici : <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k3532>). L'étude a utilisé un plan de série de cas auto-contrôlés. Le diagramme fournit un exemple de répartition des périodes non exposées et exposées pour un patient (base, prétraitement et plusieurs périodes d'exposition à l'orlistat) et met en évidence les périodes de risque d'atteinte hépatique.

Illustration des périodes d'évaluation de l'exposition — études de cohorte

Une étude de Kim et collaborateurs³⁰ sur l'utilisation du tocilizumab et le risque d'évènements cardiovasculaires compare 2 médicaments biologiques pour traiter l'arthrite rhumatoïde chez des nouveaux utilisateurs. Leur figure 1 (voir la figure en anglais ici : <https://www.bmj.com/content/363/bmj.k3532>) montre 2 critères d'inclusion clés (utilisation d'au moins un médicament biologique et un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde sans exposition préalable au médicament spécifique), ainsi que les périodes de suivi pour les 2 groupes d'exposition, y compris les périodes de sevrage. Les périodes sont clairement indiquées et les évènements censurés sont décrits.

Méthodes (contexte)

Items RECORD-PE

Aucun item RECORD-PE supplémentaire n'est nécessaire en plus des items STROBE existants.

Explication

Comme indiqué dans le document explicatif de RECORD, les lecteurs doivent comprendre les raisons et le contexte de la collecte de données pour pouvoir évaluer le risque de biais d'information, par exemple si les données étaient collectées à des fins de soins cliniques ou de facturation. Les lecteurs devraient également être en mesure de déterminer si la population de la base de données représente la population source afin d'évaluer la possibilité de généraliser les résultats.

Méthodes (participants)

Item RECORD-PE 6.1.a

Décrire les critères d'entrée dans l'étude et leur ordre d'application pour identifier la population étudiée. Spécifier si seuls les utilisateurs manifestant des indications spécifiques ont été

inclus et si les patients ont été autorisés à entrer une fois dans la population étudiée ou si plusieurs entrées ont été autorisées. Voir ci-dessous pour des conseils sur les plans appariés.

Explication

Lorsque les patients sont inclus dans une étude en fonction de leur statut d'exposition à un (ou plusieurs) médicament(s), il existe probablement plusieurs façons de définir les critères d'entrée; par conséquent, une extension aux directives RECORD est requise. Nous nous référons ici à 3 niveaux de hiérarchie de population décrits en détail dans le texte explicatif de RECORD, à savoir la population source, la population de la base de données et la population étudiée. Dans de nombreuses bases de données scandinaves, la population source et la population de la base de données peuvent représenter les mêmes personnes, car elles constituent l'ensemble de la population du pays concerné¹. La population de la base de données est dérivée de la population étudiée et contient des personnes qui répondent aux critères d'éligibilité (p. ex., dans le cas des bases de données de soins primaires, ces personnes reçoivent des soins primaires et n'ont pas choisi d'être exclus de la base de données). Il est important de fournir des détails sur les critères d'inclusion et d'exclusion appliqués pour identifier la population à l'étude, ce qui inclut une spécification claire de la manière dont le statut d'exposition et d'autres critères d'éligibilité sont définis. Les auteurs devraient également indiquer clairement si les critères d'exclusion sont appliqués avant ou après la sélection des dates d'entrée dans l'étude. La communication de ces détails améliorerait considérablement la reproductibilité des études et la capacité à évaluer la pertinence et la validité des résultats.

Une description détaillée des procédures d'appariement devrait être fournie. Pour l'échantillonnage de témoins, il faudrait également indiquer l'axe temporel sur lequel l'échantillonnage à risque défini ou à densité d'incidence a été effectué. La procédure de traitement des cas sans témoins éligibles devrait être expliquée (p. ex., relâchement des critères d'appariement, exclusion). La description devrait en outre indiquer le type d'appariement utilisé (de fréquence ou individuelle) et si l'appariement a été effectué avec ou sans remplacement, ainsi que l'algorithme utilisé (p. ex., assemblage par la méthode des plus proches voisins [«greedy v. nearest neighbour comparison»]).

Exemples de sélection de la population

Une étude de van Staa et collaborateurs³¹ incluait des utilisateurs de corticostéroïdes administrés par voie orale définis comme « permanently registered patients aged 18 years or older who received one or more prescriptions for oral corticosteroids during the period of time from the enrolment date in their practice in GPRD [General Practice Research Database] up to the end of the study (December 1997) ».

Shin et collaborateurs³² rapportent : « The index date for cases was defined by the day of follow-up on which hospital admission occurred. For each case, up to 10 controls were randomly selected using risk set sampling, with controls matched on sex, age (± 1 year), cohort entry date (± 90 days), and follow-up duration; for one case, the age caliper was widened to 2 years to identify an eligible control ».

Méthodes (variables)

Item RECORD-PE 7.1.a

Décrire comment la définition de l'exposition au médicament a été élaborée.

Explication

Les auteurs devraient spécifier clairement comment les listes de codes d'exposition aux médicaments ont été obtenues. Ces informations peuvent inclure le dictionnaire recherché (p. ex., le système de classification Anatomic Therapeutic Chemical, ou des codes spécifiques à une base de données ou à un pays tel que les codes nationaux des médicaments aux États-Unis)³³, la méthode utilisée pour rechercher ces dictionnaires ou sources de données (p. ex., automatisée ou manuelle), le nom de la substance médicamenteuse et la voie d'administration utilisée pour la recherche, et le niveau de la classification Anatomic Therapeutic Chemical appliqué. Ce niveau de détail permet au lecteur d'interpréter l'exhaustivité et la véracité de la définition de l'exposition, de reproduire les résultats de l'étude et d'aller au-delà des détails des directives RECORD.

Exemple

Définition de la définition de l'exposition au médicament :

The main exposures evaluated were first-trimester exposure to any antidepressants (medications with Anatomical Therapeutic Chemical Classification [ATC] codes beginning with N06A) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; medications with ATC codes beginning with N06AB). Exposure was defined according to two sources of information: maternal self-reports (available for offspring born between 1996 and 2012) and dispensation records (available for both parents of offspring born between 2006 and 2012). Information about maternal self-reported medication use during the first trimester of pregnancy came from the Medical Birth Register. ... Information about medication use based on dispensation records came from the Prescribed Drug Register, which covers all medication dispensations and accompanying prescriptions written in Sweden since July 2005³⁴.

Item RECORD-PE 7.1.b

Spécifier les sources de données à partir desquelles les informations sur l'exposition au médicament des personnes ont été obtenues.

Explication

Les auteurs devraient préciser la source des données et indiquer si les dossiers électroniques représentent des prescriptions émises à partir de dossiers de santé électroniques ou des ordonnances échangées. Les lecteurs doivent également savoir si une base de données contient des informations sur les ordonnances remboursées, les dispenses hors réseau, les médicaments délivrés directement par les prestataires de soins de santé (échantillons) ou l'utilisation de médicaments en vente libre, ainsi que l'exhaustivité de ces variables.

Exemple

Spécifier les sources de données pour l'identification de l'exposition au médicament :

In Denmark, the study population included users of OHAs [oral hypoglycaemic agents] identified in the Aarhus University Prescription Database (AUPD). The database's catchment area covers the North and Central

Regions of Denmark (hereafter referred to as 'northern Denmark'), with a combined population in mid-2010 of 1.8 million persons, which is about one-third of the Danish population. AUPD captures reimbursed prescriptions redeemed in the regions' outpatient pharmacies since 1998. In the UK, OHA users were identified from the General Practice Research Database (GPRD), currently also known as the Clinical Practice Research Datalink³⁵.

Item RECORD-PE 7.1.c

Décrire le ou les cadres temporels au cours desquels une personne est considérée comme exposée au(x) médicament(s). La justification de la sélection d'un cadre temporel particulier devrait être fournie. Le degré de la troncature ou de la censure à gauche potentielle devrait être spécifiée.

Explication

Le temps d'exposition peut être, par exemple, le nombre de jours après le début d'une première ordonnance (voir également la recommandation pour l'illustration pour l'item RECORD-PE 4). Le nombre de jours peut être calculé à partir du nombre de comprimés prescrits, du nombre de renouvellements enregistrés, ou du nombre de comprimés pris par jour pour l'indication déclarée ou supposée. Souvent, pour les chercheurs utilisant des données de santé collectées en routine, il peut ne pas y avoir d'accès aux données concernant les instructions pour prendre le médicament. Les lecteurs devraient être en mesure de savoir si la durée a été supposée, en se basant sur la prescription habituelle, ou a été directement établie à partir d'instructions. Une description des variables spécifiques générées en association avec l'exposition au médicament doit également être fournie. Celles-ci pourraient inclure des variables capturant des informations liées aux informations sur la posologie ou le nombre total d'ordonnances exécutées au cours d'une période définie. Les exemples incluent la durée, la dose cumulée et la récence (c.-à-d., l'utilisation actuelle, nouvelle, récente ou antérieure). Les auteurs devraient spécifier si seuls les initiateurs, ou les initiateurs avec les utilisateurs courants sont inclus. Ils devraient indiquer clairement s'ils ont inclus de nouveaux utilisateurs et de nouveaux utilisateurs naïfs au traitement en définissant la période de sevrage requise avant de classer un patient en tant que nouvel utilisateur (p. ex., un nouvel utilisateur, par opposition à un nouvel utilisateur naïf au traitement, pourrait être un ré-initiateur). Les auteurs devraient détailler les hypothèses relatives à la dose quotidienne prescrite (si non enregistrée), à la durée de la couverture de prescription et à la durée des délais de grâce utilisés pour définir les caractéristiques telles que le changement, l'interruption, la persistance et l'adhérence³⁶.

Pour tenir compte de la variation du comportement des recharges, les recharges suffisamment rapprochées sont généralement considérées comme représentant une utilisation continue. Un médicament est souvent considéré comme arrêté, en l'absence d'une nouvelle recharge, si un intervalle de temps prédéterminé dépasse la date d'expiration supposée indiquée dans une ordonnance donnée (sur la base du nombre estimé de jours prescrits). Ce problème pourrait être important dans des systèmes tels que les dossiers de santé électroniques, qui ont des dates de codage variables. Les lecteurs voudront peut-être consulter les

recommandations récemment publiées sur la méthode de calcul de ces durées d'exposition et de rendre compte de la méthodologie³⁷. La définition de la période d'exposition peut également être utilisée pour évaluer le résultat de l'interruption du traitement. Les enregistrements de prescription ou de remboursement étant une mesure imparfaite de la consommation réelle de médicament, les algorithmes et les hypothèses utilisés pour définir le temps d'exposition devraient être indiqués. Les chercheurs peuvent examiner différentes définitions de la période d'exposition dans des analyses de sensibilité, qui devraient être spécifiées dans le manuscrit ou dans des annexes.

Dans les données de santé collectées en routine, les problèmes de troncature et de censure à gauche ou à droite peuvent également affecter la définition des données sur l'exposition aux médicaments et les résultats, et risquent d'entraîner des erreurs de classification et des biais importants — si c'est conséquent, ces problèmes devraient être signalés dans les publications utilisant des données de santé collectées en routine³⁸. Par exemple, une troncature à droite peut exister dans un système de dossiers de santé électroniques, car les patients passent d'une pratique à l'autre ou au sein d'un système administratif s'ils ne sont plus éligibles à la couverture d'assurance; les décisions concernant ces aspects devraient être clairement expliquées.

Exemples de définition du cadre temporel d'exposition

Paterno et collaborateurs³⁹ rapportent :

Exposure was defined as at least one filled prescription for lithium during the first trimester (first 90 days after the date of the last menstrual period). The primary reference group included women with no lithium or lamotrigine dispensings during the 3 months before the start of pregnancy or during the first trimester. The criterion of no dispensing during the 3 months before the start of pregnancy was imposed to avoid misclassifying as unexposed women who still had medications from an earlier filling available at the start of pregnancy.

Larivée et collaborateurs⁴⁰ rapportent :

As is true with most healthcare databases, data are left truncated, resulting in the incomplete capture of medical history and previous use of medications. This issue is particularly important in insurance databases, where no information is available outside of the coverage period, and databases such as US Medicare, which only cover patients aged 65 years or older. This truncation is partially mitigated in the CPRD [Clinical Practice Research Datalink] by the transfer of patient records from one practice to another when patients change practices, but such transfers are only feasible between practices that use the same software and it is not possible to link patient records across practices.

Item RECORD-PE 7.1.d

Justifier comment les événements sont attribués à l'exposition actuelle, antérieure ou cumulée à un médicament, ou à l'absence d'exposition.

Explication

Dans les études pharmacoépidémiologiques, il est courant de comparer les taux d'effets indésirables entre 2 groupes de médicaments ou 2 périodes ou plus. Le taux d'événements indésirables est défini comme le nombre d'événements indésirables divisé par la durée totale du risque pour une exposition donnée.

Il est important de prendre en compte et de rendre compte de manière transparente de la définition du temps de risque. Cette dernière dépend des propriétés pharmacocinétiques du médicament, de la nature du critère d'intérêt, des facteurs liés au patient et de l'hypothèse plausible sur la période d'induction liant le médicament au critère d'évaluation. Les résultats peuvent être attribués à l'exposition aux médicaments n'importe où dans le spectre, de « actuellement exposé » à « jamais exposé », lorsqu'une variable d'exposition binaire est prise en compte. Un autre modèle d'attribution du risque dans ce spectre est celui du « médicament associé à un délai d'attente ». Dans ce modèle, un événement peut être attribué au traitement pendant une période donnée allant au-delà de l'interruption du traitement, permettant ainsi au médicament de continuer à avoir un effet résiduel dans la présentation tardive du résultat. Différents modèles d'attribution des risques peuvent aboutir à des conclusions différentes basées sur les mêmes données. Cette question a abouti à la mise en place de lignes directrices pour les registres de rhumatologie en médecine biologique suggérant que les groupes de recherche utilisent des modèles d'attribution de risque similaires pour traiter la même question de recherche, afin d'accroître la comparabilité des résultats⁴¹. Lors de la définition du modèle d'attribution de risque, les chercheurs peuvent également envisager la possibilité de biais protopathique, par exemple, la prise d'un médicament destiné à traiter les premiers symptômes du résultat non diagnostiqué⁴². Si un biais protopathique est possible, les auteurs devraient le décrire dans leur manuscrit.

Exemple

Décrire comment les événements sont attribués à l'exposition à un médicament : « [In the] statistical analysis TB [tuberculosis] cases were attributed to anti-TNF [tumour necrosis factor] therapy using two different models: 'on drug' (if the patient was actively receiving that drug at the time of diagnosis) and 'most recent drug' »⁴³.

Item RECORD-PE 7.1.e

Lors de l'examen de la posologie du médicament et de l'attribution du risque, décrire comment le traitement actuel ou historique ou la durée du traitement sont pris en compte.

Explication

Le traitement actuel ou historique pourrait affecter le risque d'événement indésirable. Par conséquent, les chercheurs devraient examiner la manière dont l'exposition actuelle et l'exposition passée aux médicaments sont prises en compte dans les analyses. La modélisation de l'utilisation actuelle, sous forme de variable binaire ou de dose actuelle, suppose que l'utilisation antérieure n'a aucun effet sur le critère d'intérêt. Une utilisation récente, telle que l'exposition au cours des 30 derniers jours, permet de prendre en compte l'exposition historique, mais suppose qu'une exposition qui a eu lieu depuis 29 jours était importante, mais non pas une exposition depuis 31 jours. Le choix d'une fenêtre de risque appropriée varie en fonction de la question de recherche et du mécanisme biologique par lequel

l'exposition peut conduire au résultat. Par exemple, il est peu probable qu'une exposition historique à un médicament influe sur une réaction d'hypersensibilité aujourd'hui, alors qu'une exposition au médicament il y a des mois ou des années pourrait contribuer au risque actuel de malignité⁴⁴. Des modèles complexes, tels que le modèle pondéré d'exposition cumulative, permettent de modéliser de manière flexible l'exposition antérieure aux médicaments jusqu'au moment où le risque est évalué⁴⁵. Bien qu'aucun modèle ne soit parfait, les chercheurs devraient examiner et indiquer comment l'exposition antérieure a été prise en compte. Il convient également de décrire la méthode utilisée pour gérer les personnes ayant été exposées à plusieurs reprises aux médicaments d'intérêt au cours de la période de l'étude, et les auteurs voudront faire état de leur approche en matière de confusion variable dans le temps. Les auteurs peuvent également vouloir aborder directement la question de l'épuisement des personnes susceptibles ou du biais des adhérents sains^{46,47}.

Exemples décrivant la manière dont les expositions actuelles et historiques sont prises en compte

Movahedi et collaborateurs⁴⁸ rapportent :

Because of uncertainty about mechanisms linking GC [glucocorticoid] exposure and DM [diabetes mellitus], we fitted 7 conventional models, each using a different representation of time-varying GC exposure. ... Models 5 and 6 used continuous time-varying measures of cumulative dose until a given time point, either in the last year or since study entry, respectively. Model 7 categorized cumulative dose since cohort entry, with cutoff points (based on quartiles) at 0, 960, 3,055, and 7,300 mg PED [prednisolone equivalent dose].

Larivée et collaborateurs⁴⁹ rapportent :

The aim of this study was to describe the challenge of studying the risk of VTE [venous thromboembolism] among first-time users of drospirenone-containing COCs [combined oral contraceptives] in a healthcare database and assess the risk among first-time users and restarters. ... The first-time user cohort included all women aged 16–45 years who received a first ever prescription of drospirenone- or levonorgestrel-containing COCs between May 2002 and March 2015. The restarter cohort included those who were restarting a COC after a period of non-use of ≥ 6 months.

RECORD-PE item 7.1.f

L'utilisation de tout groupe de comparaison devrait être définie et justifiée.

Explication

La confusion par indication a également été qualifiée de biais « intraitable » en épidémiologie⁴⁹, car le choix du traitement est guidé avant tout par le risque d'un résultat particulier; par conséquent, cet item a une pertinence particulière pour la pharmacoépidémiologie. Ce biais pourrait conduire à de fortes confusions, peut-être plus grandes que celles résultant d'associations dues à des causes communes sous-jacentes. De plus, le degré de confusion par indication est difficile à évaluer car il repose sur un pronostic estimé par un professionnel de la santé traitant un patient individuel.

Un choix approprié de traitement de comparaison est essentiel pour réduire le risque de confusion par indication ou par

gravité (voir l'item RECORD-PE 4.a). S'il n'y a pas de groupe de comparaison ou de cohorte, les auteurs devraient expliquer leur raisonnement. Une description claire de l'utilisation et de la justification des groupes de comparaison est nécessaire pour évaluer le risque de confusion par indication ou par gravité. Les comparateurs peuvent inclure des expositions alternatives aux médicaments pour la même indication, des cadres temporelles différentes pour les mêmes expositions aux médicaments, l'utilisation de comparateurs historiques, des périodes non exposées ou des personnes non exposées. En l'absence de randomisation, la confusion (par indication) mérite une attention particulière. Par conséquent, les chercheurs peuvent utiliser plus d'un groupe de comparaison et faire des déductions en fonction du changement potentiel de l'estimation de l'association suite à un meilleur contrôle de la confusion (p. ex., si un rapport de côtes basé sur un comparateur actif diffère avec ou sans ajustement des facteurs de confusion), et ces analyses devraient être rapportées dans l'article publié. Des groupes de comparateurs actifs historiques peuvent être assemblés à partir de données de santé collectées en routine pour des études à un seul groupe ou lorsqu'un comparateur actif contemporain n'est pas disponible; chacune de ces approches devrait être clairement signalée.

Exemples de prise en compte de médicaments de comparaison

Dans une étude examinant le lien entre l'utilisation d'antidépresseurs et l'issue de la grossesse/de la progéniture, Sujan et collaborateurs³⁴ ont traité la confusion par indication en utilisant des expositions au cours de périodes de gestation non pertinentes :

To explore whether intrauterine exposure was specifically associated with outcomes over and above maternal depression treatment around the time of pregnancy, we compared associations for maternal first-trimester antidepressant dispensations with associations for dispensations before pregnancy, while adjusting for measured pregnancy, maternal, and paternal covariates. ... We also compared the fit of models that included separate parameters for before pregnancy dispensations and first-trimester dispensations to models that included one parameter for both dispensation windows. ... Paternal first-trimester antidepressant dispensations were used as a negative control to further explore the role of familial confounding.

Filion et collaborateurs⁵⁰ rapportent : « Our primary reference group was patients receiving treatment with combinations of oral antidiabetic drugs. With guidelines recommending that incretin-based drugs be used as second-line or third-line therapy ... the use of this reference group both reduced potential confounding by indication and provided a clinically relevant treatment comparison ».

Item RECORD-PE 7.1.g

Décrire l'approche utilisée pour gérer les personnes ayant plus d'une exposition pertinente au médicament au cours de la période de l'étude.

Explication

Dans une étude de cohorte comparant l'incidence d'un effet indésirable entre 2 ou plusieurs expositions à un médicament, il convient de décrire la méthode de traitement des personnes

prenant plusieurs médicaments au début de leur période d'exposition (ou médicament 1 initialement, suivi du médicament 2) afin de permettre les lecteurs d'interpréter les résultats (voir également les items RECORD-PE 7.1.d et 7.1.e). Certaines études excluent les patients qui, selon le dossier de prescription ou d'ordonnance, reçoivent plus d'un traitement à la fois au moment de l'entrée dans la cohorte, car l'attribution du risque est difficile. La censure est utilisée le plus souvent si plus d'un traitement est expérimenté au cours du suivi (voir ci-dessous). Alternativement, l'exposition à plus d'un traitement (p. ex., en passant d'un traitement ancien à un nouveau traitement) peut être gérée par une exposition variant dans le temps, le temps de chaque patient étant segmenté, en fonction du registre de distribution, avec des méthodes appropriées pour gérer la confusion liée au temps (p. ex., modèles structurels marginaux, estimation g). L'approche adoptée par les auteurs devrait être signalée de manière transparente, notamment en définissant des modèles d'attribution des risques et des périodes de latence.

Exemples de manipulation de plusieurs expositions à des médicaments

Xue et collaborateurs⁵¹ ont clairement rapporté l'utilisation des expositions variant dans le temps dans une étude internationale de pharmacovigilance chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique et traitées avec denosumab : « Because a large proportion of new Prolia users may have been previously treated with a bisphosphonate, a new-user design which mitigates biases associated with previous treatments, if adopted, will be based on a very small number of patients. Also, patients with osteoporosis tend to switch treatments over time, so an open-cohort design combined with an 'as treated' analysis was selected to account for time-varying medication exposure ».

Wong et collaborateurs⁵² rapportent :

Based on age within five years, sex, and calendar year at use, we matched one clarithromycin user with one or two amoxicillin users. In both groups we excluded patients who had been prescribed clarithromycin up to four years before the date of first antibiotic prescription during the observation period. However, amoxicillin users could be classified as using clarithromycin at a later date. ... The observation period commenced from the date of the first antibiotic prescription (index date) and ended at the earliest occurrence of the outcome, death, subsequent use of clarithromycin or amoxicillin, or end of study (31 December 2012).

Méthodes (sources de données)

Item RECORD-PE 8.a

Décrire le système de soins de santé et les mécanismes permettant de générer les dossiers d'exposition aux médicaments. Préciser le cadre de soins dans lequel le ou les médicaments en question ont été prescrits.

Explication

Le type de système de soins de santé, les caractéristiques des patients pour lesquels des données sur les médicaments sont disponibles et le montant du remboursement des médicaments sur ordonnance peuvent tous affecter la probabilité d'utilisation

d'un médicament et d'inclure l'information sur l'utilisation d'un médicament dans les données de l'étude — par exemple, les restrictions du formulaire pourraient empêcher l'utilisation de médicaments. Comprendre ce contexte sera important pour interpréter la généralisabilité ou pour comprendre les limites de la disponibilité des médicaments dans différents contextes. Par exemple, bien que le Canada dispose d'un système de santé universel financé par le gouvernement, certaines provinces remboursent tous les coûts des médicaments sur ordonnance, tandis que d'autres ne couvrent les coûts des médicaments que dans certains groupes d'âge ou chez les personnes à faible revenu recevant de l'aide sociale. Dans ce deuxième groupe de provinces, une assurance privée supplémentaire pourrait être courante parmi les groupes non couverts et, par conséquent, les enregistrements de médicaments pourraient être incomplets dans les données administratives sur la santé des provinces. Cette information manquante pourrait entraîner une vérification partielle, car les dossiers de prescription complets ne sont disponibles que pour certains patients. La troncature à gauche pourrait également créer un biais si la couverture d'assurance publique n'est disponible que pour les patients plus âgés. Par conséquent, les caractéristiques du système de santé et le contexte de la collecte de données sur les médicaments devraient être fournis.

Exemples décrivant le système de santé dans lequel des médicaments ont été prescrits

Larivée et collaborateurs⁴⁰ rapportent :

Restarters of COCs [combined oral contraceptives] can also be misclassified as first-time users in UK databases as oral contraceptives are commonly prescribed at family planning clinics (i.e., community contraception clinics, genitourinary medicine clinics, sexual health clinics). In England, approximately 7.9% of women aged under 16 attended a family planning clinic from 2009 to 2010 and 21.5% of women aged 16–19 years visited a family planning clinic from 2008 to 2009. The CPRD [Clinical Practice Research Datalink] only captures prescriptions issued by the general practitioner, and the availability of oral contraceptives at family planning clinics makes the identification of first-time users difficult. To attempt to overcome this issue, we applied several exclusion criteria, such as the exclusion of all women with previous prescriptions for hormonal contraception issued by the general practitioner and those with diagnostic codes indicating previous use of hormonal contraception. In addition, we excluded all women with a diagnostic or referral code indicating previous visits to a family planning clinic any time before cohort entry.

Khan et collaborateurs⁵³ rapportent :

Using unique patient identifiers, stroke patients identified in the registry were linked to the Ontario Drug Benefits Database, which contains information on antihypertensive drug prescriptions, including the quantity and dates of drugs dispensed as well as the number of days supplied from each prescription, for patients ≥ 65 years of age. Residents may fill prescriptions at any outpatient pharmacy in Ontario with a maximum copayment of \$6.11 (Canadian) for each prescription after a yearly \$100 (Canadian) deductible. Low income seniors have a \$2 (Canadian) maximum copayment with no yearly deductible. Using postal codes, patients in the registry are also linked to data from the 2006 Canada census to determine median neighborhood income.

Méthodes (biais)

Items RECORD-PE

Aucun item spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des items RECORD et STROBE.

Explication

Les études biaisées sont caractérisées par une erreur systématique dans les associations observées, et les lecteurs doivent comprendre les approches adoptées pour gérer les biais afin de pouvoir juger si les résultats sont biaisés. Plusieurs études de pharmacoépidémiologie sont susceptibles de créer des biais, qui pourraient être plus marqués lorsque des données collectées en routine sont utilisées. Des articles récents décrivant l'utilisation de la triangulation pourraient être utiles dans les discussions sur les biais⁵⁴. L'outil ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions) pourrait également aider à centrer les discussions sur les biais²⁴. Nous énumérons ci-dessous certaines sources potentielles de biais dans les études pharmacoépidémiologiques qui devraient être signalées.

- Des approches conceptuelles ou analytiques peuvent résoudre les problèmes résultant des facteurs confondants dans les analyses pharmacoépidémiologiques⁵⁵. Parmi les plans ou caractéristiques de plan, on peut citer l'utilisation de séries de cas auto-contrôlées, de variables instrumentales, de modèle de discontinuité de régression et de comparateurs actifs. Des exemples d'approches analytiques incluent l'utilisation d'une analyse de régression multivariée ou de scores de propension, bien que ces approches ne garantissent pas l'absence de confusion. Le plan d'étude ou l'approche analytique utilisée pour remédier à la confusion devrait être indiquée, et les auteurs devraient noter au cours de la discussion à quel point ces méthodes ont potentiellement abordé ou non le risque de confusion. Si plus d'un plan était utilisé, les auteurs devraient indiquer clairement quelle était l'approche principale et quelles étaient des analyses de sensibilité.
- Par exemple, dans les études appliquant la méthodologie du score de propension pour traiter les confusions de base, la méthode d'estimation du score de propension (p. ex., une régression logistique) devrait être indiquée. Ces scores peuvent être utilisés pour ajuster la confusion de base à l'aide de plusieurs méthodes: appariement ou stratification de score de propension, ajustement de covariable et pondération de probabilité inverse du traitement⁵⁶. Les approches spécifiques utilisées devraient être clairement décrites, ainsi que toute tentative visant à évaluer les similitudes des groupes traités et non traités résultants pour chaque variable de base^{57,58}. Si les chercheurs ont utilisé des approches de réduction, ils devraient discuter du nombre de participants exclus qui en résulte. En particulier, il a été signalé que des ajustements indirects dimensionnels élevés basés sur les méthodes de score de propension réduisaient la confusion résiduelle dans les études utilisant des données de demandes de remboursement. Si cette approche était utilisée, il conviendrait de la décrire⁵⁹. Les listes de facteurs confondants potentiels identifiés de manière empirique devraient être consignées dans des annexes en ligne³⁹. Si d'autres approches (telles que les variables instrumentales) étaient utilisées, elles devraient être clairement décrites dans la publication avec des détails similaires à ceux décrits pour les scores de propension⁶⁰.
- Le type d'effet du traitement que l'étude non interventionnelle tente de mesurer est particulièrement pertinent lorsqu'on envisage une confusion dans les études sur le traitement pharmacologique. Les types incluent l'effet d'intention de traiter (effet comparatif de l'attribution de stratégies de traitement au départ, que les participants adhèrent ou non au traitement spécifique) et l'effet de traitement tel que traité (l'effet comparatif d'un médicament qui est effectivement utilisé). Dans les cas où des études observationnelles basées sur des données collectées en routine sont conçues pour imiter un essai hypothétique ou réel, les auteurs devraient identifier clairement tout essai pertinent existant ou hypothétique imité. Pour les études qui permettent aux participants de changer de traitement dans le cadre de l'analyse, il convient de prendre en compte le rôle des facteurs confondants potentiels variant dans le temps, ainsi que de détailler les méthodes statistiques complexes appliquées (telles que la pondération en probabilité inverse de modèles structurels marginaux). Par exemple, dans leur étude de l'effet de l'aspirine sur la mortalité cardiovasculaire, Cook et collaborateurs⁶¹ incluent un graphique acyclique dirigé de la relation hypothétique entre la consommation d'aspirine, la mort cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires intermédiaires, afin de montrer le rôle des événements cardiovasculaires non mortels en tant que facteurs confondants potentiels variant dans le temps ou étapes intermédiaires dans l'association entre l'utilisation d'aspirine et la mortalité cardiovasculaire.
- La confusion par l'état de santé (biais initiateur sain ou épuisement des sujets sensibles) peut être traitée dès la phase de conception en alignant le début de l'observation sur le début du traitement (le plan de comparateur actif chez les nouveaux utilisateurs; voir l'item RECORD-PE 4.a). Le raisonnement derrière la décision d'utiliser une telle caractéristique de plan ainsi que la mesure dans laquelle le biais de sélection a été traité ou non devraient être discutés.
- Les informations et les biais de sélection dus à une mauvaise classification de l'exposition au médicament par les dossiers de prescription ou de remboursement peuvent être traités dans une analyse de sensibilité qui inclut différentes définitions d'exposition (p. ex., lorsque différents algorithmes sont utilisés pour définir la durée des épisodes de prescription⁶²). Une autre approche consiste à n'inclure que les personnes ayant plus d'une ordonnance ou un rachat au cours d'une période donnée (p. ex., dans les 6 mois), car celles n'ayant qu'une seule ordonnance ou un seul rachat n'auraient peut-être jamais utilisé le traitement. L'utilisation de différentes périodes de sevrage pour définir de nouveaux épisodes de traitement pourrait également affecter l'interprétation des données. Chaque problème devrait être clairement décrit et discuté dans les rapports d'études pharmacoépidémiologiques basés sur des données de santé collectées en routine.

Méthodes (méthodes statistiques)

Item RECORD-PE 12.a

Décrire les méthodes utilisées pour évaluer si les hypothèses ont été confirmées.

Explication

En rapportant tous les types d'étude, les auteurs devraient déterminer si les hypothèses de l'étude sous-jacentes ont été confirmées. Un échec de confirmer ces hypothèses pourrait saper les méthodes utilisées. Il est important de déterminer si les méthodes utilisées étaient appropriées, compte tenu des données, pour que les lecteurs comprennent si l'analyse résultante nécessite un examen plus approfondi. Un exemple pharmacoépidémiologique est l'utilisation d'études auto-contrôlées, dans lesquelles les participants agissent comme leurs propres témoins et incluent le plan croisé de cas et les études de séries de cas auto-contrôlées⁶³. Lors de l'application de la méthode des séries de cas auto-contrôlées, plusieurs hypothèses doivent être confirmées pour obtenir des estimations valides et non biaisées⁶⁴, par exemple, l'exposition à la drogue en question ne doit pas être influencée par un évènement antérieur à un résultat^{65,66}. Les auteurs devraient spécifier clairement comment les hypothèses de modèles d'étude auto-contrôlés ou autres ont été évaluées. Des directives détaillées sur la conduite et le compte-rendu des séries de cas auto-contrôlés débordent le cadre de ces lignes directrices, mais sont actuellement en cours d'élaboration par l'initiative SCOPE (self-controlled crossover observational pharmacoepidemiology)⁶⁷. Tous les rapports devraient expliquer toutes les hypothèses qui n'ont pas été évaluées ou confirmées. Les discussions devraient porter sur la possibilité d'un biais lié au temps (p. ex., un biais temporel immortel)⁶⁸, si ceux-ci risquent de poser problème.

Exemple d'évaluation des hypothèses de l'étude

Wilson et collaborateurs⁶⁹ rapportent :

We graphed the number of combined endpoint events in the days before and after vaccination. In the self-controlled case series model, the date of vaccination serves as the index date for exposure for each patient. Previous studies have identified that children are at increased risk for systemic reactions at different times from 5–14 days after vaccination. ... Because a priori we did not know with certainty the time period following vaccination for which there would be an increased risk of our combined endpoint, we modified the standard self-controlled case series approach by looking for an elevation in risk during each post-vaccination day up to day 17. ... We then classified days 20–28 as unexposed, establishing a washout period in between the exposed and unexposed periods. ... When multiple events occurred to a given individual, the first occurrence of the composite outcome in the post-vaccination period was used (e.g., someone attending the ER [emergency department] who was then admitted would have one event counted in that period). The relative incidence rate of the composite endpoint during the exposed period compared with the unexposed period was analyzed using a fixed effects Poisson regression model. This model included a term for exposure period and a term for patient, thereby allowing each individual to serve as his or her own control and accounting for intra-individual correlation. An offset term was also included to account for the differing durations of the exposed and unexposed periods.

Item RECORD-PE 12.b

Décrire et justifier l'utilisation de plusieurs plans, caractéristiques de plan ou approches analytiques.

Explication

Comme indiqué par l'item RECORD-PE 4.a, l'utilisation de plusieurs plans d'étude ou caractéristiques de plan dans le même rapport est une stratégie couramment utilisée dans les études pharmacoépidémiologiques pour évaluer le potentiel de biais et de confusion résiduelle. Si les auteurs ont eu recours à plusieurs méthodes d'analyse, celles-ci devraient être clairement définies pour que le lecteur puisse évaluer les points forts et les limites. Les auteurs devraient également indiquer clairement comment ils ont abordé la reproductibilité dans différentes bases de données, y compris sur des questions telles que la variabilité dans le codage et entre les systèmes de soins de santé. Si les auteurs ont utilisé un modèle de données commun⁷⁰ (voir le deuxième exemple⁷¹ ci-dessous) pour analyser des données provenant de différentes sources de données, ils devraient le décrire et spécifier le modèle de données commun qu'ils ont utilisé. Si un regroupement des données entre les sources de données a été effectué, les approches utilisées devraient être décrites.

Exemples décrivant chaque plan, caractéristique de plan ou approche analytique

Wong et collaborateurs⁵² rapportent :

We used Poisson regression to estimate the rate ratios for clarithromycin users compared with amoxicillin users during current, recent, and past use. ... For the self controlled case series analysis, we estimated incidence rate ratios using conditional Poisson regression, comparing the rate of events during risk windows with the rate during baseline periods. ... We also performed a post hoc case crossover analysis, which is not vulnerable to this limitation of the self controlled case series. The case crossover design is applied for studies investigating the association between transient drug use and outcome with abrupt time of onset. ... We estimated odds ratios using conditional logistic regression, comparing drug use before the event (current period) with that at other earlier control periods within patients.

But et collaborateurs⁷¹ rapportent :

The individual-level data from the five cohorts were standardised by each research partner locally using the common data model. We then conducted centralised analyses by uploading the unified data to a server at Statistics Denmark, where for each cohort we constructed the individual-level dataset to assess insulin exposure and other variables in exactly the same way. We employed a semi-aggregate level approach ... to combine the datasets, which were tabulated by cancer site as the number of cancer cases and person-years aggregated by categorical variables.

Méthodes (accès aux données et méthodes de traitement)

Items RECORD-PE

Aucun item spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des items RECORD.

Explication

Selon la déclaration RECORD, les auteurs « devraient fournir des informations sur les méthodes de traitement des données utilisées dans l'étude »¹. Ces informations sont particulièrement importantes pour les études pharmacoépidémiologiques, car la préparation de données sur l'exposition aux médicaments est

complexe et reflète des hypothèses sérielles qui ne sont généralement pas divulguées. Par conséquent, le traitement des données s'étend sensiblement au-delà de la suppression des valeurs aberrantes. Lorsque les données nécessitent une préparation pour l'analyse (p. ex., la conversion de données de prescription brutes en épisodes de temps-personne exposés et non exposés), les auteurs devraient faire preuve de transparence quant aux étapes suivies pour le traitement des données. Ces étapes peuvent inclure des décisions sur le calcul des dates de début et de fin, et les hypothèses formulées lorsque les instructions d'administration offrent une certaine flexibilité (p. ex., les prescriptions au besoin), lorsque les prescriptions se chevauchent et lorsque des valeurs cliniquement invraisemblables sont trouvées.

Résultats

Items RECORD-PE

Pour la section des résultats, aucun item spécifique aux directives RECORD-PE n'est nécessaire en plus des recommandations antérieures des déclarations STROBE et RECORD.

Explication

Les directives STROBE recommandent aux chercheurs de signaler le nombre de personnes incluses à chaque étape de l'étude, y compris les motifs d'exclusion¹⁸. Les directives RECORD soulignent également l'importance de la méthode de filtrage des résultats en fonction de la qualité, de la disponibilité et du couplage des données¹. L'utilisation d'un diagramme de flux pour illustrer le choix de la population étudiée est encouragée à la fois par la déclaration STROBE et par la déclaration RECORD — notant que ce schéma est distinct du diagramme de plan d'étude présenté dans l'item RECORD-PE 4.b. Un niveau élevé de transparence est tout aussi important dans les études pharmacoépidémiologiques dans lesquelles des critères d'éligibilité supplémentaires sont souvent utilisés (p. ex., sur la base d'indications d'utilisation, de périodes de sevrage et de périodes de latence), ce qui ajoute à la complexité du processus de sélection. Les chercheurs devraient indiquer le nombre de participants inclus à toutes les étapes de l'étude, y compris l'étape de l'analyse et les analyses effectuées pour évaluer différents objectifs (p. ex., analyses de sous-groupes et de sensibilité).

Les auteurs d'études pharmacoépidémiologiques portant sur des événements ou réactions indésirables liés aux médicaments devraient indiquer si et comment ils ont évalué ou validé le résultat au niveau de chaque cas individuel (p. ex., au moyen d'examen des dossiers par un spécialiste non averti de la ou des expositions à l'étude, afin d'éliminer d'autres causes plus probables de l'évènement). Ce processus devrait apparaître clairement dans le texte, un tableau ou un diagramme de flux décrivant combien d'évènements ont été considérés comme étant causés par le ou les médicaments à l'étude après l'examen des dossiers. Il est également recommandé de présenter le nombre de cas potentiels dépourvus de données suffisantes pour être classés comme non-cas ou cas précis (et qui ont été attribué à un statut final tel que possible ou incertain). Dans un article de Kaye et collaborateurs⁷² sur le risque de lésions hépatiques associé à

l'utilisation d'antimicrobiens administrés par voie orale, la figure 1 en fournit un bon exemple. Une délimitation claire du processus de sélection facilite l'évaluation critique, l'applicabilité et la reproductibilité des résultats de l'étude.

En ce qui concerne les résultats des analyses descriptives, la déclaration STROBE recommande aux auteurs de présenter des données détaillées sur la distribution des variables démographiques, cliniques et sociales, y compris le nombre de participants pour lesquels des données sont manquantes. Les données manquantes sont fréquemment rencontrées dans les études pharmacoépidémiologiques basées sur des données collectées en routine. Dans les études utilisant de telles données, il est possible que nous ne sachions pas s'il existe des informations non enregistrées ou non mesurées sur les diagnostics, les symptômes et la gestion. Les auteurs d'études de cohorte devraient également fournir des mesures synthétiques du temps de suivi. La déclaration RECORD n'inclut pas d'éléments supplémentaires pour les études reposant sur des données collectées en routine¹. Cependant, en termes de variables cliniques, les auteurs d'études pharmacoépidémiologiques devraient rapporter la distribution des indications du médicament en question. Il est également conseillé aux auteurs de résumer le temps passé avec et sans exposition aux médicaments, y compris la sensibilité des périodes « à risque » à différentes définitions de l'attribution des risques, le cas échéant. En outre, dans le cas de variables variant dans le temps, qui sont de plus en plus utilisées en pharmacoépidémiologie, les auteurs devraient envisager de déclarer le nombre et les caractéristiques des personnes avec des données variant dans le temps.

La déclaration RECORD-PE soutient les recommandations de la déclaration STROBE concernant la présentation des données des résultats, des principaux résultats et d'autres analyses¹⁸. Ainsi, les chercheurs devraient indiquer le nombre d'évènements ou les mesures synthétiques des résultats (ou expositions dans les études cas-témoins), les estimations non ajustées et ajustées et leurs précisions, les facteurs confondants corrigés, les limites de la catégorie lorsque les variables continues sont classées, les mesures absolues du risque sur une période significative (le cas échéant) et les autres analyses effectuées (y compris des analyses de sous-groupes, d'interactions et de sensibilité). Ils devraient présenter les résultats déterminés en utilisant les approches différentes, qui peuvent inclure des méthodes conventionnelles et des approches plus complexes.

Si plusieurs approches ont été utilisées pour tenter de rendre compte de la confusion (p. ex., l'appariement et l'ajustement), les résultats de toutes les méthodes devraient être présentés et les différences discutées. Il est conseillé de présenter les résultats descriptifs montrant la distribution des covariables (nombres et pourcentages) dans les groupes exposés avant l'appariement selon le score de propension, ainsi que la distribution après l'appariement, le cas échéant. Les auteurs devraient indiquer explicitement si une analyse a été pré-spécifiée ou post-hoc. Il est également conseillé aux chercheurs de rapporter en détail les résultats des analyses utilisées pour explorer et traiter les données manquantes, qui sont fréquemment rencontrées dans les études pharmacoépidémiologiques basées sur des données collectées en routine.

Discussion (limites)

Item RECORD-PE 19.1.a

Décrire dans quelle mesure la ou les bases de données choisies capturent de manière adéquate l'exposition au médicament d'intérêt.

Explication

Les auteurs devraient indiquer si l'exposition au médicament en question peut être déterminée par une autre source, si elle n'est pas entièrement consignée dans la base de données utilisée pour l'étude. Certaines des explications décrites dans l'item RECORD-PE 8.a sont également pertinentes ici. Une autre question est de savoir si une exposition à un médicament d'intérêt aurait pu être obtenue en vente libre et si cette source d'utilisation est saisie par la source de données⁷³. Si ce n'est pas le cas, les auteurs voudront peut-être discuter de l'étendue probable de la classification erronée. Un problème similaire est que, si les patients ont un long séjour à l'hôpital, et la base de données ne prend pas en compte la dispensation de traitements médicamenteux à l'hôpital, une classification erronée peut également se produire^{68,74}. De même, les auteurs devraient discuter de la probabilité que la base de données contienne des informations sur le diagnostic, les symptômes et la gestion, ainsi que des implications pour les résultats de l'étude.

Exemples de la capture adéquate de l'exposition à un médicament dans la base de données

Weinstein et collaborateurs⁷⁵ rapportent :

This analysis was restricted to prescription use of paracetamol and ibuprofen, and it is unknown whether these results would generalize to non-prescription exposures. There are several reasons for a GP [general practitioner] to prescribe these medications in the CPRD [Clinical Practice Research Datalink], including record keeping and giving the patient access to the medication at a lower cost because the patient qualifies for free filling of prescriptions. In addition, those using these medications chronically may need larger quantities than typically available over the counter. Thus, it is likely that, by relying on prescriptions, we skewed our study population toward elderly subjects with chronic conditions who may also be at the low end of the economic spectrum.

Suisa⁶⁸ rapporte :

In our illustration, the naive approach that does not account for the immeasurable hospitalized time during the 30-day period prior to the index date estimated a significant 40 percent reduction in mortality associated with a prescription of inhaled corticosteroids during this period. However, there were 806 cases (deaths) that had been hospitalized during this same 30-day period and that were considered unexposed by this analysis since they did not receive a prescription. These cases had spent 16.2 out of the 30 days in the hospital, time during which they could not receive outpatient prescriptions, compared with 8.8 days for the corresponding 253 such controls. In fact, 190 of these 806 cases (24 percent) had spent the entire 30-day period in the hospital, compared with seven of the 253 controls (3 percent), and could not possibly have received any prescription at all.

Discussion (interprétation)

Item RECORD-PE 20.a

Discuter des possibilités de confusion par indication, contre-indication, gravité de la maladie ou biais de sélection (adhérent

sain ou bloqueur malade [« sick stopper »]) comme explications alternatives des résultats de l'étude, le cas échéant.

Explication

Comme indiqué dans la section des méthodes, la confusion par indication est un problème majeur dans l'interprétation des résultats des études pharmacoépidémiologiques, au-delà des études utilisant des données collectées en routine en général. Particulièrement dans le cas des données d'assurance ou de facturation (telles que des données administratives de santé), l'identification des participants à l'étude, l'exposition aux médicaments, les facteurs confondants et les résultats sont basés sur des données codées. Peu ou pas d'informations sont généralement disponibles pour décrire l'indication du traitement médicamenteux, les préférences personnelles et les valeurs du patient et du prescripteur, les éventuelles contre-indications d'utilisation ou la gravité de la maladie, facteurs qui pourraient confondre le lien qui existe entre le médicament et le résultat souhaité. Même dans les données cliniques (telles que les données des dossiers médicaux électroniques), l'indication ou la contre-indication de médicaments peut ne pas être enregistrée ou peut être contenue dans des champs de texte libre et inaccessible aux investigateurs utilisant ces données pour la recherche pharmacoépidémiologique. Des variables de confusion importantes pourraient donc ne pas être disponibles pour les chercheurs ou les lecteurs du rapport de recherche. Par conséquent, les auteurs devraient signaler, dans la mesure de leurs possibilités, ces confusions potentielles dans les données de santé collectées en routine et la manière dont elles ont été gérées.

Nous recommandons l'inclusion d'un énoncé clair dans la conclusion (ou autre section de la discussion) pour indiquer si les résultats pourraient être expliqués par la confusion par indication. Une telle déclaration contribuerait à réduire les prises de décision erronées et à accroître la fiabilité de la preuve et son interprétation. Cette déclaration pourrait faire état de toute analyse post-hoc destinée à évaluer la consistance du résultat et des explications alternatives, par exemple, pour évaluer si les patients de différents groupes d'exposition étaient susceptibles d'avoir été prescrits les médicaments pour des conditions similaires. Si le transfert d'une personne vers une autre pratique ou base de données d'assurances ne peut pas être suivi, les auteurs devraient indiquer clairement si le temps de présence de cette personne est unique (c.-à-d., pris en compte à compter de la nouvelle date d'enregistrement) et discuter de l'effet des expositions ou événements passés manquants sur les résultats de l'étude. Un histogramme des personnes qui partent pour des raisons autres que le décès par année d'âge pourrait également être utile, ainsi que la répartition par âge des personnes entrant dans la population.

En outre, conformément à l'item RECORD-PE 12.1.b, les auteurs devraient inclure une prise en compte explicite des résultats d'approches différentes quand ils ont utilisé plusieurs plans, caractéristiques de plan ou approches analytiques. Ces informations sont particulièrement pertinentes si de tels efforts donnent des résultats incohérents et qu'il est donc nécessaire de fournir des conseils pour l'interprétation de ces résultats.

Exemples d'explication alternative des résultats

Sujan et collaborateurs³⁴ rapportent :

The findings from the present study should be considered in light of several limitations. First, and most important, observational designs such as these cannot fully rule out all sources of confounding. In particular, like other register-based approaches ... this study could not comprehensively assess maternal depression or its severity ... nor could it compare different antidepressant treatment regimens. Thus, associations could have been influenced by confounding by antidepressant indication. In order to address this limitation, the study used multiple designs, each of which could help rule out some but not all sources of confounding, to provide complementary evidence. For example, sibling comparisons ruled out all stable confounders (e.g., chronic maternal depression), but that design may not have been able to account for confounding from maternal depression that varied across pregnancies. ... Thus, the within-family associations with preterm birth may plausibly be driven by unmeasured time-varying maternal depression rather than by antidepressant use.

Filion et collaborateurs⁷⁶ rapportent :

Our study was designed to examine the impact of drug formulary restrictions on the validity of pharmacoepidemiologic studies using the example of fluticasone/salmeterol combination therapy. We found that the implementation of these restrictions had a profound effect on drug utilization, with the policy resulting in an important decrease in the rates of prescription and of new use of fluticasone/salmeterol. These prescription changes resulted in channeling and confounding by indication, with new users of fluticasone/salmeterol having a significantly higher crude rate of hospitalization for respiratory causes during the restricted period (crude HR [hazard ratio] = 1.41, 95% CI [confidence interval] = 1.32, 1.51) due to the presence of more severe underlying respiratory disease. Adjustment for potential confounders attenuated and reversed the association, with new users during the restricted period having a significantly lower rate of hospitalization for respiratory causes compared with those during the liberal period (fully adjusted HR = 0.78, 95% CI = 0.73, 0.83). These results suggest that drug formulary restrictions can result in substantial and unexpected confounding by indication that threatens the validity of study results. These results also suggest that adjusting for patient demographic and clinical characteristics is insufficient to account for channeling due to formulary restrictions. Consequently, such restrictions must be considered in the design and analysis of pharmacoepidemiologic studies.

Schneeweiss et collaborateurs⁷⁷ rapportent :

Aprotinin rather than aminocaproic acid was used in sicker patients, and the modest reduction in the relative mortality estimates after the control of confounding by covariates is consistent with the hypothesis of confounding on the basis of indication. ... Multivariate analyses resulted in weaker associations between aprotinin and death than those reported in unadjusted analyses (unadjusted relative risk, 1.83; adjusted relative risk, 1.64). Matching according to propensity score permitted us to control for an additional 10 covariates in a highly selected cohort, which further reduced the relative-risk estimate. ... Our analyses were adjusted for some, but not all, covariates typically included in risk-prediction scores for patients undergoing CABG [coronary artery bypass grafting]. ... However, we adjusted for many covariates not typically included, and controlling for proxies of confounders results in control of the confounders themselves if the proxies capture the relations with the true confounding variable, exposure, and outcomes. Our joint adjustment for 41 characteristics before CABG was performed resulted in the prediction of in-hospital death that is as good as that from widely accepted clinical risk-prediction models for patients undergoing CABG. ... Prediction was almost identical for patients receiving aprotinin and for those receiving aminocaproic acid.

Discussion

Le rapport complet et précis de la recherche est une exigence éthique entérinée par les principales déclarations et recommandations internationales^{78,79}. Les lignes directrices RECORD-PE ont été élaborées pour répondre à un besoin identifié et sont conçues pour améliorer la communication des études pharmacoépidémiologiques réalisées à partir de données collectées en routine. Elles sont une extension des déclarations STROBE et RECORD et devraient être utilisées en conjonction avec les directives existantes^{1,18,80}. La déclaration RECORD-PE représente une norme minimale en matière de rapport et complète un ensemble récent d'éléments méthodologiques et de communication compréhensifs créés dans le but de faire la recherche pharmacoépidémiologique plus reproductible²². Une meilleure communication est une condition préalable à la réplication, mais la réplication nécessite beaucoup plus de détails. Cependant, la déclaration RECORD-PE guide également les auteurs sur la transparence des rapports et aide les lecteurs à comprendre les points forts et les limites potentielles du travail. Par conséquent, cette déclaration représente une norme minimale pour la communication des études pharmacoépidémiologiques réalisées à l'aide de données de santé collectées en routine.

Limites

Nous avons largement consulté les responsables de la rédaction de ces directives, notamment des experts internationaux en pharmacoépidémiologie, en journalologie, des rédacteurs en chef et des décideurs. Malgré une large consultation, nous avons peut-être oublié certains points essentiels. En outre, les membres de notre comité de travail sur l'élaboration de lignes directrices venaient principalement d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord.

La pharmacoépidémiologie est un domaine en évolution rapide, caractérisée par de nouveaux développements méthodologiques fréquents, reflétant la croissance des mégadonnées, la mise au point de systèmes de données intégrés ou distribués et les approches novatrices mises au point pour réduire les biais associés à l'utilisation de données non randomisées pour évaluer les effets des médicaments. La multiplication des approches collaboratives au-delà des limites géographiques et des sources de données traditionnelles ouvre la voie à de nouvelles découvertes au bénéfice du patient en pharmacovigilance et en pharmacoépidémiologie afin de résoudre des problèmes tels que la taille insuffisante des échantillons pour détecter des signaux de sécurité moins fréquents. Nous avons brièvement décrit quelques développements récents dans cet article, par exemple l'utilisation de modèles de données communs. Nous reconnaissons que ces directives devront être mises à jour pour englober les nouveaux développements.

Les lignes directrices RECORD-PE sont une extension des lignes directrices STROBE pour la recherche non interventionnelle. Ces lignes directrices sont donc principalement axées sur la recherche non interventionnelle en pharmacoépidémiologie. Il existe de nombreuses discussions dans la littérature sur la question de savoir si le terme « observationnel » devrait être utilisé par

opposition au terme « non interventionnel », car toutes les études impliquent une observation. Pour la déclaration RECORD-PE, nous avons continué à utiliser le terme observationnel dans le titre, car elle est une extension de la déclaration RECORD, qui est elle-même une extension du guide STROBE^{1,18}. Nous avons brièvement mentionné l'utilisation d'essais pragmatiques basés sur des données de santé collectées en routine dans les directives RECORD-PE ; cependant, l'utilisation croissante d'essais contrôlés randomisés pragmatiques (et en particulier le développement d'essais basés sur des registres dans des cohortes^{81,82}) nécessitera probablement une extension des recommandations actuellement disponibles avec la déclaration RECORD et CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) comme documents d'orientation.

Conclusion

La déclaration RECORD-PE vise à étendre les lignes directrices existantes des déclarations STROBE et RECORD en fournissant des directives pour la communication d'études pharmacoépidémiologiques réalisées à partir de données collectées en routine. Son objectif est de permettre aux lecteurs de comprendre ce qui était prévu, ce qui a été fait et ce qui a été trouvé dans la recherche. Ces informations sont essentielles pour que les utilisateurs de la recherche puissent interpréter de manière optimale les résultats, notamment leurs points forts et leurs limites. La communication médiocre de la recherche entrave l'utilisation des résultats de la recherche et constitue une composante importante des déchets de la recherche⁸³. Nous prévoyons qu'avec l'utilisation croissante des lignes directrices RECORD-PE par les chercheurs, ainsi que l'approbation et la conformité des rédacteurs en chef de journaux, la communication des recherches pharmacoépidémiologiques réalisées à partir de données de santé collectées en routine va s'améliorer. L'amélioration de la transparence et de la précision profitera au milieu de la recherche et améliorera en bout de ligne les soins aux patients.

Références

- Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al.; comité de travail RECORD. La déclaration RECORD (Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely Collected Health Data) : directives pour la communication des études réalisées à partir de données de santé collectées en routine. *CMAJ* 2019;191:E216-30.
- Spasoff R. *Epidemiologic methods for health policy*. Londres : Oxford University Press; 1999.
- Mor A, Petersen I, Sørensen HT, et al. Metformin and other glucose-lowering drug initiation and rates of community-based antibiotic use and hospital-treated infections in patients with type 2 diabetes: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e011523.
- Nørgaard M, Johnsen SP. How can the research potential of the clinical quality databases be maximized? The Danish experience. *J Intern Med* 2016;279:132-40.
- Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Current use of routinely collected health data to complement randomized controlled trials: a meta-epidemiological survey. *CMAJ Open* 2016;4:E132-40.
- Moher D, Glasziou P, Chalmers I, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research: Who's listening? *Lancet* 2016;387:1573-86.
- Canada's strategy for patient-oriented research: improving health outcomes through evidence-informed care. Ottawa: Canadian Institutes of Health Research; 2011.
- Hoffman S, Podgurski A. The use and misuse of biomedical data: Is bigger really better? *Am J Law Med* 2013;39:497-538.
- Cohen IG, Amarasingham R, Shah A, et al. The legal and ethical concerns that arise from using complex predictive analytics in health care. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:1139-47.
- Benchimol EI, Manuel DG, To T, et al. Development and use of reporting guidelines for assessing the quality of validation studies of health administrative data. *J Clin Epidemiol* 2011;64:821-9.
- Hemkens LG, Benchimol EI, Langan SM, et al. The reporting of studies using routinely collected health data was often insufficient. *J Clin Epidemiol* 2016;79:104-11.
- Wang SV, Verpillat P, Rassen JA, et al. Transparency and reproducibility of observational cohort studies using large healthcare databases. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:325-32.
- Altman DG, Simera I, Hoey J, et al. EQUATOR: reporting guidelines for health research. *Lancet* 2008;371:1149-50.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
- Plint AC, Moher D, Morrison A, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust* 2006;185:263-7.
- Library for health research reporting. Oxford (R.-U.): Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network, University of Oxford; 2015. Accessible ici : www.equator-network.org/library/ (consulté le 7 mars 2015).
- Nicholls SG, Quach P, von Elm E, et al. The Reporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) Statement: methods for arriving at consensus and developing reporting guidelines. *PLoS One* 2015;10:e0125620.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology* 2007;18:800-4.
- Strom BL, éditeur. What is pharmacoepidemiology? Dans : *Pharmacoepidemiology*. Chichester (R.-U.) : John Wiley and Sons; 2000:3-16.
- Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, et al.; GRACE Initiative. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care* 2010;16:467-71.
- ENCEPP guide on methodological standards in pharmacoepidemiology. Londres: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance; 2011. Accessible ici : www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml (consulté le 1 mai 2019).
- Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, et al.; joint ISPE-ISPOR Special Task Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making. Reporting to improve reproducibility and facilitate validity assessment for healthcare database studies V1.0. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:1018-32.
- Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016;183:758-64.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4:e297.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176:1662-71.
- Kinlaw AC, Stürmer T, Lund JL, et al. Trends in antibiotic use by birth season and birth year. *Pediatrics* 2017;140:e20170441.
- Nyeland ME, Laursen MV, Callréus T. Evaluating the effectiveness of risk minimisation measures: the application of a conceptual framework to Danish real-world dabigatran data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:607-14.
- Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, et al. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Data-link. *BMJ* 2013;346:f1936.

30. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1154-64.
31. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105-11.
32. Shin JY, Eberg M, Ernst P, et al. Statin potency and the risk of hospitalization for community-acquired pneumonia. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1319-27.
33. Huerta C, Abbing-Karagapian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25(Suppl 1):56-65.
34. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, et al. Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA* 2017;317:1553-62.
35. Ehrenstein V, Hernandez RK, Ulrichsen SP, et al. Rosiglitazone use and post-discontinuation glycaemic control in two European countries, 2000–2010. *BMJ Open* 2013;3:e003424.
36. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.
37. Pye SR, Sheppard T, Joseph RM, et al. Assumptions made when preparing drug exposure data for analysis have an impact on results: an unreported step in pharmacoepidemiology studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:781-8.
38. Vandenbroucke J, Pearce N. Point: incident exposures, prevalent exposures, and causal inference: Does limiting studies to persons who are followed from first exposure onward damage epidemiology? *Am J Epidemiol* 2015;182:826-33.
39. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376:2245-54.
40. Larivée N, Suissa S, Coulombe J, et al. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous thromboembolism: an assessment of risk in first-time users and restarters. *Drug Saf* 2017;40:583-96.
41. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1596-602.
42. Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of “protopathic bias” in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8.
43. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al.; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
44. Pottegård A, Friis S, Stürmer T, et al. Considerations for pharmacoepidemiological studies of drug-cancer associations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122:451-9.
45. Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Stat Med* 2012;31:1014-30.
46. Moride Y, Abenham L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research [erratum publié dans *J Clin Epidemiol* 2004;57:111]. *J Clin Epidemiol* 1994;47:731-7.
47. Guess HA. Behavior of the exposure odds ratio in a case-control study when the hazard function is not constant over time. *J Clin Epidemiol* 1989;42:1179-84.
48. Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1089-98.
49. Miettinen OS. The need for randomization in the study of intended effects. *Stat Med* 1983;2:267-71.
50. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al.; CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145-54.
51. Xue F, Ma H, Stehman-Breen C, et al.; Denosumab Global Safety Assessment Team. Design and methods of a postmarketing pharmacoepidemiology study assessing long-term safety of Prolia (denosumab) for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1107-14.
52. Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016;352:h6926.
53. Khan NA, Yun L, Humphries K, et al. Antihypertensive drug use and adherence after stroke: Are there sex differences? *Stroke* 2010;41:1445-9.
54. Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol* 2016;45:1866-86.
55. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilisation databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-37.
56. Williamson EJ, Forbes A. Introduction to propensity scores. *Respirology* 2014;19:625-35.
57. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28:3083-107.
58. Stürmer T, Schneeweiss S, Brookhart MA, et al. Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal antiinflammatory drugs and short-term mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2005;161:891-8.
59. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, et al. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512-22.
60. Swanson SA, Hernán MA. Commentary: how to report instrumental variable analyses (suggestions welcome). *Epidemiology* 2013;24:370-4.
61. Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155:1045-53.
62. Støvring H, Pottegård A, Hallas J. Refining estimates of prescription durations by using observed covariates in pharmacoepidemiological databases: an application of the reverse waiting time distribution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:900-8.
63. Gault N, Castañeda-Sanabria J, De Rycke Y, et al. Self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:25.
64. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354:i4515.
65. Whitaker H. The self controlled case series method. *BMJ* 2008;337:a1069.
66. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, et al. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768-97.
67. Cadarette SM, Tadrous M, Delaney JAC, et al. Control yourself: guidance for the application and reporting of self-controlled study designs in pharmacoepidemiology [résumé]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(Suppl 2):3.
68. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol* 2008;168:329-35.
69. Wilson K, Hawken S, Kwong JC, et al. Adverse events following 12 and 18 month vaccinations: a population-based, self-controlled case series analysis. *PLoS One* 2011;6:e27897.
70. Reisinger SJ, Ryan PB, O'Hara DJ, et al. Development and evaluation of a common data model enabling active drug safety surveillance using disparate healthcare databases. *J Am Med Inform Assoc* 2010;17:652-62.
71. But A, De Bruin ML, Bazelier MT, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia* 2017;60:1691-703.
72. Kaye JA, Castellsague J, Bui CL, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study. *Pharmacotherapy* 2014;34:336-49.
73. Schmidt M, Hallas J, Friis S. Potential of prescription registries to capture individual-level use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark: trends in utilisation 1999–2012. *Clin Epidemiol* 2014;6:155-68.
74. Suissa S. Co-morbidity in COPD: the effects of cardiovascular drug therapies. *Respiration* 2010;80:3-7.

75. Weinstein RB, Ryan P, Berlin JA, et al. Channeling in the use of nonprescription paracetamol and ibuprofen in an electronic medical records database: evidence and implications. *Drug Saf* 2017;40:1279-92.
76. Filion KB, Eberg M, Ernst P. Confounding by drug formulary restriction in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:278-86.
77. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, et al. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med* 2008;358:771-83.
78. Nicholls SG, Langan SM, Benchimol EI. Reporting and transparency in big data: the nexus of ethics and methodology. Dans: Mittelstadt BD, Floridi L, éditeurs. *The ethics of biomedical big data*. Cham (Suisse): Springer International Publishing; 2016:339-65.
79. Nicholls SG, Langan SM, Benchimol EI, et al. Reporting transparency: making the ethical mandate explicit. *BMC Med* 2016;14:44.
80. Etmann M. Reporting guidelines for pharmacoepidemiological studies are urgently needed. *BMJ* 2014;349:g5511.
81. Mathes T, Buehn S, Prengel P, et al. Registry-based randomized controlled trials merged the strength of randomized controlled trials and observational studies and give rise to more pragmatic trials. *J Clin Epidemiol* 2018;93:120-7.
82. Mc Cord KA, Al-Shahi Salman R, Treweek S, et al. Routinely collected data for randomized trials: promises, barriers, and implications. *Trials* 2018;19:29.
83. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014;383:267-76.

Editor's note: The original English-language version of this article is available at *BMJ* 2018;363:k3532.

Intérêts concurrents: Sinéad Langan déclare des subventions de la International Society for Pharmacoepidemiology and de la Wellcome Trust pendant que ce travail soit mené. Vera Ehrenstein est une employée de l'université d'Aarhus et déclare que le Département d'épidémiologie clinique de l'université d'Aarhus prend partie à des études financées par des subventions de recherche accordées à l'université par diverses firmes pharmaceutiques et de la European Medicines Agency. William Dixon déclare une subvention de Versus Arthritis, ainsi que des vacances de Google en dehors du travail soumis. Katie Harron déclare une subvention de la Wellcome Trust pendant que ce travail soit mené. Sebastian Schneeweiss déclare des subventions de Boehringer Ingelheim, Vertex Pharmaceuticals et Bayer, ainsi que des vacances des World Health Information Science Consultants (WHISCON) et de Aetion en dehors du travail soumis. Liam Smeeth déclare des subventions de la Wellcome Trust, du Medical Research Council, du National Institute for Health Research, de GlaxoSmithKline, de la British Heart Foundation et du Diabetes UK en dehors du travail soumis. Il siège au conseil d'administration de la British Heart Foundation. Miriam Sturkenboom déclare des subventions de Novartis, de GlaxoSmithKline et des Laboratoires Servier en dehors du travail soumis. Shirley Wang déclare des subventions de la Laura and John Arnold Foundation, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson et Novartis, ainsi que des vacances de Aetion en dehors du travail soumis. Les autres auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

La version originale de cet article a été évaluée par des pairs chez *BMJ*.

Affiliations: Faculty of Epidemiology and Population Health (Langan, Wing, Smeeth), London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni; Département d'épidémiologie clinique (Schmidt, Ehrenstein, Petersen, Sørensen), université d'Aarhus, Aarhus, Danemark; Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa (Nicholls, Moher); École d'épidémiologie et de santé publique (Nicholls), Université d'Ottawa, Ottawa, Ont.; Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail (Filion), Université McGill; Centre d'épidémiologie clinique (Filion), Institut Lady Davis, Hôpital général juif, Montréal, Qué.; Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology (Klungel), Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, université d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas; Department of Primary Care and Population Health (Petersen), University College London, Londres, Royaume-Uni; Arthritis Research UK Centre for Epidemiology (Dixon), Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, School of Biological Sciences, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni; ICES (Guttmann, Benchimol); Department of Paediatrics (Guttmann), The Hospital for

Sick Children, université de Toronto, Toronto, Ont.; Population, Policy and Practice Programme (Harron), Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, Londres, Royaume-Uni; Basel Institute for Clinical Epidemiology and Biostatistics (Hemkens), Department of Clinical Research, University Hospital of Basel, université de Basel, Basel, Suisse; Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics (Schneeweiss, Wang), Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Mass.; Julius Global Health (Sturkenboom), University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-Bas; Cochrane Suisse (von Elm), Institut de médecine sociale et préventive, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse; Département de pédiatrie et École d'épidémiologie et de santé publique (Benchimol), Université d'Ottawa; Institut de recherche du Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (Benchimol), Ottawa, Ont.

Contributeurs: Sinéad Langan et Eric Benchimol ont conçu ce travail et effectué l'analyse statistique. Chaque auteur a acquis des données, analysé et interprété les données, rédigé le manuscrit et révisé celui-ci de manière critique pour y intégrer un contenu intellectuel important, approuvé la version finale à être publiée et consenté à être responsable de tout aspect du travail.

Financement: Ce travail a été financé par la International Society for Pharmacoepidemiology. Sinéad Langan est soutenue par une bourse Wellcome Senior Clinical en sciences (205039/Z/16/Z). Eric Benchimol est soutenu par une bourse de nouveau chercheur des Instituts de recherche en santé du Canada, de l'Association canadienne de gastroentérologie et de Crohn et Colite Canada; il bénéficie également du soutien du programme d'amélioration de carrière du Programme canadien de cliniciens-chercheurs en santé de l'enfant. Kristian Filion bénéficie d'un soutien salarial du Fonds de recherche du Québec – Santé. Henrik Sørensen est soutenu par le Program for Clinical Research Infrastructure.

Remerciements: Les auteurs tiennent à souligner le financement de la International Society for Pharmacoepidemiology ainsi que les commentaires reçus de ses membres.

Traduction: Cet article a été publié antérieurement en anglais (Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ* 2018;363:k3532). Il a été traduit par Jean-Paul Salameh (Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa et École d'épidémiologie et de santé publique, Université d'Ottawa, Ottawa, Ont.) et Yara Boutros (École de traducteurs et d'interprètes de Beyrouth, Université Saint-Joseph de Beyrouth, Beyrouth, Liban). La traduction a été relue par Pauline Reynier (Institut Lady Davis, Montréal, Qué.).

Correspondance: Sinéad Langan, sinead.langan@lshmt.ac.uk