

Université de Montréal

**Évaluation de la performance du score de propension à
hautes dimensions dans le cadre d'études observationnelles
québécoises**

par

Jason Robert Guertin

Département des Sciences biomédicales

Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de doctorat
en Sciences biomédicales
option générale

Décembre 2014

© Jason Robert Guertin, 2014

Résumé

Les scores de propension (PS) sont fréquemment utilisés dans l'ajustement pour des facteurs confondants liés au biais d'indication. Cependant, ils sont limités par le fait qu'ils permettent uniquement l'ajustement pour des facteurs confondants connus et mesurés. Les scores de propension à hautes dimensions (hdPS), une variante des PS, utilisent un algorithme standardisé afin de sélectionner les covariables pour lesquelles ils vont ajuster. L'utilisation de cet algorithme pourrait permettre l'ajustement de tous les types de facteurs confondants. Cette thèse a pour but d'évaluer la performance de l'hdPS vis-à-vis le biais d'indication dans le contexte d'une étude observationnelle examinant l'effet diabétogénique potentiel des statines. Dans un premier temps, nous avons examiné si l'exposition aux statines était associée au risque de diabète. Les résultats de ce premier article suggèrent que l'exposition aux statines est associée avec une augmentation du risque de diabète et que cette relation est dose-dépendante et réversible dans le temps. Suite à l'identification de cette association, nous avons examiné dans un deuxième article si l'hdPS permettait un meilleur ajustement pour le biais d'indication que le PS; cette évaluation fut entreprise grâce à deux approches: 1) en fonction des mesures d'association ajustées et 2) en fonction de la capacité du PS et de l'hdPS à sélectionner des sous-cohortes appariées de patients présentant des caractéristiques similaires vis-à-vis 19 caractéristiques lorsqu'ils sont utilisés comme critère d'appariement. Selon les résultats présentés dans le cadre du deuxième article, nous avons démontré que l'évaluation de la performance en fonction de la première approche était non concluante, mais que l'évaluation en fonction de la deuxième approche favorisait l'hdPS dans son ajustement pour le biais d'indication. Le dernier article de cette thèse a cherché à examiner la performance de l'hdPS lorsque des facteurs confondants connus et mesurés sont masqués à l'algorithme de sélection. Les résultats de ce dernier article indiquent que l'hdPS pourrait, au moins partiellement, ajuster pour des facteurs confondants masqués et qu'il pourrait donc potentiellement ajuster pour des facteurs confondants non mesurés. Ensemble ces résultats indiquent que l'hdPS serait supérieur au PS dans l'ajustement pour le biais d'indication et supportent son utilisation lors de futures études observationnelles basées sur des données médico-administratives.

Mots-clés : Score de propension, Score de propension à hautes dimensions, Biais d'indication, Statines, Diabète

Abstract

Propensity scores (PS) are frequently used to adjust for confounders leading to indication bias. However, PS are limited by the fact that they can only adjust for measured and known confounders. High-dimensional propensity scores (hdPS), a specific type of PS, select which variables they adjust for by means of a standardized selection algorithm. Thanks to the use of this selection algorithm, hdPS could potentially adjust for all type of confounders. This thesis aims to evaluate the hdPS's performance in the adjustment for indication bias in the context of an observational study focussing on the potential diabetogenic effect of statins. The first article's aim was to identify if the exposure to statins was associated with the risk of diabetes. Results of this article suggest that exposure to statins is associated with an increase in the risk of diabetes and that this association is dose-dependent and reversible in nature. After having identified this association, we examined if the hdPS outperforms the PS in the adjustment for indication bias. Both methods' performance were compared by means of the obtained adjusted measures of associations and by means of the standardized differences regarding 19 characteristics following the creation of two matched sub-cohorts (each matched on either patients' PS or patients' hdPS). Results of this second article identify that the performance of either method could not be differentiated by means of the first approach but that, based on the second approach, the hdPS outperforms the PS in its adjustment for indication bias. The last article aimed to evaluate if the hdPS could adjust for known confounders which were hidden to the selection algorithm. Results of this third article suggest that the hdPS method can adjust for at least some hidden confounders and that it could potentially adjust for some unmeasured confounders. As a whole, this thesis suggests that the hdPS method could be superior to the PS method in its ability to adjust for indication bias and supports its use in future observational studies using medico-administrative databases.

Keywords : Propensity scores, High-dimensional propensity scores, Indication bias, Statins, Diabetes

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xiii
Chapitre 1. Introduction.....	1
Chapitre 2. Les facteurs confondants.....	5
2.1 Description des types de facteurs confondants.....	5
2.2 Méthodes permettant le contrôle d'un facteur confondant.....	8
2.2.1 Méthodes traditionnelles permettant l'ajustement d'un facteur confondant.....	9
2.2.2 Les méthodes permettant l'ajustement pour un facteur confondant grâce à l'obtention d'information additionnelle.....	13
2.2.3 Les analyses de sensibilité.....	15
2.2.4 Les variables instrumentales.....	16
2.2.5 Le score de risque de maladie.....	17
2.2.6 Le biais d'indication.....	18
Chapitre 3. L'association entre l'exposition aux statines et le diabète.....	42
3.1 Études entreprises lorsque le paradigme général présumait que les statines pouvaient réduire le risque de diabète.....	43
3.2 Études entreprises lorsque le paradigme général assumait que les statines pouvaient augmenter le risque de diabète.....	48
3.3. Évaluation des mesures d'expositions examinées dans le cadre des études observationnelles basées sur des données médico-administratives.....	62
Chapitre 4. Objectifs de la thèse.....	72
4.1 Objectif primaire de la thèse.....	72
4.2.1 Objectifs de l'Article I.....	72

4.2.2 Objectifs de l'Article II.....	72
4.2.3 Objectif de l'Article III.....	73
Chapitre 5. Méthodologie.....	74
5.1 Approche méthodologique de l'Article I.....	74
5.1.1 Population cible de l'étude.....	74
5.1.2 Description des données reçues de la RAMQ.....	74
5.1.2 Définition de la cohorte utilisée pour l'Article I.....	76
5.1.3 Période de suivi des patients.....	78
5.1.4 Devis de l'étude.....	79
5.1.5 Identification des cas incidents de diabète.....	80
5.1.6 Identification des témoins.....	80
5.1.7 Identification des mesures d'exposition.....	81
5.1.8 Analyses statistiques.....	86
5.2 Approche méthodologique de l'Article II.....	96
5.2.1 Identification du score de propension des patients admissibles à l'étude.....	96
5.2.2 Identification du score de propension à hautes dimensions des patients admissibles à l'étude.....	99
5.2.3 Identification des deux sous-cohortes appariées.....	101
5.2.4 Évaluation de la performance du score de propension à haute dimension versus la performance du score de propension.....	102
5.3 Approche méthodologique de l'Article III.....	105
5.3.1 Identification d'un facteur confondant non mesuré.....	105
5.3.2 Identification de la sous-cohorte de patients appariés grâce au score de propension à hautes dimensions avec information masquée.....	108
5.3.3 Évaluation de la performance du score de propension à hautes dimensions vis-à-vis les facteurs confondants masqués.....	108
5.4 Implication dans la réalisation des trois articles de cette thèse.....	108
Chapitre 6. Article I: Use of continuous exposure variables when examining dose-dependent pharmacological effects – Application to the association between exposure to higher statin doses and the incidence of diabetes.....	110

Chapitre 7. Article II : Head to head comparison of the standard propensity score and the high-dimensional propensity score matching methods	141
Chapitre 8. Article III : Performance of the high-dimensional propensity score in adjusting for unmeasured confounders	174
Chapitre 9. Discussion	205
9.1 Retour sur l'Article I.....	205
9.2 Retour sur les Articles II et III	208
9.3 Réflexion vis-à-vis les forces et faiblesses du score de propension à hautes dimensions	212
Conclusion	215
Bibliographie.....	218

Liste des tableaux

Tableau 1. L'ajustement de facteurs confondants dans le cadre d'une étude observationnelle	10
Tableau 2. Exemple hypothétique de la création des covariables de récurrence d'une covariable sélectionnée à l'étape 2	34
Tableau 3. Description des mesures d'exposition utilisées dans le cadre d'études observationnelles basées sur des données médico-administratives examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète.....	64
Tableau 4. Liste de facteurs confondants identifiés dans la littérature	88
Tableau 5. Comparaison des résultats des modèles de régression logistiques conditionnelles en fonction du critère d'appariement des témoins	207

Liste des figures

Figure 1. Graphique acyclique dirigé typique d'un facteur confondant	6
Figure 2. Graphique acyclique dirigé décrivant un proxi mesuré d'un facteur confondant non mesuré	7
Figure 3. Graphique acyclique dirigé décrivant une variable instrumentale	17
Figure 4. Représentation graphique du biais d'indication	19
Figure 5. Covariables pouvant être considérées lors de la sélection du modèle de régression permettant de calculer le score de propension des membres d'une cohorte	22
Figure 6. Distribution hypothétique des scores de propension selon le niveau d'exposition des patients	24
Figure 7. Schématisation des étapes 1 à 5 de l'algorithme de l'hdPS	31
Figure 8. Types de combinaisons de dispensations qu'un patient peut recevoir lors de son suivi.....	84
Figure 9. Hypothèses vis-à-vis le profil d'utilisation potentiel d'un patient chez qui une statine fut dispensée.....	85
Figure 10. Représentation graphique des deux mesures d'exposition continues en fonction des dispensations reçues par un patient.....	86
Figure 11. Comparaison de la capacité d'ajustement du score de propension et du score de propension à hautes dimensions des mesures d'association	210
Figure 12. Représentation graphique de la suite logique entre la prescription par le médecin du médicament et la prise de celui-ci par le patient.....	213
Figure 13. Exemple hypothétique d'un facteur confondant futur pouvant influencer le choix traitement	214

Liste des abréviations

ae80-DDD: Dose définie journalière équivalente à une dose journalière de 80 milligrammes d'atorvastatine

AIC : Critère d'information d'Aikake (traduction d'«*Aikake's information criterion* »)

ASCOTT-LLA : *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm*

Bias_m : Biais multiplicatif (« *multiplicative bias* » en anglais)

C.-à-d. : C'est-à-dire

cNODES : *Canadian Network for Observational Drug Effect Studies*

CORONA: *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*

DAG: Graphique acyclique dirigé (traduction libre de « *directed acyclical graph* »)

DDD : Dose définie journalière (traduction de « *defined daily dose* »)

DIE : *Diebus* (terme latin signifiant une fois par jour)

DRS : Score de risque de maladie (traduction libre de « *disease risk score* »)

ERC: Étude randomisée contrôlée

hdPS: Score de propension à hautes dimensions (traduction libre de « *high-dimensional propensity score* »)

HR : Rapport de taux d'incidence (« *hazard ratio* » en anglais)

IC : Intervalle de confiance

ICD-9 : Classification internationale des maladies 9^e version

ICD-10 : Classification internationale des maladies 10^e version

IM : Infarctus du myocarde

IPW : Pondération en fonction de la probabilité du traitement (traduction libre de « *inverse probability weighting* »)

ITT : Intention de traiter (« *intent to treat* » en anglais)

JUPITER : *Justification for the Use of Statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*

LDL: Lipoprotéine à basse densité (« *low density lipoprotein* » en anglais)

LIPID: *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*

MED-ECHO: Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière

mg: Milligramme

mmol/L : Millimole par litre

N/A : Non applicable

OBSTAT : Étude des facteurs qui influencent l'observance au traitement avec des statines

OR : Rapport de cotes (« *odds ratio* » en anglais)

P. : Page

P. ex. : Par exemple

PROSPER : *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*

PS: Score de propension

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

RR : Risque relatif (« *risk ratio* » en anglais)

SD : Écart-type

SDD: Différence absolue standardisée (« *absolute standardized differences* » en anglais)

TGJ : Taux de glucose dans le sang lorsqu'à jeun

WHI : *Women's Health Initiative*

WHO ATC : Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique de l'organisme mondiale de la santé (traduction de « *World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical classification system* »)

WOSCOPS : *West of Scotland Coronary Prevention Study*

À Gaston,

Remerciements

J'ai toujours trouvé qu'écrire les remerciements était plus un fardeau qu'un plaisir. Cela est probablement dû au fait que j'ai toujours l'impression qu'il m'est difficile de décrire en mot la reconnaissance que j'ai envers les gens. Dans cette optique, je serai bref, mais sachez que chacun de ces mots en résume des milliers et que je vous suis tous extrêmement reconnaissant.

Premièrement, j'aimerais remercier mes parents. Diane et Robert, je sais à quel point vous avez sacrifié beaucoup pour me permettre d'atteindre ce but et je vous en suis reconnaissant. Je vous aime.

Deuxièmement, merci à toute mon équipe. Au fil des années vous m'avez écouté parler de *propensity scores* au point d'en être probablement malade, mais à chaque fois vous m'avez amené de nouvelles pistes de réflexion ou des commentaires sur comment améliorer le rendu. Merci.

Troisièmement, j'aimerais remercier Carole. Parfois j'ai peur que tu puisses penser qu'on ne reconnaisse pas tout ce que tu fais pour nous, mais je te jure que ton soutien ces cinq dernières années ne sera jamais oublié. Merci pour les innombrables cafés, pour ces heures d'écoute lorsque je passais des passes plus difficiles. Merci énormément.

Quatrièmement, j'aimerais remercier Chrystelle, Fiorella et Geneviève d'avoir toutes les trois accepté de lire une des (très nombreuses) versions préliminaires de cette thèse. Chacune de vous avez grandement amélioré la fluidité du texte et indirectement peut-être même la fluidité des pensées derrière. Sachez qu'il me fera plaisir de faire de même pour vous, mais je suis certain que vos thèses seront encore meilleures que celle-ci.

Cinquièmement, j'aimerais remercier Drs Lyne Lalonde, Louis-Mathieu Stevens et Janusz Kaczorowski d'avoir accepté d'évaluer cette thèse. Je tiens à vous remercier de prendre le temps d'évaluer cette thèse compte tenu de vos horaires chargés.

Sixièmement, j'aimerais remercier Dr Elham Rahme d'avoir accepté de codiriger mon doctorat. Elham, j'ai parfois l'impression que le rôle du codirecteur est vu comme étant

secondaire et mineur, mais sache que je n'ai jamais pensé ça de ton implication dans mon doctorat. Tu m'as amené à croire que j'étais capable de franchir cette étape et plusieurs des prochaines qui vont suivre. Merci beaucoup.

Septièmement, j'aimerais remercier Dr Jacques LeLorier d'avoir été mon directeur de recherche, mon patron et mon mentor ces 6 dernières années. Dr LeLorier, j'avoue que je trouve bizarre que même ici je ne me permette pas de vous tutoyer ou de vous nommer par votre prénom, mais j'espère que cela démontre tout le respect que j'ai pour vous. Je me souviens encore de la première fois que nous nous sommes rencontrés. Ce jour-là vous avez pris une chance sur un jeune homme qui s'est avéré être capable de rendre jusqu'ici, mais j'étais probablement tellement gêné que peu de gens auraient pu le croire. Je vous en remercie et sachez que tous les conseils reçus depuis ce jour sont gravés dans ma mémoire à tout jamais.

Finalement, j'aimerais remercier Pascale. Merci. Merci d'avoir été là, de m'avoir enduré, de m'avoir supporté, merci. Si je suis rendu ici aujourd'hui c'est grandement grâce à toi et sache que je ne l'oublierai jamais.

Chapitre 1. Introduction

L'évaluation primaire de l'efficacité d'un médicament est généralement entreprise dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée (ERC). Les ERC sont identifiées comme étant l'étalon d'or en médecine, puisque les résultats d'ERC ne sont pas affectés par les biais de confusion car le choix de traitement est indépendant des caractéristiques des patients à l'étude.¹ Cependant, les ERC sont grandement limitées par le fait qu'elles nécessitent des investissements majeurs en temps et en argent et peuvent être restreintes par certaines contraintes éthiques ou méthodologiques (par exemple [p. ex.], perte au suivi, critères d'inclusion et d'exclusion limitant la validité externe de l'étude) Pour ces raisons, les ERC sont rarement entreprises pour évaluer le risque d'effets secondaires suite à l'exposition aux médicaments. Lorsqu'il est question d'examiner ce type d'association, il est possible et parfois avantageux d'entreprendre une étude observationnelle basée sur des données médico-administratives. À la différence des ERC, ces études sont moins coûteuses, plus rapides à exécuter (puisque les données sont déjà colligées) et entreprises sur de larges populations, ce qui leurs procurent une puissance statistique élevée¹. Cependant, les études observationnelles sont sujettes à de nombreux biais, particulièrement le biais d'indication qui représente un type de biais de confusion. Le contrôle pour le biais de confusion peut se faire au niveau de la conception de l'étude ou au niveau de l'analyse des résultats grâce à des méthodes statistiques. Cette thèse se concentre principalement sur une des méthodes statistiques pouvant être utilisé pour contrôler pour le biais de confusion soit le score de propension à hautes dimensions (traduction libre du terme « *high-dimensional propensity score* » [hdPS]) une variante du score de propension (PS) proposé par Rosenbaum et Rubin.^{2,3}

¹ Évidemment, ces avantages sont conditionnels aux politiques de remboursement des médicaments étudiés. Compte tenu que l'accès aux nouveaux médicaments peuvent être conditionnels à l'échec au traitement standard, une étude observationnelle étudiant ces médicaments pourrait ne pas bénéficier de ses avantages, dans certains cas, il se peut même qu'il ne soit pas possible d'entreprendre ce genre d'analyse.

Brièvement, le PS cherche à estimer la probabilité d'un individu de recevoir un traitement A au lieu d'un traitement B conditionnelle à une liste de caractéristiques observées et liées au choix de traitement.² Afin d'utiliser cette méthode, l'investigateur doit sélectionner des covariables qui, selon lui, peuvent influencer le choix du traitement que le patient recevra et qui sont des facteurs confondants de l'association entre l'exposition à A ou à B et l'événement d'intérêt de l'étude étiologique. Depuis la découverte du PS en 1983, plusieurs groupes ont cherché à évaluer sa performance dans l'ajustement du biais d'indication et à optimiser son utilisation.⁴⁻¹⁷ Au fil des années, cette méthode est devenue une des plus reconnues et utilisées dans le cadre d'études observationnelles (une description plus approfondie des PS se retrouve à la section 2.2.6.1).^{8, 12, 18} À la différence du PS, la méthode de l'hdPS sélectionne un nombre important (par défaut ce nombre est défini à 500) de facteurs confondants observés dans une banque de données médico-administratives grâce à un algorithme de sélection standardisé développé par Schneeweiss et collègues (une description plus approfondie des hdPS se retrouve à la section 2.2.6.2).³

Au moment d'entreprendre mon doctorat, la méthode de l'hdPS semblait être destinée à remplacer les PS dans l'ajustement du biais d'indication, et ce, même si relativement peu de chercheurs indépendants avaient évalué sa performance.¹⁹ Le fait qu'il soit très difficile, voire impossible, d'évaluer la performance de l'hdPS dans le cadre d'études de simulations mathématiques peut expliquer, du moins partiellement, pourquoi très peu l'ont fait. Généralement, ceux qui ont entrepris l'évaluation de la performance de l'hdPS l'ont fait en démontrant que les mesures d'association ajustées pour l'hdPS obtenues dans le cadre d'une étude observationnelle se rapprochaient davantage des mesures d'association obtenues lors d'ERC que celles qui étaient ajustées pour le PS.^{3, 18, 20, 21} Ce type de comparaison sous-entend que si nous pouvions adéquatement contrôler pour l'ensemble des facteurs confondants (liés au biais d'indication) dans une étude observationnelle, les résultats ajustés de celle-ci seraient équivalents aux résultats provenant de l'ERC.²² Cependant, cela n'est pas nécessairement vrai. Plusieurs contraintes des études observationnelles (p. ex., l'observance des patients aux traitements auxquels ils sont assignés peut être sous-optimale ou le fait que le médicament peut être utilisé chez des groupes différents de ceux inclus dans une ERC) peuvent limiter la comparaison entre les études observationnelles et les ERC.²³⁻²⁶ Évidemment, ce type de

comparaison serait approprié si nous pouvions savoir quelle était la vraie mesure d'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt dans le contexte de l'étude non-randomisée, mais, compte tenu de la nature observationnelle de ces études, cela n'est pas le cas. Au moment de commencer ce doctorat, je pensais, et pense toujours, que l'évaluation de la performance de l'hdPS devrait être limitée à son potentiel d'ajustement face au biais d'indication, c'est-à-dire (c.-à-d.) à quel point l'utilisation de l'hdPS élimine les différences entre les patients exposés et non-exposés au moment d'initier le traitement. Avec l'appui de mon directeur et de ma codirectrice, j'avais originalement prévu d'examiner la performance de l'hdPS selon ce critère dans le cadre de trois études méthodologiques; la première étude aurait évalué la performance de l'hdPS en comparaison à la performance du PS traditionnel, la deuxième étude aurait évalué la performance de l'hdPS relativement à un facteur confondant non mesuré et la troisième étude aurait évalué la pertinence des différentes sous-étapes de l'algorithme de l'hdPS dans le but de le simplifier. Étant donné que nous ne pouvions pas entreprendre ces évaluations dans le cadre d'études de simulations mathématiques, nous avons choisi d'entreprendre ces trois études dans le contexte du risque de diabète chez les patients exposés aux hautes versus aux basses doses de statines. Ce contexte médical semblait approprié, car le choix de traitement (c.-à-d., initier un patient sur une haute ou sur une basse dose de statine) est sujet au biais d'indication; les patients à haut risque de diabète peuvent être préférentiellement initiés sur une statine à haute dose.²⁷⁻²⁹ Le choix d'utiliser ce contexte médical était aussi motivé par le fait que notre groupe avait préalablement eu accès à une cohorte de patients nouvellement initiés sur une statine de la part de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) et que d'autres membres du groupe *Canadian Network for Observational Drug Effect Studies* (cNODES) s'apprêtaient à évaluer le risque de diabète chez les patients exposés aux différentes doses de statines.

Le 6 février 2014, nous avons terminé l'écriture du premier article (évaluation de la performance de l'hdPS en comparaison à la performance du PS) et l'avons soumis pour publication au journal *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Le 22 février 2014, nous avons reçu un refus de la part du journal indiquant que malgré l'intérêt des résultats, l'éditeur nous reprochait que cet article n'identifiait pas la relation entre l'exposition aux différentes doses de statines et le risque de diabète lorsque l'association est ajustée pour l'hdPS ou pour le

PS (soit la méthode traditionnellement utilisée pour examiner la performance de l'hdPS). Suite à ce refus, et malgré le fait que nous ne considérons pas que cette comparaison était appropriée, nous avons accepté d'ajouter cette comparaison à notre article (celui-ci étant identifié dans cette thèse comme étant l'Article II). Avant de pouvoir rajouter cette comparaison à l'Article II, il était nécessaire d'obtenir la mesure d'association non ajustée entre l'exposition aux différentes doses de statines et le risque de diabète. Ce résultat fut obtenu grâce à une étude étiologique indépendante de celle entreprise par le groupe cNODES (cette étude étiologique est identifiée dans cette thèse comme étant l'Article I). L'évaluation de la performance de l'hdPS en lien avec les facteurs confondants non mesurés, originalement le deuxième article de la première version de ma thèse, est dorénavant l'Article III de cette thèse. Malgré le fait que je crois que les différentes étapes de l'algorithme permettant d'estimer l'hdPS des patients méritent d'être évaluées, cette évaluation a dû être délaissée suite à l'ajout de l'étude étiologique.

Cette thèse sera donc entreprise dans un format « thèse par articles ». Selon ce format, en plus du présent chapitre et des trois articles préalablement identifiés, ma thèse comportera six autres chapitres. Le deuxième chapitre se concentrera sur le concept des facteurs confondants et présentera certaines approches et techniques pouvant être utilisées afin de contrôler pour les différents types de facteurs confondants. Le troisième chapitre présentera une revue de la littérature de la problématique entourant l'association potentielle entre l'exposition aux statines et le risque de diabète puis cherchera à mettre en contexte la pertinence de l'Article I malgré le nombre important d'ouvrages déjà consacrés à cette problématique. Le quatrième chapitre présentera les différents objectifs de cette thèse. Le cadre méthodologique des trois articles entrepris dans cette thèse sera décrit dans le cinquième chapitre qui sera suivi par les trois articles de ma thèse. Suite à la présentation de ces trois articles, une mise en commun des résultats des différents articles sera entreprise lors du neuvième chapitre. Finalement, le dernier chapitre sera consacré à ma conclusion sur la pertinence de l'utilisation de l'hdPS dans le cadre d'études observationnelles futures.

Chapitre 2. Les facteurs confondants

Ce chapitre se sépare en deux sous-sections. La première sous-section détaillera les différents types de facteurs confondants et la deuxième sous-section présentera certaines méthodes permettant l'ajustement de ceux-ci avec une emphase particulière sur les PS et les hdPS.

2.1 Description des types de facteurs confondants

Un facteur confondant est traditionnellement décrit comme étant un facteur associé indépendamment tant à l'exposition qu'à l'événement d'intérêt de l'étude étiologique^{II}.³¹ La figure 1 (page [p.] 6) présente le graphique acyclique dirigé (traduction libre de « *directed acyclical graph* » [DAG]) typique des facteurs confondants.

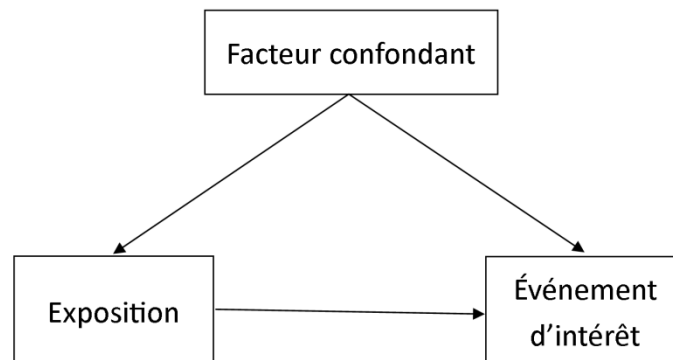
Il est généralement reconnu qu'il est nécessaire de contrôler pour les facteurs confondants présents afin d'obtenir la vraie mesure d'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt. Toutefois, un contrôle adéquat dépend du type de facteurs confondants, ceux-ci variant en fonction de deux critères : 1) si ceux-ci sont connus ou inconnus à l'investigateur et 2) si ceux-ci sont mesurés^{III} ou non dans la banque de données utilisée pour

^{II} Il est important de noter que l'impact d'un facteur confondant dépend de trois critères indépendants : 1) la prévalence du facteur confondant dans la population étudiée; 2) la force de l'association entre le facteur confondant et le facteur d'exposition; et 3) la force de l'association entre le facteur confondant et l'événement d'intérêt. Plus un facteur confondant est prévalent dans la population et que celui-ci est fortement associé avec l'exposition ainsi que l'événement d'intérêt, plus celui-ci biaisera les résultats.³⁰

^{III} Dans le but de simplifier la lecture de cette thèse, je n'adresse pas le fait que les bases de données médico-administratives contiennent des données sur le patient présentant un degré de précision limitée (p. ex., la présence d'un code diagnostic d'hypertension indique que le patient souffrirait d'hypertension mais ne permet pas d'identifier la tension artérielle moyenne diurne du patient) ou des proxis (p. ex., l'âge peut être un proxy de la fragilité du patient). La

entreprendre l'étude observationnelle.³⁰ Je mettrai en contexte chacun de ces types de facteurs confondants tels qu'ils sont souvent observés dans le cadre d'études observationnelles basées sur des banques de données médico-administratives.

Figure 1. Graphique acyclique dirigé typique d'un facteur confondant



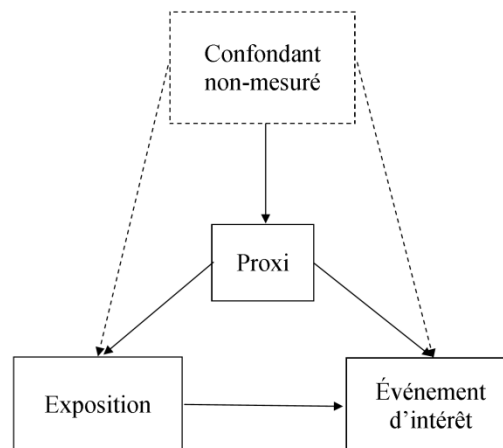
Il est important de noter qu'afin de simplifier le texte, je présenterai les facteurs confondants comme étant des variables binaires (présence versus absence du facteur confondant). Cette représentation n'implique en aucun point le fait que j'exclus la possibilité qu'un facteur confondant puisse être représenté sous la forme d'une variable catégorielle à plus de deux niveaux ou sous la forme d'une variable continue.

Les premiers types de facteurs confondants que je vais présenter sont les facteurs confondants connus et mesurés (p. ex., l'âge et le sexe du patient). Tous les facteurs confondants connus et mesurés dans une base de données médico-administratives peuvent être contrôlés lors de la conception de l'étude ou lors de l'analyse des résultats (la majorité des

qualité de l'information disponible dans la base de données sur ce facteur confondant affectera l'ajustement pour celui-ci par l'investigateur.

méthodes décrites à la section 2.2 peuvent être utilisées pour l'ajustement de ce type de facteurs confondants). Les variables représentant le style de vie du patient, tels le tabagisme, l'alcoolisme ou les choix alimentaires, sont des exemples communs de facteurs confondants connus, mais généralement non mesurés dans les bases de données médico-administratives.^{IV} Comme ces facteurs confondants sont absents des bases de données médico-administratives, il est impossible d'ajuster directement pour ceux-ci dans le cadre de l'étude étiologique. Certaines méthodes permettent de palier à ce problème (p. ex., les études de validation de données internes [décrites à la section 2.2.2.1]),³³ mais la majorité des méthodes pouvant être utilisées ne permettent pas de contrôler directement pour ce type de facteurs confondants.

Figure 2. Graphique acyclique dirigé décrivant un proxi mesuré d'un facteur confondant non mesuré



^{IV} Les variables que j'ai identifiées ne sont pas disponibles dans les bases de données médico-administratives québécoises, mais peuvent être disponibles dans d'autres banques de données médico-administratives comme la base de données du *General Practice Research Database*.³²

Les deux types de facteurs confondants inconnus sont plus complexes. Comme ceux-ci ne sont pas connus de l'investigateur, il est impossible d'ajuster directement pour leur présence lors de l'analyse des résultats. Historiquement, les facteurs confondants inconnus et non mesurés pouvaient seulement être directement contrôlés à partir du moment où leur statut de facteurs confondants ait été découvert, car ceux-ci devenaient dorénavant des facteurs confondants mesurés et connus. Depuis la découverte de la méthode de l'hdPS,³ il serait possible d'ajuster pour ce type de facteurs confondants même lorsque toujours inconnus, mais l'ajustement de ceux-ci dépend de plusieurs critères identifiés lors de la description de l'hdPS (Section 2.2.6.2).

À l'opposé, le facteur confondant inconnu et non mesuré demeure la bête noire de la pharmaco-épidémiologie. Malgré le fait que l'existence de facteurs confondants inconnus et non mesurés puisse être toujours soupçonnée, il n'existe aucune méthode permettant de clairement identifier quels impacts, individuellement ou collectivement, ils ont sur les résultats des études étiologiques. Historiquement, seules les variables instrumentales (décrites à la section 2.2.4) étaient reconnues comme étant capables d'ajuster pour ce type de facteurs confondants.³⁴ Malgré leur force théorique, l'utilisation des variables instrumentales est grandement limitée par le fait qu'elles peuvent être difficiles à identifier.³⁵⁻³⁹ L'utilisation de l'hdPS (Section 2.2.6.2) offrirait potentiellement la possibilité d'ajuster pour ceux-ci, s'il existe un proxy mesuré (Figure 2 p.7) dans la banque de données représentant le facteur confondant inconnu et non mesuré.³ Cependant, il est impossible d'identifier si l'hdPS permet réellement ce type d'ajustement (l'Article III de cette thèse se concentrera spécifiquement sur ce point).

2.2 Méthodes permettant le contrôle d'un facteur confondant

Cette section décrira plusieurs méthodes pouvant être utilisées pour contrôler pour la présence de facteurs confondants connus et mesurés. Le Tableau 1 (p.10) met en relation les quatre types de facteurs confondants potentiels et les différentes méthodes qui permettent de les contrôler. Cette section fera en premier lieu un survol des méthodes traditionnelles d'ajustement pour les facteurs confondants, soit la restriction, la stratification, l'appariement et

les modèles de régression multivariables. En second lieu, elle examinera d'autres méthodes permettant l'ajustement de facteurs confondants plus spécifiques au contexte des études observationnelles basées sur des données médico-administratives.

2.2.1 Méthodes traditionnelles permettant l'ajustement d'un facteur confondant

Les quatre méthodes décrites dans cette section sont limitées aux facteurs confondants connus et mesurés dans les bases de données (médico-administratives ou non). Un rappel de ces différentes méthodes se doit d'être entrepris dans le cadre de ma thèse, car l'utilisation des PS et hdPS nécessitent généralement l'utilisation d'une ou plusieurs de ces méthodes.^{2, 3, 20} De plus, plusieurs des lacunes en lien avec l'utilisation de ces méthodes s'appliqueront aussi à leur utilisation en lien avec les PS et hdPS.²⁰

2.2.1.1 La restriction

L'utilisation de la restriction dans une étude observationnelle consiste à exclure un groupe de sujets présentant une caractéristique donnée, dans ce cas-ci, le facteur confondant de l'étude.^{38, 41} En appliquant cette méthode, la mesure d'association obtenue dans le cadre de l'étude observationnelle ne sera pas biaisée par le facteur confondant identifié puisque tous les patients à l'étude présenteront le même statut vis-à-vis ce facteur confondant.^{41, 42} Toutefois, cette méthode peut fortement réduire la taille d'échantillon de l'étude ce qui tendra à réduire la puissance statistique de celle-ci. Il est important de noter que cette méthode peut aussi être utilisée pour contrôler pour plusieurs facteurs confondants, mais chaque restriction additionnelle aura tendance à réduire davantage la taille d'échantillon de l'étude et, par conséquent, la puissance statistique de celle-ci.

Tableau 1. L'ajustement de facteurs confondants dans le cadre d'une étude observationnelle

<i>Caractéristiques des facteurs confondants</i>	<i>Connus</i>	<i>Inconnus</i>
<i>Mesurés</i>	<i>Restriction</i> <i>Stratification</i> <i>Appariement</i> <i>Modèle de régression multivariable</i> <i>Variables instrumentales</i> <i>DRS</i> <i>PS</i> <i>hdPS</i>	<i>Analyse de sensibilité[†]</i> <i>hdPS*</i> <i>Variables instrumentales</i>
<i>Non mesurés</i>	<i>Étude de validation interne</i> <i>Étude de validation externe</i> <i>Analyse de sensibilité[†]</i> <i>Variables instrumentales</i> <i>hdPS[‡]</i>	<i>Analyse de sensibilité[†]</i> <i>Variables instrumentales</i> <i>hdPS[‡]</i>

DRS : Score de risque de maladie (traduction libre de « *Disease Risk Score* »); hdPS : Score de propension à hautes dimensions; PS : Score de propension

*L'hdPS peut sélectionner ce type de facteurs confondants à condition qu'ils soient mesurés dans la base de données et qu'ils répondent aux critères de sélection de l'algorithme (voir section 2.2.6.2).

[†]L'analyse de sensibilité ne contrôle pas pour un facteur confondant inconnu, mais elle permet d'identifier l'impact potentiel de celui-ci sur les résultats de l'étude (voir section 2.2.3).

[‡]Selon Schneeweiss et collègues,⁴⁰ l'hdPS pourrait permettre le contrôle de confondants non mesurés (connus ou non) grâce à l'identification de proxis mesurés dans la base de données et qui répondent aux critères de sélection de l'algorithme, mais sa performance réelle vis-à-vis de ceux-ci est actuellement inconnue (voir section 2.2.6.2).

2.2.1.2 La stratification

Tout comme la restriction, la stratification cherche à différencier les groupes en fonction du statut des patients vis-à-vis du facteur confondant. En séparant les groupes dans

des blocs distincts où tous les patients inclus dans un même et unique bloc ont le même statut vis-à-vis ce facteur confondant, ce dernier devient adéquatement contrôlé.⁴¹ L'utilisation de la stratification, lorsqu'on ajuste pour plusieurs facteurs confondants permet aussi d'identifier s'il existe ou non une interaction entre ces facteurs confondants.⁴³ Cependant, il peut être difficile d'utiliser cette méthode dans l'ajustement de plusieurs facteurs confondants, car chaque stratification additionnelle crée des blocs comprenant de moins en moins d'individus.^{2, 37, 38, 44}

L'utilisation de cette méthode, lorsque le facteur confondant s'exprime sous la forme d'une variable continue, peut être plus problématique que lorsque celle-ci se présente sous la forme d'une variable catégorielle. Comme la stratification nécessite une catégorisation du facteur confondant, toute variable continue doit être convertie sous une forme catégorielle.³⁷ Selon le type de facteurs confondants, ceci est généralement effectué grâce à une catégorisation en quintile/décile ou en fonction des tranches uniformes de la variable (p. ex., stratifier l'âge selon des tranches de 5 ans). Cependant, si l'effet du facteur confondant n'est pas uniforme à travers l'étendue de la strate choisie, le potentiel d'ajustement de la stratification pour ce facteur confondant sera réduit.^{37, 45}

2.2.1.3 L'appariement

L'appariement implique l'identification d'une paire d'individus qui ont le même profil vis-à-vis du facteur confondant, mais qui ont un statut d'exposition distinct^{V, 45}. Malgré le fait que l'appariement permet d'ajuster parfaitement pour le critère d'appariement choisi (c.-à-d., le facteur confondant pour lequel on désire contrôler),⁴⁶ cette méthode est limitée par plusieurs points. Premièrement, seuls les patients appariés demeurent à l'étude, tous les patients non appariés en sont exclus,⁴⁷ ce qui peut réduire la puissance statistique de l'étude.

^V Cette définition n'est valide que dans le cas d'une étude de cohorte; si le devis sélectionné est une étude cas-témoins, la paire d'individus sélectionnés aura un statut distinct vis-à-vis l'événement d'intérêt de l'étude.

Deuxièmement, malgré le fait qu'il est possible d'apparier des patients en fonction de plusieurs critères d'appariement, il peut être plus difficile de trouver des paires concordantes avec l'ajout de chaque critère d'appariement additionnel.^{2, 36, 38, 46} Finalement, la performance de la technique dépend du choix de critère d'appariement; si les critères d'appariement sont des facteurs confondants faibles (ou s'ils ne sont pas des facteurs confondants), apparier sur ces critères peut affecter la puissance statistique de l'étude.⁴⁵

Lorsque le facteur confondant est sous la forme d'une variable continue, il est possible d'apparier deux individus qui n'ont pas exactement le même statut, à condition que celui-ci se situe en dedans d'une fenêtre (« *caliper width* » en anglais) choisie au préalable (p. ex., si le facteur confondant est l'âge, il est possible d'apparier deux individus qui diffèrent de moins de 5 ans de différence d'âge).⁴⁵ Malgré le fait que l'utilisation d'une fenêtre permet de réduire les contraintes de l'appariement afin qu'un plus grand nombre d'individus puissent être inclus dans l'étude, cette flexibilité peut se faire au détriment du potentiel d'ajustement de la technique.⁴⁵

2.2.1.4 Modèle de régression multivariable

Les types de modèles de régression multivariables diffèrent en fonction du type d'événement d'intérêt, l'ajustement pour les facteurs confondants demeure relativement similaire, peu importe le modèle de régression utilisée. Ultimement, les modèles de régression multivariables permettent d'obtenir l'association entre l'exposition (la variable indépendante) et l'événement d'intérêt en tenant compte simultanément de l'effet d'un ou plusieurs facteurs confondants inclus dans le modèle grâce à un ajustement statistique. À taille d'échantillon égale, les modèles de régression multivariables permettent d'ajuster pour un nombre plus important de facteurs confondants que les autres méthodes décrites dans cette sous-section;³⁷ un ratio d'un facteur confondant par ~10 événements d'intérêt est fréquemment identifié dans la littérature.^{48, 49} Malgré leurs forces, les modèles de régression multivariables sont limités par

deux points majeurs. Premièrement, les modèles de régression multivariables sont moins performants lorsque les facteurs confondants sélectionnés sont intercorrélés^{VI 37, 44}. Deuxièmement, la relation statistique (p. ex., relation linéaire, courbe en « J ») entre chacune des variables indépendantes et l'événement d'intérêt doit être correctement spécifiée pour que le modèle de régression multivariable puisse correctement contrôler pour chacune d'entre elles.^{37, 44}

2.2.2 Les méthodes permettant l'ajustement pour un facteur confondant grâce à l'obtention d'information additionnelle

Une des lacunes des bases de données médico-administratives est qu'elles n'ont pas été créées spécifiquement pour répondre à des questions de recherche. Cette lacune implique que certains détails pouvant être importants à la recherche ne sont pas enregistrés dans celles-ci.^{41, 50} Certains de ces détails peuvent représenter des facteurs confondants connus, ce qui en fait des facteurs confondants connus mais non mesurés. Les deux méthodes identifiées dans cette section présentent des techniques permettant d'ajuster pour ce type de facteurs confondants.

2.2.2.1 Les études de validation interne

Les études de validations internes, aussi appelé méthode d'échantillonnage en deux phases (traduction libre de « *two-stage sampling* ») nécessitent l'obtention de données additionnelles au sujet de facteurs confondants non mesurés dans la banque de données médico-administratives auprès de la population à l'étude.³³ Suite à l'obtention des données additionnelles, les facteurs confondants connus mais non mesurés deviennent connus et mesurés et peuvent donc être contrôlés de la même manière que tous les autres facteurs connus

^{VI} Face à ce type de problème, il est généralement nécessaire d'examiner la colinéarité de tous les facteurs confondants sélectionnés et de seulement inclure dans le modèle de régression les facteurs confondants non corrélés.

et mesurés. Cependant, selon le type d'information demandé, l'information colligée peut être sujette aux biais d'information, particulièrement le biais de mémoire.⁵¹ L'utilisation de cette technique dans le cadre d'études observationnelles peut être limitée par le fait qu'elle nécessite un investissement additionnel en temps et argent et qu'il peut être difficile d'obtenir l'accès aux patients pour des raisons de confidentialité des données.^{33, 41}

Certaines variations de cette méthode peuvent chercher à obtenir l'information auprès d'un sous-échantillon de la population.⁵²⁻⁵⁷ Le choix de ce sous-échantillon peut soit être aléatoire soit surreprésenter un certain groupe de patients (p. ex., il est possible de surreprésenter les patients exposés ayant eu l'événement d'intérêt). Le choix d'utiliser un sous-échantillon de la population est généralement motivé par les économies en temps et argent, puisque seulement une fraction de la population est contactée.^{54, 55} Néanmoins, pour être valide, il est nécessaire d'inférer que l'information obtenue auprès de l'échantillon puisse s'appliquer à l'ensemble de la population.

2.2.2.2 L'étude de validation externe

Tout comme l'étude de validation interne, l'étude de validation externe implique le fait qu'un ou plusieurs facteurs confondants connus ne sont pas mesurés dans notre banque de données. Cependant, à la différence de l'étude de validation interne, l'étude de validation externe ne cherche pas à obtenir d'information additionnelle auprès de la population à l'étude, mais plutôt cherche à l'obtenir auprès d'une population distincte de celle à l'étude.^{30, 33, 46, 58-61} Cette lacune implique que les études de validations externes se comportent plus particulièrement comme une forme d'analyse de sensibilité dans un contexte unique (voir section 2.2.3).³⁰

Brièvement, la méthode demande d'obtenir de l'information externe à l'étude (p. ex., résultats publiés) de la prévalence du facteur confondant d'intérêt chez les sujets exposés et non exposés à l'exposition étudiée ainsi que la mesure d'association entre le facteur confondant et l'événement d'intérêt. Suite à l'obtention de cette information, il est possible d'identifier quelle serait la mesure d'association obtenue entre l'exposition et l'événement d'intérêt si nous avons ajusté pour ce facteur confondant connu mais non mesuré. Plusieurs

auteurs ont publié les formules permettant d'entreprendre ce type d'étude;^{30, 58-60} certaines versions de ces formules sont aussi disponibles sous la forme de gratuitiel.⁶¹

Cette méthode présente certaines lacunes. Premièrement, la validité de l'information externe peut aussi être sujette aux biais d'information. Deuxièmement, au-delà de la validité de l'information, la transposabilité de l'information provenant d'une source externe n'est pas assurée. Finalement, il est difficile d'utiliser cette méthode afin d'ajuster simultanément pour plusieurs facteurs confondants non mesurés, car peu de sources d'information fournissent la distribution conjointe de ceux-ci.

2.2.3 Les analyses de sensibilité

À la différence des méthodes traditionnelles (Section 2.2.1) ou de celles basées sur l'obtention de données additionnelles (Section 2.2.2), les analyses de sensibilité cherchent à examiner à quel niveau les résultats de l'étude sont sensibles à l'erreur.³⁷ Malgré le fait que les analyses de sensibilité peuvent être entreprises afin de tenir compte de la possibilité d'erreurs de classification,⁶² cette section se consacrera uniquement à leur utilisation en lien avec l'ajustement pour un facteur confondant.

Comme je l'ai identifié à la section 2.2.2.2, les analyses de sensibilité ressemblent beaucoup aux études de validation externe, c.-à-d., elles examinent quel serait l'impact potentiel sur les résultats d'omettre de contrôler pour un facteur confondant (qu'il soit connu ou non).^{30, 46, 58-61, 63-65} Dans ce sens, elles peuvent répéter l'ajustement pour un facteur confondant non mesuré, en utilisant des hypothèses plus souples sur les caractéristiques de celui-ci (c.-à-d., la prévalence du facteur confondant chez les exposés et les non-exposés ainsi que l'association entre le facteur confondant et l'événement d'intérêt). Lorsqu'entreprises dans le contexte d'un facteur confondant inconnu, les analyses de sensibilité cherchent à examiner

quelles combinaisons de caractéristiques un facteur confondant non contrôlé^{VII} devrait présenter afin de complètement biaiser l'association observée.³⁰

2.2.4 Les variables instrumentales

L'ajustement grâce aux variables instrumentales est une méthode permettant d'ajuster, du moins en partie, pour tout type de facteurs confondants.^{35, 39, 66} Une variable instrumentale est un facteur qui est associé à l'exposition, mais qui n'est pas associé à l'événement d'intérêt sauf par son association avec l'exposition (une variable instrumentale n'est donc pas un facteur confondant).³⁶⁻³⁹ La figure 3 (p.17) présente le DAG décrivant ce qu'est une variable instrumentale. L'utilisation de cette méthode nécessite deux étapes : 1) l'identification d'une variable instrumentale spécifique à l'association étudiée, et 2) l'intégration de cette variable instrumentale dans un modèle de régression décrivant la relation entre l'exposition et l'événement d'intérêt. L'efficacité des variables instrumentales à contrôler pour autant de variables est dû au fait que le contrôle des facteurs confondants grâce à une variable instrumentale permet d'approximer le processus de la randomisation^{VIII}.⁶⁷

Selon les résultats de Chen et collègues,³⁴ il existerait cinq types de variables instrumentales dans le cadre d'études observationnelles soit 1) les variations régionales (p.ex., le nombre de médecins par habitant dans une zone délimitée autour du patient)⁶⁸; 2) préférence de prescription dans le centre clinique hospitalier où le patient a initié le traitement (p.ex., le centre hospitalier est ou non un centre hospitalier santé mentale affilié à un centre universitaire)⁶⁹; 3) préférence de prescription du médecin ayant initié le patient sur le traitement (p. ex., le choix, entre un coxib ou un anti-inflammatoires non stéroïdiens, du dernier médicament que le médecin traitant a prescrit)⁷⁰; 4) l'historique médicale ou statut

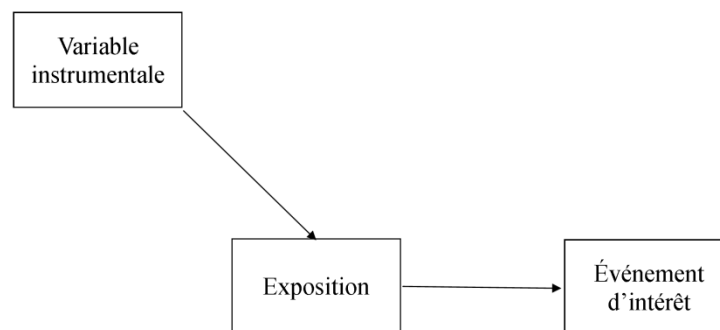
^{VII} Malgré le fait qu'il serait possible de contrôler pour >1 facteur confondant inconnu non contrôlé, ceci n'est habituellement pas fait.

^{VIII} La randomisation est d'ailleurs fréquemment rapportée dans la littérature comme une sorte spéciale de variable instrumentale.⁶⁷

économique du patient (p. ex., antécédent de la maladie de goutte ou d'arthrite)⁷¹ et 5) le temps (p. ex., avant ou après 1996)⁷². Tous ces exemples, peuvent influencer le choix de traitement du patient, mais aucun de ceux-ci ne peut influencer directement la probabilité que le patient puisse développer ou non l'événement d'intérêt.

Malgré la capacité d'ajustement élevée des variables instrumentales, leur utilisation est grandement limitée par le fait qu'il est très difficile d'identifier un facteur répondant à la définition d'une variable instrumentale.³⁵⁻³⁹

Figure 3. Graphique acyclique dirigé décrivant une variable instrumentale



2.2.5 Le score de risque de maladie

Le score de risque de maladie (traduction libre de « *Disease Risk Score* » [DRS]) est le premier de trois scores composites de facteurs confondants que je présente dans cette section. Succinctement, les DRS cherchent à estimer le risque de développer la maladie (ce qui peut être élargi au terme « événement d'intérêt » selon le contexte) compte tenu de la présence de facteurs confondants conditionnellement au fait de ne pas être exposé à un traitement^{IX 5, 73} De

^{IX} Le score de risque de la maladie peut être estimé de deux manières différentes, soit en utilisant l'information provenant de l'ensemble de la population ou seulement provenant des patients non-exposés. Lorsque créé grâce à l'information présente dans l'ensemble de la population, le DRS de l'individu est estimée grâce à un modèle de régression estimant le risque de l'événement d'intérêt en fonction du statut d'exposition et des facteurs confondants

par leur nature, les DRS permettent uniquement l'ajustement de facteurs confondants connus et mesurés, mais ils permettraient également l'identification de covariables qui ne sont pas des facteurs confondants de l'association étudiée.^{38, 74}

Hormis le fait que la première version des DRS développée par Miettinen en 1976 prédate l'existence des PS (voir section 2.2.6.1),⁷⁴ ceux-ci ont reçu beaucoup moins d'attention de la part de pharmaco-épidémiologistes.^{5, 73} Ceci pourrait être dû au fait qu'un article de Pike et collègues identifiait que le DRS, tel que proposé par Miettinen,⁷⁴ pouvait surestimer les effets des facteurs confondants et ainsi biaiser les résultats des études observationnelles.⁷⁵ Toutefois, ces conclusions ont été réfutées par Cook et Goldman en 1989.⁷⁶ Un des avantages des DRS est qu'ils ne sont pas influencés par la prévalence de l'exposition. Compte tenu que la médecine personnalisée risque de comparer des traitements utilisés dans de petits sous-échantillons de patients, l'utilisation des DRS pourrait venir à augmenter dans le futur.⁷⁷

2.2.6 Le biais d'indication

Le biais d'indication est une sorte de biais lié au biais de confusion. Ce type de biais se réfère aux différents facteurs confondants qui ont influencé le choix du traitement initialement reçu^X par le patient.^{30, 78} La figure 4 (p.19) présente un DAG atypique décrivant le biais d'indication^{XI}.

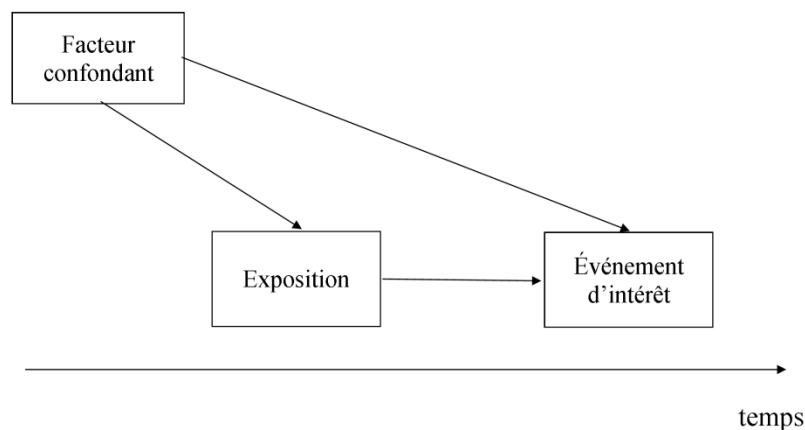
pour lesquels on cherche à corriger. Lorsque créé grâce à l'information présente chez les non-exposés, un modèle de régression est créé cherchant à estimer le risque de l'événement d'intérêt en fonction des facteurs confondants. Le DRS des patients exposés est par la suite estimé grâce à l'utilisation de ce même modèle.^{5, 73}

^X L'utilisation du mot « reçu » a été choisie afin d'alléger le texte; selon le contexte de l'étude « administré », « dispensé » ou « prescrit » pourrait être plus approprié.

^{XI} Ce DAG est atypique dans le sens qu'il inclut une ligne du temps.

L'exposition aux contraceptifs oraux de troisième génération au lieu des contraceptifs oraux de deuxième génération représente un cas typique de biais d'indication. Comme il était connu que les contraceptifs oraux de deuxième génération augmentaient le risque d'événements thromboemboliques, plusieurs médecins ont prescrits les contraceptifs oraux de troisième génération aux personnes présentant des facteurs de risque d'événement thromboembolique car ceux-ci étaient censés être plus sécuritaire pour les femmes.⁷⁹

Figure 4. Représentation graphique du biais d'indication



La boîte identifiée « facteur confondant » représente tous les types de facteurs confondants, car le biais d'indication n'est pas limité qu'aux facteurs confondants connus et mesurés.

Il est important de noter que le biais d'indication se réfère uniquement aux facteurs confondants qui ont influencé le choix initial de traitement (c.-à-d., des variables qui ont influencées le choix de traitement et qui sont aussi associées à l'événement d'intérêt), cela n'empêche pas la possibilité que d'autres facteurs confondants puissent être présents suite à l'initiation de celui-ci. De plus, le concept du biais d'indication peut être volontaire ou involontaire; la différence entre ces deux variations étant liées au fait que, malgré qu'une variable soit un facteur confondant, l'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt était inconnu au moment de prescrire le médicament.

Toutes les méthodes décrites jusqu'à présent peuvent être utilisées pour l'ajustement pour le biais d'indication. Cependant, deux méthodes, soit le PS et l'hdPS, contrôlent spécifiquement pour ce type de biais et seront décrites dans les deux prochaines sous-sections.⁸⁰ Puisque ma thèse se concentre spécifiquement sur l'évaluation de l'hdPS, une forme spécifique du PS, je m'efforcerai d'entreprendre une description plus détaillée de ces deux méthodes.

2.2.6.1 Le score de propension

En 1983, Rosenbaum et Rubin ont publié leur article décrivant le PS.² Brièvement, le PS cherche à estimer la probabilité d'un individu de recevoir un traitement A au lieu d'un traitement B conditionnelle à une liste de caractéristiques observées liées au choix de traitement.² Comme ce texte le sous-entend, le PS, tout comme l'hdPS (voir section 2.2.6.2), assume qu'il est possible d'identifier les caractéristiques des patients au moment d'initier le traitement. Or, dans les faits, l'utilisation des PS et hdPS n'est possible que dans le cadre d'études examinant de nouveaux utilisateurs des traitements étudiés. Malgré que cela puisse sembler être une contrainte vis-à-vis l'utilisation des PS et hdPS, ce type d'étude est généralement favorisé en pharmacoépidémiologie vu les différents avantages de ces études en comparaisons aux études examinant des utilisateurs prévalents des traitements étudiés ou des cohortes mixte.^{81, 82}

Depuis sa publication, l'article a été cité au moins 11 615 fois^{XII} et le PS est devenu une des méthodes les plus fréquemment utilisées pour l'ajustement du biais d'indication.^{8, 12, 18} Cette section sera séparée en trois. Dans la première sous-section, je détaillerai les étapes permettant d'estimer le PS de chaque individu compris dans la cohorte. La deuxième sous-section présentera comment le PS peut être utilisé dans l'ajustement pour le biais d'indication.

^{XII} Le nombre de citation a été identifié grâce à la fonction intégrée dans le moteur de recherche « *Google Scholar* » en date du 8 août 2014.

La dernière sous-section examinera les forces et faiblesses générales de la méthode en lien avec son potentiel d’ajustement pour le biais d’indication.

2.2.6.1.1 Estimation du score de propension des patients inclus dans la cohorte

Le processus de création du PS implique deux étapes : 1) la création du modèle permettant l’estimation du PS et 2) le calcul du PS individuel de chaque individu dans la cohorte en fonction des caractéristiques de ce patient.

Création du modèle de régression permettant l’estimation du score de propension

La création du modèle permettant d’estimer le PS individuel représente l’étape cruciale de l’estimation du PS de chaque patient, car le PS permet de contrôler pour tous les facteurs confondants inclus^{XIII} dans ce modèle.^{2, 8, 37, 38, 46, 86} Dans ce type de modèle de régression multivariable, les facteurs confondants pouvant influencer le choix initial de traitement représentent les variables indépendantes du modèle et le choix de traitement initial représente la variable dépendante du modèle. Étant donné que les études observationnelles ont tendance à comparer seulement deux types d’exposition (c.-à-d., exposition à A versus exposition à B), la vaste majorité des PS sont calculés grâce à des modèles de régression logistiques multivariées,^{6, 87} mais d’autres types de modèles de régression peuvent être considérés selon la circonstance.^{80, 88-91} Il faut également souligner que toutes les contraintes vis-à-vis la sélection de covariables à inclure dans un modèle de régression traditionnelle (p. ex., un ratio d’un facteur confondant par ~10 événements d’intérêt et la corrélation entre les covariables)⁴⁹ s’appliquent aussi dans la conception du modèle de régression permettant d’estimer le PS.^{37, 44, 48}

^{XIII} Il est aussi possible d’ajuster indirectement pour un confondant non inclus dans le modèle, si un proxy de celui-ci est inclus dans le modèle de régression. Le potentiel d’ajustement du PS vis-à-vis ce facteur confondant non-inclus dépendra de la relation entre le proxy et ce facteur confondant.⁸³⁻⁸⁵

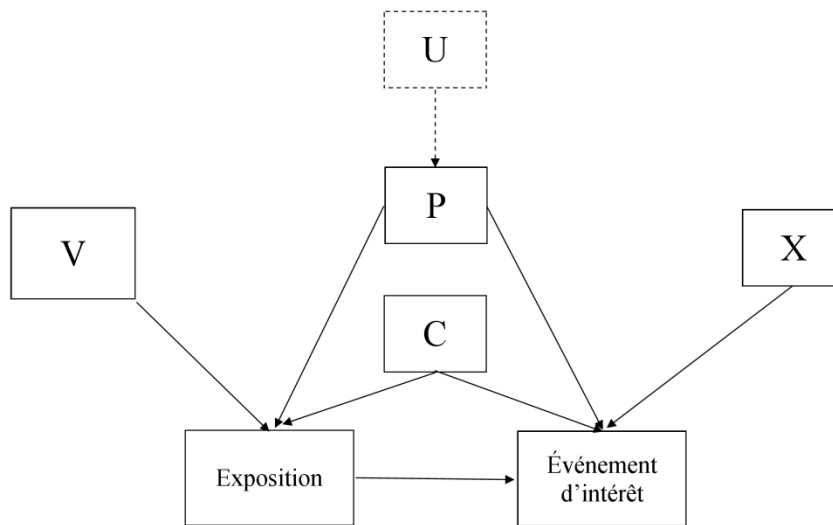
Le choix des covariables à inclure dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS a fait, et fait encore, l'objet de multiples études.^{12, 14, 17, 44, 92-95} Cette question comporte généralement deux volets : 1) combien de covariables doivent être incluses dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS des patients et 2) quels types de covariables doivent être sélectionnés pour inclusion dans ce modèle.

Plusieurs auteurs ont démontré que les PS estimés grâce à un modèle de régression comprenant un nombre important de covariables performaient mieux que les modèles comprenant un nombre inférieur de covariables.⁴⁶ Historiquement, le choix et le nombre de covariables à inclure dans ce modèle était basé sur la statistique-c,^{12, 96} mais plusieurs auteurs ont démontré que cette mesure ne permettait pas toujours la meilleure discrimination entre les sujets exposés et non exposés.^{12, 36, 97, 98} Aujourd'hui le choix du nombre de variables indépendantes dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS des patients dépend du nombre de facteurs confondants identifiés par les investigateurs.³

Au-delà du nombre de variables à inclure dans le modèle, quels types de variables à inclure dans le modèle de régression représente le deuxième problème. La figure 5 (p.22) présente un DAG représentant l'ensemble des sortes de covariables pouvant être associées soit avec l'exposition, soit avec l'événement d'intérêt, ou avec les deux. Selon plusieurs études dédiées à cette question, le modèle de régression permettant d'estimer le PS des patients devrait se limiter aux facteurs confondants ou aux proxys de ceux-ci.^{XIV 12, 93, 99-103}

Figure 5. Covariables pouvant être considérées lors de la sélection du modèle de régression permettant de calculer le score de propension des membres d'une cohorte

^{XIV} Selon certains auteurs, l'ajout de variables uniquement associées avec l'événement d'intérêt ne serait pas problématique ou pourrait même améliorer la performance du PS.¹² Cependant, ces mêmes auteurs identifient que l'inclusion de variables instrumentales dans le PS pourrait réduire la performance du PS et devrait donc être évité.



C : Facteur confondant mesuré; P : Proxi d'un facteur confondant non mesuré; U : Facteur confondant non mesuré; V : Variable instrumentale; X : Facteur uniquement associé avec l'événement d'intérêt

Cette figure assume que toutes ces covariables sont présentes avant ou à l'initiation du traitement.

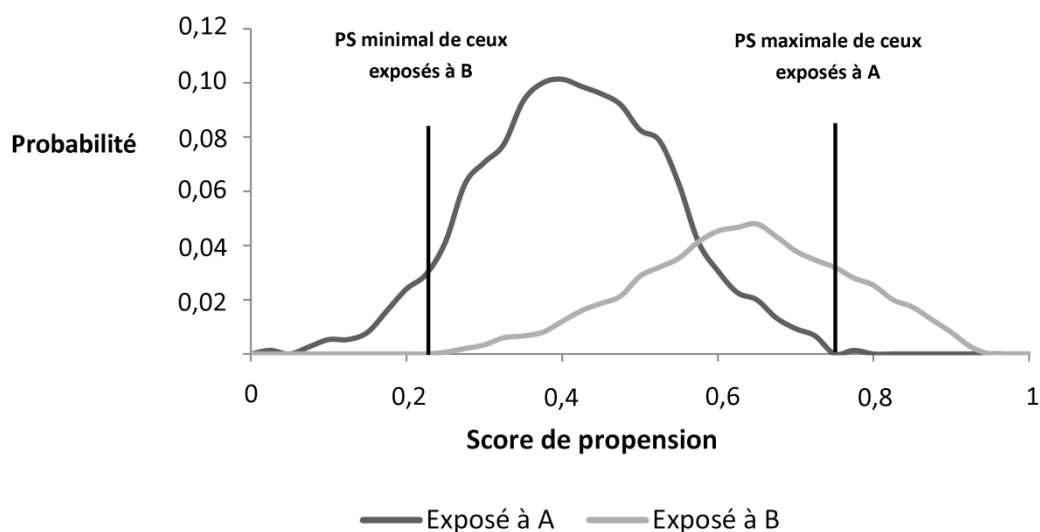
Calcul du score de propension individuel des patients

Comme mentionné en début de cette sous-section, lorsque le modèle de régression est spécifié, il est ensuite utilisé afin d'identifier le PS individuel de chaque individu dans la cohorte. À la suite de cette étape, plusieurs auteurs recommandent d'identifier la distribution des PS des patients en fonction de leur niveau d'exposition afin d'identifier les zones de chevauchement et de non-chevauchement des PS.^{80, 96, 104} Un exemple de ce type de figure se trouve à la figure 6 (p.24).

Il est reconnu qu'il est nécessaire d'exclure de l'analyse tous les patients situés dans une zone de non-chevauchement des PS car ceux-ci peuvent représenter des patients chez qui un seul médicament était indiqué (p. ex., contre-indication à un des deux traitements).^{80, 96, 104} Cette étape est identifiée dans la littérature comme étant le « *trimming* » des patients selon leur PS. Cette étape est similaire à la méthode de la restriction (discutée à la section 2.2.1.1) puisque tous les patients compris dans les zones de non-chevauchement des PS sont exclus de

l'analyse. Au-delà de l'exclusion de ces patients, certains auteurs recommandent l'exclusion définitive d'un certain pourcentage de gens compris aux extrémités des courbes (p. ex., les 1%, 2,5% ou 5% minimaux et maximaux).^{80, 105}

Figure 6. Distribution hypothétique des scores de propension selon le niveau d'exposition des patients



Les deux barres verticales dans cette figure délimitent la zone où les PS des patients exposés à A et les PS des patients exposés B se chevauchent.

2.2.6.1.2 L'utilisation des scores de propension estimés dans l'ajustement de facteurs confondants

Lorsque l'étape du « *trimming* » est complétée, le PS peut être utilisé dans l'ajustement pour l'ensemble des facteurs confondants inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS. À l'origine, Rosenbaum et Rubin ont identifié que le PS pouvait être utilisé en

tant que facteur d'appariement, en tant que critère de stratification de la cohorte^{XV} ou en tant que variable indépendante dans le modèle multivariable estimant l'association entre le facteur d'exposition et l'événement d'intérêt de l'étude^{XVI}.² Deux années plus tard, une quatrième méthode fut décrite par Rosebaum, soit la pondération en fonction de la probabilité de recevoir le traitement (traduction libre d' « *inverse probability weighting* » [IPW]), grâce à laquelle le PS pouvait être utilisé dans l'ajustement des facteurs confondants. Brièvement, cette méthode implique la création d'une population artificielle basée sur la population à l'étude. Celle-ci est créée en assignant une pondération (égale à l'inverse de la probabilité de recevoir le traitement d'intérêt [l'inverse du PS assigné au patient]) à chaque individu compris dans la population à l'étude. Grâce à l'utilisation de cette méthode, la distribution des facteurs confondants dans la population artificielle est indépendante du choix de traitement.^{2, 8}

L'utilisation des PS en tant que variable indépendante dans un modèle de régression multivariable est l'approche la plus populaire.⁸ Cette utilisation peut sembler contre-intuitive étant donné qu'il serait possible d'inclure directement tous les facteurs confondants dans le modèle de régression final de l'étude étiologique (c.-à-d., celui estimant la mesure d'association de l'étude) sans jamais déterminer le PS des patients, surtout lorsque nous considérons que les deux méthodes seraient aussi performantes^{XVII}.³⁸ Cependant, même si l'utilisation de modèle de régression multivariable incluant les PS est privilégiée par la communauté scientifique,^{8, 15, 95, 107} l'utilisation du PS comme critère d'appariement devrait être privilégié aux trois autres méthodes identifiées car l'appariement en fonction du PS permet le meilleur contrôle statistique des facteurs confondants inclus dans le modèle permettant d'estimer le PS.^{86, 108}

^{XV} Le PS est généralement séparé en quintile ou décile lorsqu'il est utilisé comme critère de stratification.⁸

^{XVI} Le PS peut être inclus dans la modèle de régression en tant que variable continue ou en tant que variable catégorielle (généralement sous la forme de quintile ou de décile).

^{XVII} Malgré le fait que ces deux approches sont considérées être équivalentes, Cepeda et collègues recommandent que l'utilisation des PS soit privilégiée lorsque le ratio du nombre de facteur confondants : nombre d'événements est $\leq 1 : 7$.¹⁰⁶

2.2.6.1.3 Forces et faiblesses des scores de propension

La plus grande force des PS est qu'ils ajustent pour l'ensemble des facteurs confondants inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS.^{2, 8, 37, 38, 46, 86} Étant donné que le PS permet de regrouper plusieurs variables en une seule variable composite, l'utilisation de cette méthode permet d'apparier, de stratifier ou d'ajuster dans un modèle de régression multivariable pour plusieurs facteurs confondants en même temps.^{2, 36, 38, 46, 109} Cependant, l'utilisation du PS ne permet pas d'éliminer les faiblesses intrinsèques de ces différentes méthodes (p. ex., que l'appariement ait tendance à réduire la taille de l'échantillon finale de l'étude étiologique ou que l'ajustement dans un modèle de régression multivariable nécessite d'identifier correctement la relation entre la variable indépendante et l'événement d'intérêt [c.-à-d., la relation entre le PS et l'événement d'intérêt]).⁸⁰

Une deuxième force majeure des PS n'est pas dans son potentiel d'ajustement pour les facteurs confondants, mais plutôt dans son habilité à identifier quels patients ne pouvaient pas recevoir (ou ne devraient pas avoir reçu) l'un ou l'autre des deux traitements (voir la description du « trimming » à la section 2.2.6.1.1).^{80, 96, 104} Malgré le fait qu'il ne soit pas toujours possible d'identifier pourquoi certains individus se retrouvent dans les zones où les courbes de distribution des PS ne se chevauchent pas, l'identification et l'exclusion de ces patients demeurent une force majeure pour la validité de l'étude. Certains experts des PS mentionnent même qu'ils examinent toujours ces deux courbes lorsqu'ils entreprennent une étude observationnelle afin d'identifier ce type de patients, et ce, même s'ils n'utiliseront pas le PS dans l'ajustement des facteurs confondants^{XVIII}.

Malgré leurs forces, les PS ne sont pas dépourvus de faiblesses. La faiblesse majeure des PS est qu'ils ne permettent pas l'ajustement pour les facteurs confondants non inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS.^{2, 14, 86, 110} Or, les PS permettent donc

^{XVIII} Cours sur les scores de propension dispensé par Jeremy Rassen et John Seeger dans le cadre du 29^e ICPE ayant eu lieu à Montréal en août 2013.

d'ajuster uniquement pour des facteurs confondants connus et mesurés (ou pour des facteurs confondants non mesurés pour lesquels des proxis sont connus et mesurés). Selon Brooks et Ohsfeldt,¹¹¹ la performance des PS est non seulement limitée aux facteurs confondants inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS, mais l'utilisation d'un PS amplifierait l'impact de tous les facteurs confondants non inclus dans ce modèle. Selon ces auteurs, le fait que deux individus avec le même PS peuvent être assignés à deux traitements différents pourrait être dû au fait que certains facteurs confondants ne sont pas inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer ce PS. Ces résultats sont très importants, car la présence de facteurs confondants non mesurés ou inconnus est toujours plausible.

La deuxième faiblesse des PS est qu'ils sont sujets aux biais d'information; si l'information utilisée pour estimer le PS est erronée, le PS sera erroné. Stumer et collègues¹⁶ ont développé une méthode, la calibration des PS (traduction libre de « *Propensity Score Callibration* »), qui cherche à corriger les PS grâce à une validation de données. L'utilisation de cette méthode nécessite plusieurs étapes. La première étape consiste à estimer le PS des patients inclus dans l'étude selon l'approche décrite à la section 2.2.6.1.1. La deuxième étape consiste à valider l'information vis-à-vis le ou les facteurs confondants inclus dans ce modèle sujet à l'erreur grâce à une étude de validation interne (voir section 2.2.2.1) entreprise auprès d'un échantillon de la population à l'étude. La troisième étape consiste à estimer un deuxième PS chez cet échantillon de la population. La quatrième étape consiste à comparer les deux PS obtenus chez chacun des individus compris dans l'échantillon de validation (c.-à-d., le PS obtenu sans la validation de données au PS obtenu suite à la validation des données) afin d'identifier le facteur de correction permettant d'ajuster le PS original. La dernière étape consiste à appliquer le facteur de correction identifié dans l'échantillon aux PS des autres patients à l'étude. L'utilisation de cette méthode dans le cadre d'étude observationnelle utilisant des bases de données médico-administratives est limitée par deux points : 1) il peut être difficile d'obtenir de l'information directement auprès de la population à l'étude (voir la

section 2.2.2.1) et l'information obtenue auprès de cet échantillon peut aussi être sujette aux biais d'information.

La dernière faiblesse des PS que j'identifierai est qu'ils permettent l'ajustement d'un seul type de facteurs confondants, soit ceux présents au moment d'initier le traitement^{XIX.8}. Même si cette limite est généralement reconnue comme une force des PS, je l'identifie ici comme une faiblesse, car les PS ne permettent pas de contrôler pour des facteurs confondants arrivant suite à l'initiation du traitement.⁸ Tel qu'identifié au préalable, les PS n'ajustent pas pour des facteurs confondants n'étant pas inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS.¹¹¹ Or, comme un facteur confondant arrivant suite à l'initiation du traitement ne serait pas inclus (ou ne devrait pas être inclus) dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS, celui-ci ne sera pas ajusté par le PS. Lorsque ce type de facteurs confondants est identifié, celui-ci devrait être contrôlé grâce à une seconde méthode (p. ex., l'inclure comme variable indépendante variant dans le temps [traduction libre de « *time-varying covariate* »] dans le modèle de régression multivariable examinant l'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt). Cette faiblesse pourrait aussi avoir un impact sur l'inclusion de facteurs confondants présents au moment d'initier le traitement qui varient aussi dans le temps. Malgré le fait que ceux-ci peuvent être inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS, il est incertain si le PS permettra toujours l'ajustement adéquat de ceux-ci. Cette problématique est amplifiée lorsque la prise du traitement n'est pas un événement ponctuel (p. ex., comme dans la prise d'un médicament de manière chronique) et qu'un facteur confondant variant dans le temps peut influencer la probabilité de changer ou discontinuer le traitement. Malgré le fait que ce problème peut biaiser les résultats d'une étude observationnelle,¹¹² il m'est impossible de clairement identifier à quel point l'utilisation du PS dans ce type de situation peut biaiser les résultats de l'étude et si leur performance s'estompe après une période de suivi définie.

^{XIX} Un lecteur assidu remarquera que cette formulation diffère légèrement de la définition du biais d'indication normalement utilisée, mais cette distinction est volontaire.

Les modèles structuraux marginaux (traduction libre de « *marginal structural models* ») permettent ce type d'ajustement grâce à une variation de l'IPW en fonction du PS des patients, soit la pondération inverse de la probabilité d'être traité.^{113, 114} Malgré le fait que cette technique se rapproche de l'utilisation des PS grâce à l'IPW, l'inverse de la probabilité d'être traité est estimé en tenant compte que l'exposition, les facteurs confondants et l'interaction entre les deux peuvent fluctuer dans le temps. Suite à l'estimation de cette pondération, elle est aussi utilisée afin de créer une pseudo-population dans laquelle l'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt est estimé.

2.2.6.2 Le score de propension à hautes dimensions

Comme identifié dans la section précédente, une des lacunes majeures des PS est qu'ils permettent uniquement l'ajustement pour des facteurs confondants connus par l'investigateur et mesurés dans la base de données.^{2, 14, 86, 110} Cependant, une base de données médico-administratives comporte une quantité énorme d'informations, pouvant inclure des facteurs confondants qui sont inconnus à l'investigateur. En 2009, Schneeweiss et collègues ont développé une nouvelle méthode qui est basée sur le PS créé par Rosenbaum et Rubin, soit l'hdPS.^{2, 3} Cette nouvelle méthode cherche à améliorer la performance des PS vis-à-vis le biais de confusion en identifiant un nombre important de facteurs confondants normalement ignorés par les investigateurs afin de les inclure dans un PS.³ Tout comme le PS, l'hdPS implique la création d'un modèle de régression permettant d'identifier la probabilité d'un patient à être initié sur un traitement A plutôt que sur un traitement B conditionnelle à une liste de facteurs confondants potentiels observés au moment d'initier le traitement. Cependant, à la différence du PS, la méthode de l'hdPS n'est pas limitée aux covariables sélectionnées par l'investigateur, mais comprend aussi une liste de covariables identifiées grâce à un algorithme standardisé développé par Schneeweiss et collègues.³

La section de ce chapitre décrivant l'hdPS sera séparée en trois sous-sections : la première décrira ce qu'est une « haute dimension », la deuxième détaillera le processus entrepris afin d'estimer l'hdPS des patients et la dernière présentera les forces et faiblesses de cette méthode.

2.2.6.2.1 Définition d'une haute dimension

La méthode de l'hdPS est basée sur l'utilisation de données comprises dans les hautes dimensions (traduction libre de « *high dimensions* » aussi identifié sous le terme de « *data dimensions* » par les auteurs)³ comprises dans la ou les banques de données utilisées pour entreprendre l'étude observationnelle. Malgré le fait qu'il n'existe pas de définition formelle de ce qu'est une haute dimension, en me basant sur la description donnée dans l'article,³ je définis ce terme comme étant un ensemble de covariables provenant d'une même et unique base de données identifiée selon un système de classification spécifique à l'haute dimension de la variable (p. ex., les dénominations communes ou la classification anatomique, thérapeutique et chimique pour identifier des médicaments représenteraient deux sortes d'hautes dimensions spécifiques aux médicaments). Les auteurs fournissent une liste abrégée des hautes dimensions les plus fréquemment identifiées dans une base de données médico-administratives : 1) liste de codes diagnostics posés par un médecin, 2) liste de procédures médicales posées par un médecin et 3) liste des médicaments administrés^{XX} à un patient. Telle qu'identifiée par les auteurs eux-mêmes, cette liste d'exemples est très succincte et d'autres hautes dimensions pourraient être considérées si celles-ci sont disponibles aux investigateurs. Les auteurs suggèrent eux-mêmes les résultats d'examens de laboratoire,³ mais un autre exemple pourrait être une haute dimension spécifique aux habitudes de vies (qui pourraient comprendre de l'information sur le tabagisme, l'activité physique, l'alimentation) comme ce qui est disponible dans la base de données du *General Practice Research Database*.³²

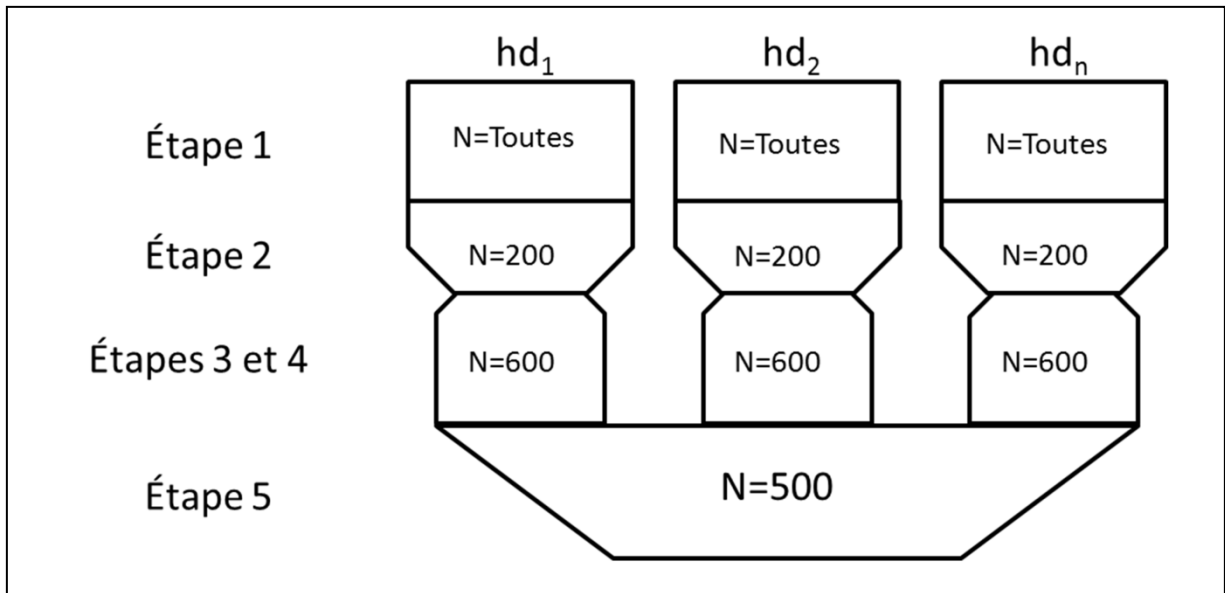
2.2.6.2.2 Description de l'algorithme du score à propension à hautes dimensions

Selon les auteurs, l'algorithme de l'hdPS est composé de 7 étapes distinctes.³ Malgré le fait qu'il serait possible de séparer certaines étapes et d'en regrouper d'autres, l'algorithme de l'hdPS sera décrit dans cette section en utilisant la séquence d'étapes utilisée par les auteurs.

^{XX} Le terme « administrés » a été choisi afin d'alléger le texte. Selon l'information contenue dans la base de données, les termes « dispensés » ou « prescrits » pourraient être plus appropriés.

Je réfère tout lecteur à la figure 7 (p.31) qui présente une schématisation des étapes 1 à 5 de l’algorithme de l’hdPS. La description de l’algorithme dans cette section ainsi que dans la figure 7 (p.31) identifieront les valeurs par défaut de l’algorithme^{XXI}.

Figure 7. Schématisation des étapes 1 à 5 de l’algorithme de l’hdPS



hd_{1-n}, liste des hautes dimensions sélectionnées ; N, nombre de covariables considérées à chaque étape par l’algorithme

Étape 1 : Sélection des hautes dimensions

La première étape comporte trois sous-étapes. La première sous-étape représente l’identification par l’investigateur de toutes les hautes dimensions qui seront examinées par l’algorithme de l’hdPS. Comme il est identifié dans la figure 7 (p.31), suite à ce choix, l’algorithme fonctionne en silo (chaque silo représentant une haute dimension différente) jusqu’à la fin de l’étape 4.

^{XXI} J’identifierai dans le texte lorsqu’une valeur autre que la valeur par défaut peut être utilisée.

La deuxième sous-étape demande de spécifier une période de temps rétroactive à l'initiation du traitement pendant laquelle il faudra identifier la présence de facteurs confondants potentiels. Les durées des périodes rétroactives d'observation les plus fréquemment utilisées sont de 6 et 12 mois,¹¹⁵ mais le choix de la durée demeure à la discrétion des investigateurs et devrait être sélectionné en fonction de la problématique étudiée.

La dernière sous-étape demande l'identification par l'investigateur des variables qui seront forcées dans le modèle de régression permettant d'estimer l'hdPS des patients ainsi que l'identification de celles devant être ignorées par l'algorithme. L'identification des covariables à inclure dans le modèle de régression est relativement simple. Afin de correctement utiliser l'algorithme, l'investigateur doit distinguer les covariables sociodémographiques de base (identifiées comme étant les *covariables d* dans le texte) (p. ex., sexe, âge et date d'entrée dans la cohorte) des autres covariables (identifiées comme étant les *covariables a* dans le texte) qui seront forcées dans le modèle (cette distinction est nécessaire pour l'étape 4 de l'algorithme). L'autre partie de cette sous-étape est plus complexe. Tout comme dans le cas des PS, toute covariable étant corrélée avec l'exposition ou l'événement ou seulement associée à l'exposition (c.-à-d., une variable instrumentale)^{XXII} ou à l'événement devrait être masquée à l'algorithme^{XXIII}. Cependant, comme l'identification des covariables à exclure doit être faite *a priori* et parmi plusieurs milliers de covariables, cette étape est généralement ignorée, malgré l'impact potentiel sur la performance des PS (y compris l'hdPS) de l'inclusion de ces covariables dans les modèles.^{12, 93, 99, 100, 101, 102, 103}

^{XXII} Malgré le fait que l'inclusion de variables instrumentales dans l'hdPS devrait réduire sa performance,¹² Schneeweiss et collègues n'ont pas remarqué cette baisse de la performance dans leur étude.³

^{XXIII} L'utilisation ici du terme « masquée » réfère au fait que la covariable ne doit pas être présente dans le fichier dans lequel l'algorithme sera appliqué.

Étape 2 : Identification des covariables potentielles incluses dans chaque haute dimension sélectionnée

Tout comme la première étape de l'algorithme, cette deuxième étape peut être subdivisée en plusieurs sous-étapes. Dans un premier temps, l'algorithme demande de créer une covariable binaire additionnelle (présence ou absence de la covariable chez le patient ; les covariables créées à cette étape seront dorénavant identifiées comme étant les *covariables n*) pour chaque covariable présente dans l'haute dimension et ensuite d'identifier la prévalence de celles-ci dans la cohorte. Chaque *covariable n* dont la prévalence < 100 personnes est exclue^{XXIV}. Suite à l'exclusion des *covariables n* ayant une prévalence trop faible, les *covariables n* admissibles (c.-à-d., dont la prévalence ≥ 100 personnes) sont classées en ordre décroissant en fonction de leur prévalence. Le classement des *covariables n* tient compte du fait que celles-ci suivent une distribution binomiale (p. ex., une prévalence de 40% du code 1 est équivalente à une prévalence de 60% [soit 100% - 40%] du code 2 ; ces deux covariables seront donc classées au même rang). Suite au classement en ordre décroissant des *covariables n*, l'algorithme sélectionne les 200^{XXV} *covariables n* les plus prévalentes de la haute dimension ; les covariables sélectionnées sont admissibles à continuer à l'étape 3.

Étape 3 : Identification de la récurrence des covariables

La troisième étape identifie la récurrence des *covariables n* sélectionnées par l'algorithme à l'étape 2 grâce à la création de jusqu'à 3 nouvelles covariables (dorénavant identifiées comme étant les *covariables r*) par *covariable n* sélectionnée à l'étape 2. Pour atteindre ce but, plusieurs sous-étapes sont nécessaires. En premier lieu, l'algorithme identifie

^{XXIV} Depuis la version 2.4.4 du « *Pharmacoepidemiology Toolbox* », ¹¹⁶ ce critère (prévalence chez au moins 100 personnes) n'est plus obligatoire. Cependant, la version de l'algorithme de l'hdPS (c.-à-d., la version 1) qui est utilisée dans le cadre des Articles II et III de cette thèse ne permettait pas cette modification. Or, toute covariable pouvant être incluse dans le modèle de régression permettant d'estimer l'hdPS des patients dans cette thèse devait être identifiée chez au moins 100 personnes.

^{XXV} Cette valeur peut être modifiée par l'investigateur si désiré.

la récurrence dans la période de temps rétroactive (sélectionnée lors de l'étape 1) de chaque *covariable n* sélectionnée à l'étape 2 chez chacun des patients inclus dans la cohorte. En deuxième lieu, la distribution de la récurrence de toutes les *covariables n* sélectionnées est examinée afin d'identifier la valeur médiane et le 75^e percentile de la distribution de chacune d'entre elles. En dernier lieu, il faut réexaminer la récurrence par individu de chacune des *covariables n* sélectionnées en fonction de 3 critères distincts ; est-ce que la récurrence de la *covariable n* sélectionnée chez le patient est 1) ≥ 1 , 2) $\geq 50^{\text{e}}$ percentile (la médiane) de la distribution de sa récurrence et 3) $\geq 75^{\text{e}}$ percentile de la distribution de sa récurrence^{XXVI}. Chacun de ces trois critères est par la suite converti en une covariable binaire unique (p. ex., le code est présent ≥ 1 fois chez le patient ou non). Suite à l'étape 3, il est important de noter que seules les *covariables r* peuvent être sélectionnées pour les étapes subséquentes de l'algorithme, les *covariables n* créées à l'étape 2 étant abandonnées à partir de ce point. Le tableau 2 (p.34) présente un exemple de la création des *covariables r* d'une *covariable n* hypothétique sélectionnée à l'étape 2.

En plus de ces trois *covariables r*, les créateurs de l'algorithme de l'hdPS ont déjà mentionné l'ajout potentiel d'une 4^e *covariable r*.¹¹⁷ Celle-ci examinerait la distribution de la récurrence dans le temps des *covariables n* et serait basée sur les travaux de Suissa et collègues.¹¹⁸ Au moment d'écrire cette thèse, cette 4^e *covariable r* n'a pas été incluse dans aucune version de l'algorithme de l'hdPS.

Tableau 2. Exemple hypothétique de la création des covariables de récurrence d'une covariable sélectionnée à l'étape 2

<i>Patient</i>	<i>Récurrence du code A</i>	<i>Code A_1</i>	<i>Code A_méd</i>	<i>Code A_75</i>
----------------	-----------------------------	-----------------	-------------------	------------------

^{XXVI} Comme la récurrence d'une *covariable n* peut être très faible, il est possible que la médiane de la distribution de la récurrence soit égale à 0 ou à 1. Si tel est le cas, cette 2^e *covariable r* ne doit pas être créée. Pour la même raison, il se peut aussi que le 75^e percentile soit égal à 0, 1 ou à la médiane de la distribution de la récurrence. Si tel est le cas, cette 3^e *covariable r* ne doit pas être créée.

	<i>chez le patient</i>			
1	0	0	0	0
2	3	1	1	0
3	2	1	0	0
4	6	1	1	1
5	1	1	0	0

Cet exemple assume que la médiane de la distribution de la récurrence du Code A est égale à 3 et que le 75^e percentile de la distribution de la récurrence du Code A est égal à 5.

Code A_1, covariable indiquant que la récurrence du Code A chez le patient lors de la période rétroactive est ≥ 1 ; Code A_méd, covariable indiquant que la récurrence du Code A chez le patient lors de la période rétroactive est ≥ 3 ; Code A_75; covariable indiquant que la récurrence du Code A chez le patient lors de la période rétroactive est ≥ 5 .

Étape 4 : Identification du potentiel d'ajustement des covariables créées à l'étape 3

À cette étape, l'algorithme demande d'identifier le niveau de biais multiplicatif (identifié dans l'article original comme étant le « *multiplicative bias* » ou $Bias_m$)³ de toutes les *covariables r* créées à l'étape 3. Le $Bias_m$ de chaque *covariable r* est calculé grâce aux équations suivantes :¹¹⁹

$$Bias_m = \frac{P_{C1}(RR_{CD}-1)+1}{P_{C0}(RR_{CD}-1)+1} \text{ si le } RR_{CD} \geq 1 \text{ ou } Bias_m = \frac{P_{C1}\left(\frac{1}{RR_{CD}}-1\right)+1}{P_{C0}\left(\frac{1}{RR_{CD}}-1\right)+1} \text{ si le } RR_{CD} < 1$$

où le P_{C1} représente la prévalence de la *covariable r* dans le groupe exposé au traitement d'intérêt, où le P_{C0} représente la prévalence de la *covariable r* dans le groupe non exposé au traitement d'intérêt et où le RR_{CD} représente le risque relatif entre la covariable sélectionnée et l'événement d'intérêt de l'étude en tenant compte des *covariables d* identifiées à l'étape

1^{XXVII}. Suite au calcul du Bias_m de toutes les *covariables r*, les Bias_m sont transformés sous leurs formes logarithmiques (c.-à-d., log[Bias_m]).

Étape 5 : Sélection des covariables à inclure dans le modèle de régression logistique

Tel qu'indiqué dans la figure 7 (p.31), les étapes 1 à 4 sont répétées pour chaque haute dimension sélectionnée par l'investigateur et l'étape 5 regroupe l'ensemble des *covariables r* créées après chacune des étapes 4. Cette étape comporte deux sous-étapes. Lors de la première sous-étape, toutes les *covariables r* créées sont classées en ordre décroissant selon le log[Bias_m] de celles-ci. La deuxième sous-étape demande de sélectionner les 500^{XXVIII} premières covariables (identifiées dorénavant dans le texte comme étant les *covariables k*) selon le classement fait à la première sous-étape. Les *covariables k* sélectionnées à cette sous-étape sont ajoutées aux covariables *d* et *a* identifiées à l'étape 1 afin de produire un modèle de régression permettant d'estimer l'hdPS, qui comme dans le cas du PS, détermine la propension d'un patient à recevoir un traitement A au lieu d'un traitement B conditionnelle aux *covariables d, a* et *k*.

Étape 6 : Identification de l'hdPS des patients

L'étape 6 représente l'estimation de l'hdPS grâce au modèle de régression logistique créé à l'étape 5 de chaque patient inclus dans la cohorte. Malgré le fait que cette étape n'est pas décrite dans l'article original, l'exclusion des patients ayant des hdPS situés dans des zones de non-chevauchement des distributions de l'hdPS (c.-à-d., le « *trimming* »)^{96, 120} se ferait aussi à cette étape (voir la section 2.2.6.1.1)^{XXIX}.

^{XXVII} Comme il est sous-entendu dans cette phrase, avant d'entreprendre cette étape, l'investigateur doit avoir déjà identifié le statut vis-à-vis l'événement d'intérêt de tous les individus inclus dans la cohorte.

^{XXVIII} Cette valeur peut être modifiée par l'investigateur si désiré.

^{XXIX} À partir de cette étape, l'hdPS se comporte exactement comme un PS traditionnel estimé en fonction d'un très grand nombre de covariables.

Étape 7 : Utilisation du hdPS dans l'ajustement de l'association examinée

La dernière étape de l'algorithme consiste à utiliser l'hdPS des patients dans l'ajustement de la mesure d'association examinée dans le cadre de l'étude étiologique. Tout comme le PS, l'hdPS des patients peut être utilisé comme variable d'appariement ou de stratification, être inclus dans un modèle de régression ou dans l'IPW.^{3,20}

Considérant la complexité technique liée à la programmation de l'algorithme de l'hdPS, les auteurs ont développé une macro permettant d'automatiser le processus.¹²¹

2.2.6.2.3 Évaluation de la performance de la méthode du score de propension à hautes dimensions

À la différence du PS, la performance de l'hdPS ne peut pas être évaluée grâce à des modèles de simulations mathématiques étant donné le nombre de paramètres à simuler^{XXX}. Dans leur article original, Schneeweiss et collègues ont entrepris l'évaluation de la performance de l'hdPS et du PS en fonction de leur potentiel d'ajustement des mesures d'association lors de trois études étiologiques^{XXXI}.³ Brièvement, leurs analyses examinaient si la différence entre l'estimé ponctuel de la mesure d'association ajustée pour l'hdPS et l'estimé ponctuel de la mesure d'association obtenue lors d'ERC est inférieure à la différence entre l'estimé ponctuel de la mesure d'association ajustée pour le PS et l'estimé ponctuel de la mesure d'association obtenue lors de la même ERC. Vu que les trois comparaisons favorisaient l'ajustement avec l'hdPS, Schneeweiss et collègues ont déterminé que l'hdPS était plus performant que le PS.³ Plusieurs auteurs ont par la suite répété cette comparaison avec la même approche et ont obtenu des résultats similaires.^{18, 20, 21} Malgré le fait que ces résultats sont encourageants vis-à-vis la performance de l'hdPS, comme l'a indiqué Joffe,²² cette

^{XXX} Bien qu'il n'existe pas de limites réelles au nombre de paramètres pouvant être simulés, même les meilleurs programmeurs auraient de la difficulté à simuler un nombre aussi important de paramètres (>500).

^{XXXI} Ces trois études ont toutes été entreprises dans le cadre de la même publication.

comparaison n'est pas absolue. Plusieurs facteurs peuvent invalider cette comparaison, comme le fait que les populations étudiées lors d'ERC sont différentes des populations étudiées dans le cadre d'études observationnelles et le fait que l'observance aux médicaments dans le cadre d'études observationnelles puisse différer de l'observance observée dans le cadre des ERC (cette problématique est examinée plus en détail à la section 3.3).²³⁻²⁶ Étant donné que les PS et les hdPS ajustent uniquement pour les biais d'indication,⁸ nous considérons qu'il serait plus approprié d'évaluer leur performance en fonction de leur potentiel d'ajustement vis-à-vis ce biais (pour cette raison, nous avons utilisé cette méthode afin d'évaluer la performance de l'hdPS dans le cadre des Articles II et III de cette thèse).

2.2.6.2.4 Forces et faiblesses de la méthode du score de propension à hautes dimensions

Cette section présentera les forces et faiblesses de la méthode telles qu'elles ont été identifiées dans la littérature ainsi que certaines forces et faiblesses liées à l'utilisation de cette méthode que j'ai identifiée dans le cadre de mon doctorat. L'ordre de l'énumération des points ne reflète en rien l'importance de chaque point énuméré par rapport aux autres, mais plutôt l'ordre dans lequel je les ai identifiés.

Comme je l'ai identifié à la fin de la section précédente, une première faiblesse de la méthode est que l'investigateur doit posséder un niveau de programmation relativement élevé s'il désire programmer lui-même l'algorithme de l'hdPS. Comme identifié précédemment, Schneeweiss et collègues ont développé une macro SAS permettant d'automatiser l'algorithme de l'hdPS.¹²¹ Malgré le fait que la macro élimine la nécessité de programmer l'algorithme, son utilisation peut être complexe pour tout chercheur avec un niveau limité de programmation et peut donner l'impression que la méthode est un « système en boîte noire » compréhensible uniquement à ceux qui l'ont développée. Le fait que la méthode de l'hdPS fut principalement évaluée que par des équipes comprenant au moins un membre des auteurs originaux de la méthode peut accentuer cette impression.¹⁹

La plus grande force de l'hdPS provient du fait que, grâce à son utilisation, l'investigateur peut ajuster pour une très grande quantité de facteurs confondants mesurés, dont certains lui sont peut-être inconnus.³ Cette force est notable vu que le PS ne peut qu'ajuster pour les facteurs confondants qui sont connus à l'investigateur.^{2, 14, 86, 110}

D'autres points en lien avec l'utilisation de la méthode de l'hdPS demeurent incertains et, par conséquent, pourraient être considérés comme étant des faiblesses de l'utilisation de l'hdPS.

Le premier des points considérés ici se réfère à l'identification et aux nombres d'hautes dimensions devant être considérés afin que la méthode fonctionne adéquatement. Comme j'ai décrit dans la section 2.2.6.2.2, l'algorithme de l'hdPS comporte très peu d'étapes qui dépendent de l'investigateur, la plus importante de celles-ci étant l'identification des hautes dimensions devant être examinées par l'algorithme. Autant que je sache, il n'existe aucune recommandation officielle sur le nombre minimal ou optimal d'hautes dimensions devant être sélectionnées afin de correctement utiliser cette méthode. Malgré cela, d'un point de vue théorique, plus l'investigateur choisit un nombre élevé d'hautes dimensions riches en information permettant d'identifier des facteurs confondants, plus cette méthode devrait être performante. Cependant, l'inverse pourrait être plus problématique. Si trop peu d'information est disponible à l'algorithme (soit en nombre d'hautes dimensions, soit en quantité d'information comprise dans chacune des hautes dimensions, soit les deux), l'algorithme pourrait sélectionner des covariables n'étant pas des facteurs confondants (p. ex., des variables instrumentales), ce qui pourrait biaiser les résultats de l'étude étiologique.^{12, 93, 109}

Le deuxième point se réfère au nombre de covariables sélectionnées à l'étape 2 de l'algorithme. Par défaut, l'algorithme sélectionne les 200 covariables les plus prévalentes (ces covariables ont été identifiées comme étant les *covariables n* à la section 2.2.6.2.2) de chacune des hautes dimensions définies par l'investigateur. Malgré le fait que 200 covariables puissent sembler être un nombre important de covariables (surtout en comparaison au nombre de covariables normalement incluses dans un PS), ce nombre peut être petit en comparaison au nombre total de covariables pouvant être incluses dans une haute dimension. Par exemple, cinq des six hautes dimensions qui sont considérées dans le cadre de cette thèse comprennent plus de 200 covariables (c.-à-d., les deux hautes dimensions provenant des fichiers de la Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière [MED-ECHO] et trois des quatre hautes dimensions provenant des fichiers de la RAMQ [voir les résultats de l'Article III]). Aucune étude examinant cette problématique ne fut identifiée lors de l'écriture de cette thèse. Malgré cela, ultimement, cette limite implique deux problèmes complémentaires : 1) si le nombre choisi est trop bas, cela ignore le fait que certaines hautes

dimensions peuvent contenir un nombre important de facteurs confondants, et 2) si ce nombre est trop haut, elle favorise les hautes dimensions comprenant peu de covariables. Malgré le fait que choisir un nombre élevé de *covariables* n à sélectionner peut favoriser les hautes dimensions comprenant peu de covariables, ce problème ne risque pas d'influencer la performance de l'hdPS, car l'algorithme de sélection favorise les covariables présentant un potentiel d'ajustement élevé (étape 5 de l'algorithme de l'hdPS). À l'opposé, choisir un nombre trop faible de *covariables* n à sélectionner, afin de limiter l'impact des hautes dimensions comprenant peu de covariables, pénaliserait irréversiblement les hautes dimensions comprenant un nombre important de facteurs confondants. Pour ces raisons, choisir un nombre important de *covariables* n à sélectionner devrait être favorisé, mais je ne peux pas identifier quel serait le meilleur nombre à spécifier dans l'algorithme.

Le troisième point se réfère au nombre de covariables sélectionnées à l'étape 5 de l'algorithme (ces covariables ont été identifiées comme étant les *covariables* k à la section 2.2.6.2.2). Comme identifié précédemment, l'algorithme suggère de sélectionner les 500 covariables présentant les plus grands potentiels d'ajustement selon les résultats des différentes étapes 4 (une étape 4 par hautes dimensions spécifiée par l'investigateur). Malgré l'importance potentielle de ce critère, la valeur par défaut semble basée sur un choix relativement arbitraire :

*«We selected the top $k=500$ binary empirical covariates (about 10% [10.4%])».*³

Une étude a examiné l'impact du nombre de covariables sélectionnées à cette étape en comparant la performance de la méthode de l'hdPS en fonction de quatre valeurs distinctes (nombre de *covariables* k sélectionnées = 200, 500, 700 et 900).²⁰ Les résultats de cette étude démontrent que, comme attendu, la méthode de l'hdPS est plus performante lorsque le modèle de régression permettant d'estimer l'hdPS comprend un plus grand nombre de covariables, mais l'impact sur la performance est marginal.²⁰ Ces résultats sont similaires aux résultats obtenus dans le cadre de l'étude originale (comparaison du nombre de *covariables* k sélectionnées = 200 versus nombre de *covariables* k sélectionnées = 500).³ Malgré ces résultats, ces deux études ne permettent pas d'identifier si l'hdPS serait aussi performant dans

le contrôle du biais d'indication si moins de covariables étaient sélectionnées (c.-à-d., nombre de *covariables k sélectionnées* < 200) par l'algorithme.

Un quatrième point se réfère à l'ordre mêmes de l'algorithme de sélection. Dans la manière que l'algorithme est conçu, les facteurs confondants potentiels sont identifiés, ensuite la prévalence de ceux-ci dans la base de données est estimée et finalement le potentiel de confondance de chaque variable sélectionnée est calculé. Il se peut que, par l'utilisation de cet ordre, l'algorithme de sélection exclut une variable présentant un fort potentiel de confondance si celle-ci ne serait pas assez prévalente pour être sélectionnée. Quoique théoriquement plausible, comme identifié au début du Chapitre 2, le potentiel de confondance d'une variable dépend de trois points, 1) la force de l'association entre le facteur confondant et l'exposition, 2) la force de l'association entre le facteur confondant et l'événement d'intérêt et 3) la prévalence du facteur confondant dans la population. Or, malgré le fait qu'il est possible qu'un facteur confondant présente une grande association avec l'exposition et avec l'événement d'intérêt, son potentiel de confondance risque d'être faible s'il présente aussi une prévalence trop faible pour être sélectionné à l'étape 3 de l'algorithme, mais cela n'est pas garanti. Selon mon expérience avec l'algorithme, malgré cette lacune potentielle, je crois que cet ordre a été privilégié afin de réduire le temps computationnel de l'algorithme de sélection^{xxxii}.

^{xxxii} Dans le cas où le potentiel de confondance serait estimé avant l'identification de la prévalence des covariables, le potentiel d'ajustement de toutes les covariables présentes dans la base de données devrait être estimé.

Chapitre 3. L'association entre l'exposition aux statines et le diabète

Comme identifié à la section 2.2.6.2.3, l'évaluation de la performance de l'hdPS ne peut pas être entreprise dans le cadre d'une analyse de simulations mathématiques, nous avons donc décidé de l'évaluer dans le cadre d'une étude étiologique où il existe un potentiel de biais d'indication, soit dans le cadre d'une étude examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète.²⁷⁻²⁹

Brièvement, la problématique entourant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète est apparue en 2001 avec la publication de Freeman et collègues¹²² d'analyses supplémentaires de l'étude *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS). Dans de cette publication, les auteurs ont identifié que l'exposition à la pravastatine réduirait le risque de diabète. Suite à cette première publication, plusieurs chercheurs ont examiné l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète afin d'identifier si cet effet protecteur était unique à la pravastatine ou s'il était commun à l'ensemble des statines, mais aucune équipe n'a retrouvé cet effet protecteur. L'hypothèse que l'exposition aux statines pouvait réduire le risque de diabète a perduré jusqu'à la publication par Ridker et collègues en 2008 de l'étude *Justification for the Use of Statins in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) dans laquelle les patients exposés à la rosuvastatine présentaient un risque accru de développer le diabète.¹²³

Le présent chapitre fera un retour sur l'historique de cette problématique en identifiant les différentes études ayant examiné l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète. Ce recensement de la littérature sera séparé en deux sous-sections en fonction de leur paradigme général, à savoir s'il était assumé que les statines pouvaient protéger ou augmenter le risque de diabète (c.-à-d., avant ou après la publication de l'étude JUPITER). Suite à ce recensement de la littérature, je conclurai ce chapitre en me concentrant sur le choix de

mesures d'exposition utilisées dans le cadre des études observationnelles basées sur des données médico-administratives identifiées dans la revue de la littérature.

3.1 Études entreprises lorsque le paradigme général présumait que les statines pouvaient réduire le risque de diabète

Comme indiqué en début de chapitre, la première étude ayant identifié une association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète était l'étude de Freeman et collègues publiée en 2001 basée sur les données de l'étude WOSCOPS.^{122, 124} Dans l'étude WOSCOPS,¹²⁴ 6595 hommes écossais âgés en moyenne de 55 ans souffrant d'hypercholestérolémie sans antécédent d'infarctus du myocarde (IM) ont été aléatoirement assignés à 40 milligrammes (mg) une fois par jour (*diebus* en latin [DIE]) de pravastatine (n = 3302) ou à un traitement placebo (n = 3293) et suivis pour une durée moyenne de 4,9 ans. Dans leur sous-étude de l'étude WOSCOPS, Freeman et collègues ont identifié que le risque de diabète était plus faible dans le groupe assigné à la pravastatine que dans le groupe assigné au traitement placebo (rapport de taux d'incidence [HR] ajusté = 0,70 intervalle de confiance [IC] à 95% [0.50 – 0.99]).¹²² L'identification de l'effet protecteur de la pravastatine vis-à-vis au risque de diabète tel qu'identifié par Freeman et collègues est limité par deux points. Premièrement, comme l'étude WOSCOPS randomisait uniquement des hommes écossais de 45 à 64 ans, lorsque l'étude de Freeman et collègues fut publiée, il était incertain si cet effet protecteur était uniquement présent chez les hommes exposés aux statines ou si l'effet pouvait aussi être observé chez les femmes (c.-à.-d., s'il y avait une interaction entre l'effet protecteur de l'exposition à la pravastatine vis-à-vis le risque de diabète et le sexe des patients). Deuxièmement, comme plusieurs l'ont rapportés,^{125, 126, 127, 128} la définition d'un cas de diabète utilisé par Freeman et collègues^{xxxiii} diffère de la définition traditionnellement

^{xxxiii} La définition utilisée par Freeman et collègues demandait que le taux de glucose dans le sang lorsqu'à jeun (TGJ) des patients soit $\geq 7,0$ millimoles par litre (mmol/L) à ≥ 2 reprises et il

utilisée^{XXXIV}. Vu la faible tendance statistique de leur résultat, il est possible que les conclusions de leur étude auraient été différentes s'ils avaient utilisé la définition traditionnelle^{XXXV}.

En 2003, une première ERC présentant le risque de diabète chez les patients exposés ou non à une statine (la statine étudiée dans cette étude était l'atorvastatine) fut publiée, soit l'étude *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA).¹²⁹ Dans cette étude, 10 305 patients hypertendus et présentant ≥ 3 facteurs de risque pour des maladies cardiovasculaires ont été aléatoirement assignés à recevoir soit 10 mg DIE d'atorvastatine ou un traitement placebo. Les patients randomisés dans l'étude étaient majoritairement des hommes (81%) et étaient âgés en moyenne de 63 ans. L'étude a été arrêtée prématurément après que les patients eurent été suivis 3,2 ans en moyenne (durée médiane de suivi des patients = 3,3 années). Selon les résultats de cette étude, l'exposition à l'atorvastatine n'était pas associée au risque de diabète (OR = 1,14 [IC à 95% 0,89 – 1,46])^{XXXVI}.¹²⁶ Malheureusement, l'étude ne permet pas d'identifier comment le diagnostic de diabète fut identifié chez les patients (p. ex., basé sur un test diagnostique, grâce à l'information fournie par le patient lui-même).

En 2003, les résultats d'une analyse supplémentaire de l'ERC *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID)^{130, 131} furent publiés. Les résultats de cette sous-étude présentaient le risque de diabète chez un sous-groupe de patients non-diabétiques à l'entrée dans l'étude LIPID. Brièvement, cette sous-étude se concentrait sur 6997 patients non-

fallait qu'au moins un résultat de TGJ des patients lors de la période de suivi soit $\geq 2,0$ mmol/L supérieur au TGJ observé à l'entrée dans l'étude.

^{XXXIV} L'ajout du critère spécifique à l'augmentation $\geq 2,0$ mmol/L supérieur au TGJ observé à l'entrée dans l'étude ne fait pas partie de la définition traditionnelle d'un diagnostic de diabète.

^{XXXV} Cette analyse additionnelle fut entreprise dans le futur et sera présentée dans la description de l'étude de Sattar et collègues dans de la section 3.2.¹²⁶

^{XXXVI} Cette étude présente uniquement la mesure d'association entre l'exposition à l'atorvastatine ou non et le diabète sous la forme d'une figure sans précisément identifier les résultats numériques. Les valeurs identifiées dans le texte proviennent de l'étude de Sattar et collègues identifiée à la section 3.2.¹²⁶

diabétiques (76.6% des patients inclus dans l'étude LIPID) aléatoirement assignés à 40 mg DIE de pravastatine (n = 3496) ou à un traitement placebo, la majorité de ces patients étaient des hommes (83%) et l'âge médian dans ce sous-groupe était de 62 ans (écart interquartile [IQR] 55 – 67). Selon les résultats de cette sous-étude,¹³¹ l'exposition à la pravastatine n'était pas associée au risque de diabète (OR=0,91 IC à 95% [0,71 – 1,71])^{xxxvii 126}.

En 2004, soit trois ans après la publication des résultats de Freeman et collègues,¹²² Jick et Bradbury¹³² publiaient la première étude observationnelle basée sur des données médico-administratives examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète. Cette étude a été entreprise en utilisant les données provenant du *General Practice Research Database*. Cette étude a utilisé un devis cas-témoin nichée dans une cohorte de patients souffrant d'hyperlipidémie ayant été exposés ou non à une statine entre le 1^{er} janvier 1991 et le 31 mars 2002. Pour être défini comme un cas dans cette étude, un patient devait avoir eu soit 1) une entrée indiquant un diagnostic de diabète accompagné d'au moins deux entrées indiquant la prescription d'un traitement pour le diabète (c.-à-d., insuline ou hypoglycémiant oral) ou 2) avoir ≥ 3 entrées indiquant que le diabète du patient est contrôlé par une diète alimentaire^{xxxviii}. Chaque cas fut apparié à jusqu'à quatre témoins en fonction de l'âge (une fenêtre temporelle de cinq ans était permise), le sexe, la pratique médicale du médecin de famille du cas, la date de l'événement du diabète chez le cas (dorénavant identifié comme étant la date index du cas et du témoin) et la date de la première entrée dans la base informatique du cas (une fenêtre temporelle de 2 ans était permise). La mesure d'exposition primaire de l'étude (Tableau 3, p.64) était séparée en trois niveaux d'exposition : 1) l'exposition actuelle aux statines (soit avoir reçu ≥ 2 prescriptions de statines [atorvastatine, cerivastatine, fluvastatine, pravastatine ou simvastatine] dans l'année précédant la date index),

^{xxxvii} L'étude de Keech et collègues¹³¹ ne fournissait pas la mesure d'association entre l'exposition à la pravastatine et le risque de diabète, le résultat identifié provient de l'étude de Sattar et collègues identifiée à la sous-section 3.2.¹²⁶

^{xxxviii} Malgré que ce type d'information ne soit pas disponible dans les banques de données médico-administratives du Québec, cette information peut être disponible dans la banque de données du *General Practice Research Database*.

2) une exposition passée (ayant reçu ≥ 2 prescriptions de statines depuis l'entrée dans la cohorte, mais aucune dans l'année précédant la date index) ou 3) aucune exposition aux statines (c.-à-d., aucune prescription de statine depuis la date d'entrée dans la cohorte). En plus de cette mesure d'exposition primaire, les auteurs ont aussi examiné s'il y avait une mesure d'association différente en fonction de la molécule à laquelle le patient était exposé (c.-à-d., exposition à la pravastatine ou exposition à la simvastatine^{XXXIX}) et ont examiné si les statines présentaient un effet protecteur dose-dépendant vis-à-vis le risque de diabète. Selon les résultats de cette étude, l'exposition actuelle aux statines n'était pas associée au risque de diabète (chez les patients actuellement exposés à la pravastatine l'OR=0.7 (IC à 95% [0.4 – 1.2]) et chez les patients actuellement exposés à la simvastatine, l'OR=1.0 (IC à 95% [0.4 – 1.2]) ; à l'exception d'une exposition passée à la pravastatine à comparer à aucune exposition aux statines (OR=2.4 IC à 95% [1.2 – 4.9]) aucune des autres mesures d'exposition examinées par les auteurs n'a démontré une association statistiquement significative entre l'exposition aux statines et le risque de diabète. Cependant, les auteurs ont identifié qu'il pourrait y avoir une tendance d'interaction entre l'exposition à la simvastatine et le sexe des patients ; l'exposition à la simvastatine ayant tendance à présenter un effet protecteur vis-à-vis au risque de diabète chez les hommes, mais non chez les femmes.

En 2007, les résultats de l'étude *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA) furent publiés.¹³³ Dans cette ERC, 5011 patients âgés ≥ 60 ans étaient aléatoirement assignés à 10 mg DIE de rosuvastatine (n = 2514) ou à un traitement placebo (n = 2497) et suivis pour une durée médiane de 32,8 mois (2,7 ans). Ces patients étaient majoritairement des hommes (76%) avec un âge moyen de 73 ans. Dans cette ERC, les auteurs ont mentionné que l'identification d'un nouveau cas de diabète après l'entrée à l'étude était un objectif tertiaire de l'ERC, mais n'ont pas spécifié comment les cas de diabète étaient

^{XXXIX} Les auteurs n'ont pas examiné l'effet individuel des autres statines, car l'utilisation des autres statines n'était pas assez importante dans leur cohorte.

identifiés^{XL}. Selon les résultats présentés dans cette ERC, l'exposition à la rosuvastatine n'était pas associée au risque de diabète (OR = 1,14 [IC à 95% 0,84 – 1,55])^{XLI}.(126)

En 2008, une première méta-analyse d'ERC examinant spécifiquement l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète fut publiée.(127) En plus des résultats provenant des études WOSCOPS, ASCOTT-LLA, LIPID et CORONA déjà présentés,^{122, 129, 131, 133} les auteurs ont inclus les résultats provenant d'une cinquième ERC, soit les résultats de l'étude *Heart Protection Study* (HPS)^{XLII 134}. Au total, cette méta-analyse d'ERC étudiait le risque de diabète chez 39 791 patients exposés à une statine (soit la pravastatine, la rosuvastatine, la simvastatine ou l'atorvastatine) ou à un traitement placebo, desquels 1407 (3,5%) cas furent identifiés. Selon les résultats de cette méta-analyse, l'exposition aux statines n'était pas associée au risque de diabète (risque relatif [RR] = 1,03 [IC à 95% 0,89 – 1,19]). Cependant, les auteurs ont identifié que les résultats de leur méta-analyse semblaient être affectés par une hétérogénéité des données et qu'il semblait y avoir un risque de biais de publication.¹²⁷ Lorsqu'ils ont exclu les deux ERC évaluant la pravastatine,^{122, 131} l'hétérogénéité des résultats disparaissait et les patients exposés aux statines (autre qu'à la pravastatine) présentaient un risque accru de diabète (RR = 1,14 [IC à 95% 1,02 – 1,28]). Avec ce résultat, cette méta-analyse est devenue la première étude à identifier qu'il y aurait possiblement un risque accru et statistiquement significatif de diabète lorsqu'exposé à une statine.

^{XL} Selon le texte de la méta-analyse par Coleman et collègues,¹²⁷ l'identification d'un nouveau cas de diabète fut déterminée grâce à l'information fournie par le médecin traitant du patient ou par le patient lui-même.

^{XLI} Les résultats de l'étude CORONA¹³³ ne fournissaient pas directement la mesure d'association entre l'exposition à la rosuvastatine et le risque de diabète. Les résultats présentés ici proviennent des résultats de l'étude de Sattar et collègues identifiée à la section 3.2.¹²⁶

^{XLII} L'étude HPS n'est pas présentée dans cette sous-section, car l'information permettant d'identifier le risque de diabète chez les patients non-diabétiques à l'entrée dans l'étude n'était pas disponible dans le manuscrit original de l'ERC.

3.2 Études entreprises lorsque le paradigme général assumait que les statines pouvaient augmenter le risque de diabète

En 2008, l'étude JUPITER fut publiée.¹²³ Cette étude a aléatoirement assigné 17 802 patients à recevoir soit 20 mg DIE de rosuvastatin (n = 8901) ou un traitement placebo (n = 8901) et ceux-ci ont été suivis pour une durée médiane de 1,9 années. La majorité des patients inclus dans cette ERC étaient des hommes (61,8%) et l'âge médian était de 66 ans (IQR = 60,0 – 71,0). Selon le texte de l'article, l'identification des nouveaux cas de diabète a été entreprise grâce à l'information fournie par le médecin traitant. Les auteurs ont identifié qu'il y avait une augmentation du risque de diabète chez les patients exposés à la rosuvastatine (OR = 1,25 [IC à 95% 1,05 – 1,49])^{XLIII 135}.

En 2009, une deuxième méta-analyse d'ERC examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète fut publiée.¹³⁵ Cette méta-analyse incluait les cinq ERC déjà incluses dans la méta-analyse de Coleman et collègues¹²⁷ ainsi que les données provenant de l'étude JUPITER.¹²³ Les résultats de cette méta-analyse sont particulièrement intéressants, car les auteurs ont entrepris deux méta-analyses distinctes ; la première méta-analyse comprenait les données provenant des six ERC examinées (incluant les résultats provenant de l'étude WOSCOPS) et la deuxième méta-analyse comprenait toutes les ERC examinées à l'exception des résultats provenant de l'étude WOSCOPS^{XLIV 122}. Lorsque nous considérons seulement les résultats de la première méta-analyse, qui examina un total de 57 593 patients (28 842 patients assignés à une statine [soit à 40 mg DIE de pravastatine, 10 mg DIE ou 40 mg DIE de rosuvastatine, 40 mg DIE de simvastatine ou à 10 mg DIE d'atorvastatine] ou à un traitement placebo), l'exposition à une statine n'était pas associée au risque de diabète (RR =

^{XLIII} La mesure d'association identifiée ici provient de la méta-analyse par Rajpathak et collègues¹³⁵ qui est décrite au paragraphe suivant, la mesure d'association n'étant pas fournie dans l'étude de Ridker et collègues.¹²³

^{XLIV} L'exclusion de cette étude était justifiée par les auteurs par le fait que l'étude de Freeman et collègues¹²² était la première étude à identifier une association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète.¹³⁶

1,06 [IC à 95% 0,93 – 1,22]). Comme pour les résultats de la méta-analyse de Coleman et collègues,¹²⁷ les résultats de cette première méta-analyse semblaient être affectés par une hétérogénéité des résultats.¹³⁵ Cependant, les résultats de la deuxième méta-analyse ont identifié que l'exposition aux statines augmentait le risque de diabète (RR = 1,13 [IC à 95% 1,03 – 1,23]) et ne semblaient pas être affectés par une hétérogénéité des résultats.¹³⁵ En plus de l'identification du risque accru de diabète chez les patients exposés à une statine, Rajpathak et collègues¹³⁵ ont identifié que le risque de diabète était plus important chez les personnes âgées (p = 0,029) et chez les femmes (p = 0,002).

En 2010, Mora et collègues¹³⁷ ont réévalué les données de l'étude JUPITER en stratifiant les participants à l'étude en fonction de leur sexe. Malgré le fait que le taux de diabète chez les femmes exposées à la rosuvastatine était statistiquement plus élevé que chez les femmes non exposées (HR = 1,49 [IC à 95% 1,11 – 2,01]), les résultats de cette publication n'identifiaient pas une interaction entre le sexe des patients et l'effet diabétogénique des statines.¹³⁷

En 2010, Sattar et collègues ont publié une des plus importantes méta-analyses examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète.¹²⁶ Dans cette méta-analyse, les auteurs ont inclus les données provenant de toutes les ERC comprenant ≥ 1000 patients exposés à soit une statine ou à un traitement placebo^{XLV}. En plus des six ERC^{122, 123, 129, 131, 133, 134} déjà identifiées dans la méta-analyse de Rajpathak et collègues,¹³⁵ Sattar et collègues ont inclus sept autres ERC^{139, 140-144, 145} dans lesquelles l'incidence de diabète n'avait pas été identifiée avant leur inclusion dans cette méta-analyse. Le diagnostic de diabète dans ces sept ERC était basé sur des données de laboratoire, mais la définition d'un cas incident de diabète différait selon la fréquence et la disponibilité des tests sanguins dans chacune de ces ERC. De plus, comme j'ai mentionné au préalable, Sattar et collègues ont réexaminé le risque

^{XLV} Les ERC comparant le risque de diabète chez les patients randomisés à différentes doses d'une même molécule ont été analysés dans la méta-analyse de Preiss et collègues¹³⁸ identifiée plus loin dans la section 3.2.

de diabète dans l'étude WOSCOPS en se limitant à la définition d'au moins deux TGJ $\geq 7,0$ mmol/L^{XLVI}. Selon les résultats de cette méta-analyse, l'exposition aux statines était associée avec une augmentation du risque de diabète de 9% (OR = 1,09 [IC à 95% 1,02 – 1,17]). Certains résultats secondaires de cette méta-analyse méritent aussi d'être mentionnés. Premièrement, si toutes les ERC identifiées dans cette méta-analyse avaient préalablement examiné le risque de diabète, l'étude *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) aurait trouvé une augmentation statistiquement significative du risque de diabète chez les patients exposés à une statine,¹⁴³ et ce, six ans avant la publication de l'étude JUPITER.¹²³ Deuxièmement, la méta-régression entreprise par Sattar et collègues a identifié que, comme Rajpathak et collègues l'avaient fait avant,¹³⁵ le risque de diabète chez les patients exposés à une statine était plus important dans les études incluant des patients plus âgés. Finalement, Sattar et collègues ont identifié que s'ils excluaient de leur méta-analyse les données provenant des deux ERC où les nouveaux cas de diabète étaient identifiés grâce à l'information fournie par les patients ou le médecin traitant, soit les données des études HPS et CORONA^{XLVII},^{133, 134} l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète devenait non-statistiquement significative (valeur-p = 0,10)^{XLVIII}.¹²⁶

L'année suivante, soit en 2011, Mills et collègues¹⁴⁶ ont publié une nouvelle méta-analyse d'ERC dans laquelle ils ont comparé le risque de diabète chez les patients exposés à une statine versus à un traitement placebo. Même s'il m'est impossible d'identifier en quoi leur stratégie de recherche d'articles diffère de la stratégie de recherche utilisée par Sattar et

^{XLVI} En utilisant cette définition, les résultats identifient qu'il n'y a pas d'association entre l'exposition à la pravastatine et le risque de diabète (OR = 0,79 [IC à 95% 0,58 – 1,10]).¹²⁶

^{XLVII} Comme identifié au préalable, le diagnostic de diabète dans l'étude JUPITER était aussi basé sur l'information fournie par le médecin traitant, mais Sattar et collègues identifient qu'il y avait aussi des résultats de tests de laboratoire permettant de confirmer le diagnostic.^{123, 126} Ces données additionnelles ont peut-être été fournies par Ridker et collègues à la demande de Sattar et collègues.

^{XLVIII} Les auteurs ne fournissent pas la mesure d'association spécifique à cette sous-analyse.

collègues^{XLIX, 126}, cette nouvelle méta-analyse a inclus les 13 ERC^{122, 123, 129, 131, 133, 134, 139-143, 144, 145} identifiées par Sattar et collègues¹²⁶ ainsi que trois ERC additionnelles.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Les résultats de cette nouvelle méta-analyse ont aussi identifié que l'exposition aux statines augmentait le risque de diabète de 9% (OR = 1,09 [IC à 95% 1,02 – 1,16]).¹⁴⁶

La même année, Waters et collègues¹⁵⁰ ont publié une étude dans laquelle ils ont évalué l'incidence de diabète dans trois ERC ayant examiné l'efficacité de 80 mg DIE d'atorvastatine dans la prévention d'événements cardiovasculaires^{L, 151-153}. Je ne décrirai pas en détails ces trois ERC, mais il est important de noter qu'une ERC¹⁵³ compara ce traitement (80 mg DIE d'atorvastatine) à un traitement placebo tandis que les deux autres ERC l'ont comparé à l'exposition à une dose plus faible d'une statine (soit 10 mg DIE d'atorvastatine ou 20 mg DIE de simvastatine).^{151, 152} Étant donné que Waters et collègues avaient accès aux données de tous les patients étudiés ainsi qu'aux résultats des TGJ, ils ont pu eux-mêmes évaluer l'incidence de diabète dans ces trois études. Il est intéressant de noter que la définition d'un nouveau cas de diabète que Waters et collègues ont utilisée est la même que celle utilisée par Freeman et collègues^{LI, 122} et ce, même si celle-ci fut critiquée par plusieurs.¹²⁵⁻¹²⁸ Leurs résultats indiquaient qu'il n'y avait pas d'association entre le risque de diabète et l'exposition à une haute dose d'atorvastatine versus une basse dose d'atorvastatine (HR = 1,10 [IC à 95% 0,94 – 1,29]) ou à une basse dose de simvastatine (HR = 1,19 [IC à 95% 0,99 – 1,44]). Cependant, les auteurs ont identifié que l'exposition à 80 mg DIE d'atorvastatine versus à un

^{XLIX} Les critères d'éligibilité des ERC inclus dans la méta-analyse de Mills et collègues¹⁴⁶ n'identifient pas si les ERC devaient suivre les patients pour une durée minimale. Dans la méta-analyse de Sattar et collègues,¹²⁶ toutes les ERC incluses dans leur méta-analyse devaient suivre les patients pour une durée minimale d'un an. Il se pourrait que cette distinction explique la différence entre les deux méta-analyses, mais il m'est impossible de confirmer la raison exacte de la différence entre les deux méta-analyses.

^L Le terme « méta-analyse » n'a pas été utilisé ici, car Waters et collègues ont présenté les trois ERC de manière indépendante.

^{LI} Cette définition est le TGJ des patients soit $\geq 7,0$ mmol/L à ≥ 2 reprises et il fallait qu'au moins un résultat de TGJ des patients lors de la période de suivi soit $\geq 2,0$ mmol/L supérieur au TGJ observé à l'entrée dans l'étude.

traitement placebo augmentait le risque de diabète (HR = 1,34 [IC à 95% 1,05 – 1,71]). Ces résultats mettent en lumière que, comme identifié par Sattar et collègues et par Mills et collègues,^{126, 146} l'exposition à une statine augmenterait le risque de diabète, mais que cette relation ne serait pas dose-dépendante. De plus, selon Watters et collègues,¹⁵⁰ l'exposition aux statines serait un facteur de risque mineur en comparaison aux facteurs de risque typiques du diabète (p. ex., le syndrome métabolique).

Quelques mois après la publication de l'étude par Waters et collègues,¹⁵⁰ une deuxième méta-analyse d'ERC fut publiée.¹³⁸ À la différence des méta-analyses d'ERC précédentes,^{126, 127, 135, 146} la méta-analyse de Preiss et collègues a examiné le risque de diabète uniquement chez les patients exposés à une haute dose versus à une basse dose de statines (« *intensive-dose* » versus « *moderate-dose* »).¹³⁸ Les auteurs ont identifié cinq ERC^{151, 152, 154-156} répondant à ce critère. Cette méta-analyse a identifié 2749 (8,4%) cas incidents de diabète parmi un total de 32 752 patients suivis en moyenne 4,9 années. Afin d'être identifié comme un nouveau cas de diabète, le patient devait soit : 1) avoir reçu un rapport d'événement indésirable identifiant qu'il était devenu diabétique, 2) avoir initié un traitement médical permettant de réduire le taux de glucose dans le sang ou 3) avoir eu ≥ 2 TGJ $\geq 7,0$ mmol/L (ou un TGJ $\geq 7,0$ mmol/L, si un seul TGJ était disponible). Selon leurs résultats, l'exposition à une haute dose de statine versus à une basse dose de statine augmentait le risque de diabète de 12% (OR = 1,12 [IC à 95% 1,04 – 1,22]). Ce résultat est particulièrement important, car il spécifie que l'effet diabétogénique des statines serait dose-dépendant, augmentant ainsi la plausibilité d'une association causale.¹⁵⁷ Malgré la qualité de cette méta-analyse, il est important de noter que l'identification des cas de diabète n'était pas un objectif de la majorité des ERC comprises dans cette méta-analyse^{LII 151, 152, 154-156}. Comme l'ont indiqué Preiss et collègues eux-mêmes,¹³⁸ il se peut qu'ils aient manqué certains cas incidents de diabète, ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats de leur analyses.

^{LII} La majorité des cas incidents de diabète identifiés sont basés sur des rapports d'événements indésirables (n=2059 cas [75%] incidents de diabète).

Le 9 janvier 2012, Culver et collègues¹⁵⁸ ont publié une des études les plus importantes portant sur la problématique entre l'exposition aux statines et le risque de diabète. Malgré le fait que cette étude n'est ni une ERC ni une étude observationnelle basée sur des données médico-administratives, vu l'importance de celle-ci dans l'historique de cette problématique, je me dois de la décrire. Brièvement, Culver et collègues ont réexaminé des données de l'étude du *Women's Health Initiative* (WHI),¹⁵⁹ une importante étude clinique (cette étude combinait un volet randomisé contrôlé et un volet observationnel) examinant plusieurs associations « exposition-événement d'intérêt » chez un groupe de 161 808 femmes américaines postménopausées entre 50 et 79 ans, afin d'identifier s'il y avait une association entre l'exposition aux statines chez les femmes postménopausées et le risque de diabète. L'étude de Culver et collègues¹⁵⁸ incluait 153 840 (95,1%) des 161 808 femmes incluses dans les études originales du WHI. Le statut d'exposition des femmes vis-à-vis une statine (l'exposition étant définie comme étant « prenant ou non » une statine) (Tableau 3, p. 64) était identifié grâce aux données colligées lors des suivis cliniques de l'étude du WHI (c.-à-d., à l'entrée dans l'étude et à 1, 3, 6 et 9 ans de suivi). Il est important de mentionner que l'étude n'était pas limitée à des utilisatrices incidentes de statines^{LIII,LIV}. L'identification des cas de diabète dans cette étude était basée sur l'information fournie par les patientes lors des suivis cliniques de l'étude du WHI; afin d'être identifiée comme un cas, une patiente devait mentionner avoir reçu un diagnostic de diabète par un médecin traitant. Selon les résultats de l'analyse primaire de leur étude, la prise de statine à l'entrée dans l'étude du WHI était associée avec une augmentation de 48% du risque de diabète (HR = 1,48 [IC à 95% 1,38 – 1,59])^{LV}. La majorité des analyses

^{LIII} Les utilisatrices prévalentes devaient mentionner depuis combien d'années elles prenaient des statines.

^{LIV} Selon l'information que j'ai pu identifier dans le texte, une patiente ayant arrêté de prendre une statine à tout moment avant l'entrée dans l'étude du WHI serait catégorisée comme étant non exposée.

^{LV} Malgré que ce résultat semble être anormalement élevé en comparaison aux différents résultats présentés dans le cadre de ce chapitre, il est similaire au résultat observé dans l'étude de Mora et collègues.¹³⁷

de sous-groupes entreprises par les auteurs soutiennent ce résultat. Cependant, les conclusions de cette étude sont sujettes à un important biais d'information (tant vis-à-vis le statut d'exposition que vis-à-vis l'événement d'intérêt) et sont particulièrement sujettes au biais d'indication.¹⁶⁰ Ceci est particulièrement vrai lorsque nous considérons que les auteurs n'ont pas identifié d'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète (HR non ajusté = 1,06 [IC à 95% 0,61 – 1,86])^{LVI} chez un sous-groupe de femmes chez qui les résultats de TGJ étaient disponibles.¹⁵⁸

Le 28 février 2012, en se basant principalement sur les résultats des études de Sattar et collègues et de Culver et collègues,^{126, 158} le *Food and Drug Administration* des États-Unis a imposé aux fabricants de statines qu'ils indiquent sur leur monographie que les statines pouvait augmenter le risque de diabète.¹⁶¹

En août 2012, Ridker et collègues ont publié des résultats d'analyses supplémentaires de l'étude JUPITER.¹⁶² Dans cette étude, les auteurs ont stratifié les patients en fonction de la présence ou absence de facteurs de risque de diabète à l'entrée dans l'étude. Les résultats de ces analyses supplémentaires décrivent que l'exposition aux statines n'était pas associée au risque de diabète chez les patients sans facteur de risque de diabète (HR = 0,99 [IC à 95% 0,45 – 2,21]), mais que le risque de diabète était augmenté chez les patients exposés aux statines présentant déjà des facteurs de risque de diabète (HR = 1,28 [IC à 95% 1,07 – 1,54]). Les auteurs ont aussi identifié que dans cette deuxième strate (c.-à-d., déjà à risque de diabète), le temps moyen entre l'entrée dans l'étude et l'avènement du diagnostic était plus court chez les patients exposés à la rosuvastatine que chez ceux exposés au traitement placebo (84,3 [écart type [SD] = 47,8] semaines versus 89,7 [SD = 50,4] semaines)^{LVII}. Ce résultat est particulièrement intéressant, car il souligne la possibilité que l'exposition aux statines agisse en synergie avec un ou plusieurs facteurs de risque (c.-à-d., une interaction entre l'exposition

^{LVI} Les auteurs ne fournissent pas la mesure d'association ajustée pour les facteurs confondants normalement ajustés pour dans le cadre de leur étude.

^{LVII} Les auteurs ne présentent pas de valeur-p pour ce résultat.

aux statines et un ou plusieurs facteurs de risque) déjà présents afin d'accélérer le processus amenant le patient à développer un diabète.

À partir de 2012, plusieurs études observationnelles basées sur des données médico-administratives examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète furent publiées. La première de ces études fut publiée par Wang et collègues et se basa sur les données médico-administratives taiwanaises.¹⁶³ Brièvement, Wang et collègues ont comparé le risque de diabète chez des patients exposés ≥ 30 jours à une statine (ou plusieurs statines) entre les années 2000 et 2003 versus à des patients non exposés à une statine avant l'an 2004^{LVIII}(Tableau 3, p. 64); tout patient exposé à une statine < 30 jours fut exclu de l'analyse. Dans leur étude, les auteurs ont apparié quatre patients non exposés à une statine à un patient exposé à une statine en fonction de l'âge, le sexe et le risque des patients de développer un événement artérosclérotique^{LIX}. La cohorte finale de leur étude comprenait 42 620 patients (8412 patients exposés à une statine : 33 648 patients non-exposés à une statine) et chaque patient était suivi pour une durée médiane de 7,2 (IQR : 6,1 – 8,7) ans. Les auteurs ont défini un patient comme étant un cas s'il y avait ≥ 1 entrée(s) indiquant un diagnostic de diabète (basé sur le code de classification internationale des maladies 9^e version [ICD-9]) et ≥ 1 entrée(s) indiquant une dispensation d'un médicament « antidiabétique »^{LX} pour une durée continue minimale de 30 jours. Les résultats de l'analyse primaire de l'étude indiquaient que le risque de diabète était augmenté chez les patients exposés à une statine (HR = 1,15 [IC à 95% 1,08 – 1,22]). Les auteurs ont aussi examiné si cette association était dose-dépendante,

^{LVIII} Les dates exactes ne sont pas inscrites ici, car celles-ci ne sont pas fournies par les auteurs dans leur publication.

^{LIX} Les auteurs décrivent cinq comorbidités (hypertension, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, hémodialyse, prévention secondaire) permettant d'estimer le risque d'événement artérosclérotique, cependant il est incertain si les patients furent appariés en fonction de chacun de ses critères ou si ceux-ci furent transformés en score composite.

^{LX} L'article n'identifie pas quels médicaments étaient considérés.

mais, selon leurs résultats, elle ne le serait pas (HR pour les hautes versus basses doses de statine = 1,01 [IC à 95% 0,83 – 1,22])^{LXI}.¹⁶³

Une deuxième étude observationnelle basée sur des données médico-administratives fut publiée en 2012 par Zaharan et collègues.⁽¹⁶⁴⁾ Cette étude était basée sur les données médico-administratives de l'Irlande et examinait un total de 239 628 patients ayant reçu une prescription pour une statine (soit l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine^{LXII}) et 996 043 patients n'en ayant pas reçu entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2007; cette catégorisation était utilisée par les auteurs comme mesure d'exposition primaire (c.-à-d., exposé ou non à une statine) dans leur étude (Tableau 3, p. 64). L'identification des cas de diabète était basée en fonction de la prescription ou non d'un médicament utilisé dans le traitement du diabète. Selon les résultats de l'analyse primaire de l'étude, l'exposition à une statine était associée avec une augmentation du risque de diabète (HR = 1,18 [IC à 95% 1,15 - 1,22]). Cette étude a la particularité d'être la première étude observationnelle basée sur des données médico-administratives à examiner si le risque de diabète chez les patients augmentait en fonction de la dose cumulative et/ou de la durée cumulative d'exposition à une statine. Malgré certaines différences en fonction de la molécule examinée, la majorité des analyses supplémentaires démontraient que le risque de diabète augmentait en fonction de l'augmentation de la dose cumulative et de la durée d'exposition.

En 2013, une sixième méta-analyse d'ERC examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète fut publiée.⁽¹⁶⁵⁾ À la différence des autres méta-analyses entreprises sur ce sujet,^{126, 127, 135, 138, 146} la méta-analyse de Navarese et collègues¹⁶⁵ était une méta-analyse en réseaux de 17 ERC. Malgré le fait que cette méta-analyse n'incluait pas de nouvelles données, elle a permis de comparer entre elles toutes les ERC publiées (à condition que celles-ci aient entrepris un suivi des patients d'une durée minimale d'un an et comprenait

^{LXI} L'article ne permet pas d'identifier comment les différentes doses-molécules ont été catégorisées.

^{LXII} Tout patient ne devait être assigné qu'à une seule molécule lors de la période de suivi.

> 1000 patients). Les auteurs avaient pour but d'examiner le risque de diabète en fonction de trois paires d'exposition différentes; 1) exposition à une haute dose de statine (soit, 80 mg DIE d'atorvastatine, 40 mg DIE de pravastatine, 20 mg DIE de rosuvastatine ou 20 mg DIE de simvastatine) versus l'exposition à un traitement placebo, 2) exposition à une dose modérée de statines (soit, 10 mg DIE d'atorvastatin, 10 ou 20 mg DIE de pravastatine ou 10 mg DIE de rosuvastatine) versus à un traitement placebo et 3) exposition à une haute dose versus à une dose modérée de la même statine (soit, 10 mg DIE d'atorvastatine vs 80 mg DIE d'atorvastatine, 10 ou 20 mg DIE de pravastatine versus 40 mg DIE de pravastatine ou 10 mg DIE de rosuvastatine versus 20 mg DIE de rosuvastatine). L'identification des cas de diabète dans cette méta-analyse était identique à la méthode utilisée par Sattar et collègues et par Mills et collègues^{LXIII}. (126, 146) À comparer à un placebo, aucune des doses de statines n'étaient associées au risque de diabète (OR pour ceux assignés à 10 mg DIE d'atorvastatine = 1.04 IC à 95% [0.74 – 1.48], OR pour ceux assignés à 20 mg DIE de pravastatine = 0.99 IC à 95% [0.68 – 1.41], OR pour ceux assignés à 10 mg DIE de rosuvastatine = 1.10 IC à 95% [0.78 – 1.58], OR pour ceux assignés à 40 mg DIE de simvastatine = 1.21 IC à 95% [0.93 – 1.57], OR pour ceux assignés à 80 mg DIE d'atorvastatine = 1.15 IC à 95% [0.90 – 1.51], OR pour ceux assignés à 40 mg DIE de lovastatine = 0.97 IC à 95% [0.90 – 1.51], OR pour ceux assignés à 40 mg DIE de pravastatine = 1.06 IC à 95% [0.85 – 1.30], OR pour ceux assignés à 20 mg DIE de rosuvastatine = 1.25 [0.75 – 2.01]). Tout comme pour la comparaison au traitement placebo, les résultats de cette étude ne démontre pas d'association entre les différentes doses de statines et le risque de diabète (OR pour ceux exposés à 10 mg DIE d'atorvastatine à comparer à ceux exposés à 80 mg DIE d'atorvastatine = 1.01 IC à 95% [0.58 – 1.73]; OR pour ceux exposés à 10 ou 20 mg DIE de pravastatine à comparer à ceux exposés à 40 mg de pravastatine = 0.93 IC à 95% [0.63 – 1.36] et OR pour ceux exposés à 10 mg DIE de rosuvastatine versus ceux exposés à 20 mg DIE de rosuvastatine = 0.88 [0.52 – 1.49]).¹⁶⁵

^{LXIII} 1) Avoir reçu un rapport d'événement indésirable dans l'étude d'un nouveau cas de diabète, 2) avoir initié un traitement médical hypoglycémiant ou 3) avoir eu ≥ 1 ou ≥ 2 TGJ $\geq 7,0$ mmol/L.

Le 14 mai 2013, Ko et collègues¹⁶⁶ ont publié la première de trois études observationnelles basées sur des données médico-administratives canadiennes, celle-ci étant basée uniquement sur les données ontariennes. Les auteurs avaient accès à un échantillon de 23 710 patients âgés de >65 ans ayant été hospitalisés pour un IM entre le 1^{er} avril 2004 et le 31 mars 2010 chez qui une statine fut prescrite^{LXIV}. Chaque patient fut catégorisé en fonction de la dose moyenne des prescriptions reçues dans les 100 premiers jours suite au congé de l'hôpital (suite à l'IM). Les patients ayant reçu une dose moyenne ≥ 40 mg DIE d'atorvastatine, ≥ 20 mg d'atorvastatine DIE ou ≥ 60 mg DIE de simvastatine ont été assignés au groupe « exposé à une haute dose de statines », tous les autres patients ont été assignés au groupe « exposé à une basse dose de statines »^{LXV} (Tableau 3, p.64). Suite à cette catégorisation, les auteurs ont apparié 8540 patients exposés à une basse dose à 8540 patients exposés à une haute dose en fonction de leur propension à recevoir une haute versus une basse dose de statine^{LXVI}. Dans cette étude, les cas de diabète ont été identifiés grâce au registre ontarien sur le diabète (*Ontario Diabetes Mellitus Database*)¹⁶⁷. Selon les résultats de cette étude, en comparaison à l'exposition à une basse dose de statine, l'exposition à une haute dose de statine n'était pas associé avec une augmentation du risque de diabète (13,6% d'incidence de diabète chez les patients exposés à une haute dose versus 13,0% d'incidence de diabète chez les patients exposés à une basse dose; valeur-p = 0,18^{LXVII}).

^{LXIV} Selon l'information disponible dans l'article, il est impossible d'identifier si cette population pouvait avoir reçu une prescription pour une statine avant l'entrée dans la cohorte.

^{LXV} Le texte ne permet pas d'identifier comment les patients ayant reçu des prescriptions pour différentes molécules dans ces 100 premiers jours ont été catégorisés.

^{LXVI} Cette propension a été estimée grâce à l'utilisation de la méthode de PS. Les variables incluses dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS des patients étaient : l'âge et le sexe des patients, le score de prédiction ontarien de la mortalité suite à un IM (ce score comprend les variables : histoire d'un choc cardiogénique, histoire d'une insuffisance cardiaque, histoire d'un cancer, histoire accident vasculaire cérébral, histoire d'œdème pulmonaire, histoire d'insuffisance rénale et histoire d'arythmie cardiaque) et le score de Charlson des patients.

^{LXVII} Les auteurs de l'étude ne fournissent pas la mesure d'association de leur étude.

Neuf jours après la publication de l'étude de Ko et collègues,¹⁶⁶ soit le 23 mai 2013, Carter et collègues ont publié une deuxième étude observationnelle basée sur les données médico-administratives ontariennes.¹⁶⁸ Cette deuxième étude a examiné le risque de diabète chez des utilisateurs incidents d'une statine et, à la différence de l'étude de Ko et collègues,¹⁶⁶ la population à l'étude n'était pas restreinte aux patients chez qui une statine fut prescrite en prévention secondaire. La mesure d'exposition utilisée dans cette étude était basée sur la première prescription de statines reçue par les patients inclus dans l'étude. Il est important de noter que chaque patient pouvait être assigné à un seul groupe comparateur, ceux-ci étant censurés s'ils discontinuaient le traitement auquel ils étaient assignés ou si ceux-ci recevaient une prescription pour une statine différente. Comme dans l'étude de Ko et collègues,¹⁶⁶ l'identification des cas de diabète était basée sur les données comprises dans le registre ontarien sur le diabète.¹⁶⁷ L'analyse primaire de l'étude comparait le risque de diabète chez chaque groupe de patients (soit exposés à l'atorvastatine, exposés à la fluvastatine, exposés à la lovastatine, exposés à la rosuvastatine ou exposés à la simvastatine) versus le risque de diabète chez les patients exposés à la pravastatine. Selon les résultats primaires de l'étude, en comparaison avec le risque de diabète chez les patients exposés à la pravastatine, l'exposition à la fluvastatine (HR = 0,95 [IC à 95% 0,81 – 1,11]) ou à la lovastatine (HR = 0,99 [IC à 95% 0,86 – 1,14]) n'était pas associée avec une augmentation du risque de diabète, mais que l'exposition à l'atorvastatine (HR = 1,22 [IC à 95% 0,81 – 1,11]), à la rosuvastatine (HR = 1,18 [IC à 95% 1,10 – 1,26]) ou à la simvastatine (HR = 1,10 [IC à 95% 1,04 – 1,17]) était associée avec une augmentation du risque de diabète. En plus de ces résultats, les auteurs ont identifié que le risque de diabète augmentait en fonction de la dose de statines prescrites (HR

pour une haute dose^{LXVIII} = 1,30 [IC à 95% 1,20 – 1,40] et HR pour une dose moyenne^{LXIX} = 1.22 [IC à 95% 1,19 – 1,26], en comparaison à une basse dose^{LXX}).

Finalement, en 2014, une troisième étude observationnelle basée sur des données médico-administratives canadiennes (sixième étude observationnelle au total) fut publiée par Dormuth et collègues au nom du groupe cNODES. Comme les autres études du groupe cNODES, un devis unique fut choisi par les différents investigateurs et appliqué aux différentes bases de données médico-administratives auxquelles les membres du groupe cNODES ont accès. Brièvement, le devis d'étude sélectionné était un devis cas-témoins niché dans une cohorte de nouveaux utilisateurs de statines (soit l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine) en prévention secondaire. Tout patient inclus dans cette cohorte était suivi pour une durée maximale de deux ans. Les cas de diabète étaient identifiés en fonction de deux critères (un patient devait répondre uniquement à un des deux critères afin d'être considéré comme étant diabétique), soit une entrée indiquant la présence d'un code diagnostique ICD-9 ou ICD 10^e version (ICD-10) de diabète suite à l'entrée dans la cohorte, soit une entrée indiquant que le patient avait reçu une dispensation ou prescription^{LXXI} d'un médicament utilisé pour le traitement du diabète (soit un hypoglycémiant oral ou de l'insuline); la première date à laquelle le patient répondait à l'un ou l'autre des deux critères était définie comme étant la date index du cas. Suite à l'identification des cas, chaque cas était apparié à jusqu'à 10 témoins en fonction de leur âge, leur sexe et la date d'entrée dans la cohorte du cas (la date index du cas était assignée à chacun des témoins auxquels il fut apparié). Tous les patients étaient séparés en fonction de s'ils avaient reçu une haute dose ou

^{LXVIII} Identifié comme étant une dose de ≥ 80 mg DIE d'atorvastatine ou une dose de ≥ 40 mg DIE de rosuvastatine.

^{LXIX} Identifié comme étant une dose de 20 mg à < 80 mg DIE d'atorvastatine, une dose de 10 mg à < 40 mg DIE de rosuvastatine ou une dose de ≥ 80 mg DIE de simvastatine.

^{LXX} Identifié comme étant une dose < 20 mg DIE d'atorvastatine, une dose < 10 mg DIE de rosuvastatine, une dose < 80 mg DIE de simvastatine ou toute dose de fluvastatine, de lovastatine ou de pravastatine.

^{LXXI} Selon l'information disponible dans la banque de données médico-administratives utilisée.

une basse dose de statines^{LXXII} lors de la période de suivi; tout patient ayant reçu ≥ 1 dispensation(s) ou prescription(s) d'une haute dose de statines antérieures à sa date index était considéré comme étant exposé à une haute dose (indépendamment du moment où cette [ces] dispensation[s] ou prescription[s] a [ont] été reçue[s]) (Tableau 3, p.64). Au total, cette étude examinait 136 966 patients provenant de huit juridictions différentes (six provinces canadiennes, des États-Unis et du Royaume-Uni). Selon les résultats combinés de l'analyse primaire de l'étude^{LXXIII}, l'exposition à une haute dose versus à une basse dose était associée avec une augmentation du risque de diabète de 15% (OR = 1,15 [IC à 95% 1,05 – 1,26]). La majorité des résultats individuels soutenaient les résultats combinés (seuls les résultats albertains identifiaient un effet protecteur vis-à-vis le diabète chez les patients exposés à une haute dose versus à une basse dose de statine (OR = 0,66 [IC à 95% 0,44 – 0,98]).

En résumé, un total de 6 méta-analyses comprenant 17 ERC et 6 études observationnelles basées sur des données médico-administratives ont examiné l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète et,^{126, 127, 132, 135, 138, 146, 163-166, 168, 169} malgré certaines divergences,^{150, 166} la tendance générale des résultats est que l'exposition à une statine augmente le risque de diabète selon une relation dose-dépendante.^{126, 127, 132, 135, 138, 146, 163-166, 168, 169} Cependant, malgré le fait que la problématique entourant l'association potentielle entre les statines et le diabète existe depuis maintenant 13 ans,¹²² le mécanisme d'action par lequel l'exposition aux statines serait associée au risque de diabète demeure inconnu.^{125, 128, 135, 170-175} À défaut d'avoir identifié le mécanisme d'action, certaines hypothèses biochimiques ont été identifiées : les statines pourraient soit 1) augmenter la résistance des cellules à l'insuline, 2) réduire le taux d'absorption du glucose dans les cellules, 3) diminuer le taux de sécrétion d'insuline et 4) augmenter le taux d'apoptoses des cellules-

^{LXXII} Toute dose ≥ 20 mg DIE d'atorvastatine, ≥ 10 mg DIE de rosuvastatine et ≥ 40 mg de simvastatine était considérée comme étant une haute dose, toute autre dose était considérée comme étant une basse dose.

^{LXXIII} Résultat combinant les résultats individuels de toutes les juridictions étudiées par le groupe cNODES.

β (cellules impliquées dans le contrôle et la sécrétion de l'insuline dans le corps)^{LXXIV} 125, 128, 135, 170-175 À la différence de ces quatre hypothèses qui assument que l'exposition aux statines augmente le risque de diabète, une cinquième hypothèse est aussi fréquemment identifiée dans la littérature : soit que l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète soit due au fait que les statines sont prescrites à des patients présentant des facteurs de risque de diabète (c.-à-d., la présence d'un biais d'indication)^{LXXV} 126, 135, 150, 160, 176

Malgré ces incertitudes quant au mécanisme d'action potentiel, la communauté scientifique reconnaît la plausibilité que toutes les statines présentent un faible effet diabétogénique, mais que celui-ci est négligeable face au large effet cardioprotecteur des statines.^{125, 126, 138, 146, 158, 162, 163, 169, 177-186}

3.3. Évaluation des mesures d'expositions examinées dans le cadre des études observationnelles basées sur des données médico-administratives

Comme indiqué à la dernière section, au moment d'écrire cette thèse, six études observationnelles basées sur des données médico-administratives avaient déjà été publiées^{LXXVI} 132, 163, 164, 166, 168, 169 Toutes ces études ont été entreprises dans le but d'identifier

^{LXXIV} Ces hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives, le mécanisme d'action des statines pourrait inclure seulement un ou plusieurs de ces mécanismes hypothétiques.

^{LXXV} Compte tenu que plusieurs ERC et méta-analyses d'ERC ont identifié une association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète,^{126, 127, 135, 138, 146} la plausibilité de cette cinquième hypothèse semble faible. Cependant, étant donné que plusieurs auteurs, certains ayant même entrepris des méta-analyses qui ont identifié une association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète,^{126, 135, 138} ont identifié cette hypothèse, je considère que cette hypothèse se doit d'être identifiée à ce point-ci.

^{LXXVI} Cependant, lorsque nous avons entrepris ce doctorat, seules les méta-analyses de Sattar et collègues et de Preiss et collègues et les études observationnelles de Culver et collègues et de Jick et Bradbury étaient publiées.^{126, 132, 138, 158}

si l'exposition aux statines était associée au risque de développer le diabète, et ce, même si aucun mécanisme d'action par lequel cette exposition pourrait être associée à cet événement n'est identifié^{LXXVII}. Cependant, afin d'entreprendre leurs études, ces équipes ont dû spécifier une mesure d'exposition qui reflète directement un mécanisme d'action.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Je conclurai donc ce chapitre en me concentrant plus spécifiquement sur les mesures d'exposition choisies pour ces six études afin d'identifier quels mécanismes d'action sont examinés dans le cadre de ces études.

Le tableau 3 (p.64) présente les différentes mesures d'exposition examinées ainsi que le mécanisme d'action sous-jacent à chacune d'entre elles. Il est important de mentionner que les investigateurs des différentes études n'ont pas spécifié le mécanisme d'action qu'ils ont supposé dans leurs études, il se peut que les mécanismes d'action identifiés dans ce tableau ne reflètent pas les choix des investigateurs.

Une analyse sommaire de ce tableau illustre le fait que chaque équipe a utilisé une (ou plusieurs) mesure(s) d'exposition distincte(s) (et, par le fait même, un mécanisme d'action distinct). Malgré ce fait, nous pouvons remarquer que certaines tendances se démarquent dans ce tableau. Premièrement, la majorité des études ont examiné la possibilité que l'effet diabétogénique soit commun à toutes les statines et que celui-ci soit spécifique à certaines molécules.^{132, 163, 164, 168} Puisque la communauté scientifique assume majoritairement que l'effet diabétogénique des statines est commun à toutes les molécules,^{125, 126, 138, 146, 158, 162, 163, 169, 177-186} il est possible que ces analyses aient uniquement été motivées par le fait que ces différentes études présentaient une puissance statistique suffisante pour entreprendre ce type d'analyses.

^{LXXVII} Cette formulation est choisie afin de refléter que le paradigme général assumait que les statines pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis le risque de diabète lorsque l'étude de Jick et Bradbury fut entreprise.¹³²

Tableau 3. Description des mesures d'exposition utilisées dans le cadre d'études observationnelles basées sur des données médico-administratives examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète

Étude	Mesure d'exposition primaire*	Mécanisme d'action sous-jacent	Mesure d'exposition secondaire	Mécanisme d'action sous-jacent
Jick et Bradbury, 2004	<p>Exposition catégorielle à 3 niveaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposé à une statine dans l'année précédant la date index • Exposé à une statine dans le passé, mais pas exposé dans l'année précédant la date index • Aucune exposition 	Effet de classe des statines et possiblement réversible dans le temps	<p>1. Exposition catégorielle à 7 niveaux basée sur le nombre de prescriptions reçues par le patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non exposé • 2 à 9 • 10 à 19 • 20 à 29 • ≥ 30 • Nombre inconnu • Utilisateur passé 	<p>1. Effet dose-dépendant en fonction de la quantité cumulative de prescriptions reçues possiblement réversible dans le temps</p>

			2. Exposition catégorielle à 6 niveaux basée en fonction de la durée de l'étude	2. Effet dose-dépendant en fonction de la durée cumulative d'exposition à une statine possiblement réversible dans le temps
			<ul style="list-style-type: none"> • Non exposé • < 1 an • 1 à 3 ans • > 4 ans • Durée inconnue • Utilisateur passé 	
Wang et collègues, 2012	Exposé ou non à une ou plusieurs des statines à l'étude pour une période minimale de 30 jours	Effet de classe des statines et irréversible dans le temps si exposé pour une durée minimale de 30 jours	Exposition catégorielle à 6 niveaux <ul style="list-style-type: none"> • Exposé à la rosuvastatine ou à la fluvastatine (≥ 30 jours) • Exposé à l'atorvastatine (≥ 30 jours) • Exposé à la pravastatine (≥ 30 jours) 	Effet spécifique à chaque statine et irréversible dans le temps si exposé pour une durée minimale de 30 jours

			<ul style="list-style-type: none"> • Exposé à la simvastatine (≥ 30 jours) • Non exposé à une statine 	
Zaharan et collègues, 2013	Exposé ou non à une statine (restreint à soit l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine)	Effet de classe des statines et irréversible dans le temps‡	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exposition en fonction d'une variable continue représentant la durée cumulative d'exposition à une statine versus aucune exposition <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse était spécifique à chaque molécule examinée <ol style="list-style-type: none"> 2. Exposition en fonction d'une variable continue représentant la dose cumulative reçue par le patient versus aucune exposition <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse était spécifique à 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effet dose-dépendant, spécifique à chaque molécule et irréversible dans le temps‡ 2. Effet dose-dépendant, spécifique à chaque molécule et irréversible dans le temps‡

			chaque molécule examinée	
Ko et collègues, 2013	Exposée à une haute versus à une basse dose de statine selon une approche par intention de traiter modifiée†	Effet dose-dépendant irréversible des statines	N/A	N/A
Carter et collègues, 2013	Exposition catégorielle spécifique à chaque molécule <ul style="list-style-type: none"> • Exposé à l'atorvastatine • Exposé à la fluvastatine • Exposé à la lovastatine • Exposé à la rosuvastatine • Exposé à la simvastatine • Exposé à la 	Effet spécifique à chaque molécule et limité à l'exposition actuelle (aucune possibilité d'examiner un effet réversible ou irréversible des statines)]	1. Exposition catégorielle à 3 niveaux basés en fonction de la dose des statines§ <ul style="list-style-type: none"> • Basse dose • Dose moyenne • Haute dose 2. Exposition catégorielle à 4 niveaux basée sur la force des molécules (sans égard à la dose reçue)§ <ul style="list-style-type: none"> • Exposé à la pravastatine • Exposé à la 	1. Effet dose-dépendant des statines limité à l'exposition actuelle (aucune possibilité d'examiner un effet réversible ou irréversible des statines)] 2. Effet dose-dépendant des statines limité à l'exposition actuelle (aucune possibilité d'examiner un effet réversible ou irréversible des statines)]

pravastatine
(groupe référence
dans l'étude)

fluvastatine ou à la
lovastatine

- Exposé à la simvastatine
- Exposé à l'atorvastatine ou à la rosuvastatine

Dormuth et collègues, 2014	Exposé ou non à une haute dose de statine à tout moment antérieur à la date index du cas et des témoins	Effet dose-dépendant et irréversible dans le temps¶
-----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

N/A : Non applicable

*Certaines études ont examiné plusieurs mesures d'exposition, la mesure d'exposition primaire est identifiée en fonction de l'analyse primaire de l'étude.

†En fonction de la dose moyenne des prescriptions reçues dans les 100 premiers jours de suivi

‡L'article n'identifie pas comment les patients étaient catégorisés si ceux-ci discontinuaient la statine sur laquelle ils ont initié leur traitement. Comme les auteurs reconnaissent que l'observance aux statines fut faible dans leur étude, et que pour être non exposés, les patients devaient ne jamais avoir pris une statine pendant la période de suivi, j'assume que le statut d'exposition des patients était fixe dans le temps.

§Les patients étaient censurés au moment où ils discontinuaient le traitement ou lorsque ceux-ci recevaient une prescription pour une molécule différente.

§ Cette catégorisation est basée sur le potentiel de réduction des LDL des patients exposés à chacune des différentes doses.¹⁹⁰

Deuxièmement, toutes les études étudiant le risque de diabète chez une cohorte de patients exposés à une statine (c.-à-d., qu'il n'y avait pas de groupe « aucune exposition aux statines ») ont examiné la possibilité que l'effet diabétogénique puisse être dose-dépendant.^{164, 168, 169} Cette tendance est probablement due au fait que Preiss et collègues¹³⁸ avaient déjà identifié la présence d'une relation dose-dépendante et que l'identification de celle-ci augmenterait la plausibilité d'une association causale.^{157, 191}

Finalement, toutes les études, à l'exception de l'étude de Jick et Bradbury,¹³² ont assumé que l'effet des statines était irréversible dans le temps^{LXXVIII}.^{163, 164, 166, 169} Cette tendance est particulièrement intéressante lorsque nous considérons que le mécanisme d'action par lequel l'exposition aux statines serait associée au risque de diabète, s'il existe, est actuellement inconnu.^{125, 128, 135, 170-175} Par conséquent, il n'existe aucun argument soutenant ou infirmant la possibilité que ce mécanisme d'action soit irréversible. Le fait que les mécanismes d'actions choisis favorisent un effet irréversible des statines est peut-être lié au fait que plusieurs groupes ont choisi des mesures d'exposition basées sur une approche par intention de traiter (ITT)^{LXXIX}.^{163, 164, 166} Certains auteurs notent que, face à un mécanisme d'action inconnu,^{187, 189} il arrive fréquemment que les études observationnelles utilisent une mesure d'exposition basée sur l'exposition (ou traitement) à laquelle les patients ont été assignés à leur entrée dans la cohorte. Ce choix est potentiellement motivé par le fait que cette mesure d'exposition reproduit l'approche par ITT favorisée dans les ECR.¹⁹²⁻¹⁹⁵ Cependant, la validité des résultats obtenus grâce à l'utilisation de ce type de mesure d'exposition assume que l'observance à l'exposition originale est parfaite tout au long de la période de suivi,²⁵ ce qui

LXXVIII Il est impossible de déterminer si Carter et collègues ont assumé la possibilité que l'effet diabétogénique des statines puisse être réversible ou irréversible dans le temps.¹⁶⁸

LXXIX Ko et collègues sont les seuls à avoir spécifié avoir choisi une mesure d'exposition basée sur une approche par ITT.¹⁶⁶ Cependant, les mesures d'exposition choisies par Wang et collègues et Zaharan et collègues se rapprochent toutes deux de ce type de mesure d'exposition.^{163, 164}

n'est pas le cas dans le contexte de l'exposition aux statines.^{163, 196-199} Étant donné ce fait, il se peut que les mesures d'association obtenues par Ko et collègues, Wang et collègues et Zaharan et collègues soient biaisées par une erreur de classification de l'exposition des patients.^{163, 164, 166}

Un lecteur assidu remarquera que je n'ai pas critiqué l'utilisation par Carter et collègues¹⁶⁸ d'une mesure d'exposition basée sur une approche par ITT. Étant donné que ces auteurs censuraient tous les patients qui discontinuaient le traitement auquel ils étaient assignés à l'entrée dans l'étude, tout patient suivi avait une observance parfaite à ce traitement. Cependant, en utilisant cette approche, les auteurs ont exclu la possibilité d'identifier si l'effet diabétogénique des statines perdurait ou non suite à l'arrêt de la médication.

Même si Dormuth et collègues n'ont pas utilisé une mesure d'exposition basée sur une approche par ITT,¹⁶⁹ je crois que la mesure d'exposition qu'ils ont choisie est aussi sujette à un biais d'information, ce qui pourrait biaiser leurs résultats. Bien que la mesure d'exposition qu'ils ont choisie permet de tenir compte du fait qu'un patient puisse être exposé à plusieurs doses^{LXXX} lors de la période de suivi, elle ne le permet uniquement que chez les patients recevant une haute dose suite à l'initiation sur une basse dose^{LXXXI}. De plus, elle ignore potentiellement la temporalité de l'exposition, vu qu'elle catégorise tout patient ayant reçu une haute dose, qu'il ait été initié sur une haute dose ou qu'il ait été exposé à une haute dose seulement la journée avant sa date index^{LXXXII}, comme étant « exposé à une haute dose ». Malgré le fait qu'un mécanisme d'action dose-dépendant et irréversible est plausible, la plausibilité de celui choisi par Dormuth et collègues me semble grandement limitée par ce

^{LXXX} La mesure d'exposition choisie par Dormuth et collègues¹⁶⁹ catégorise les patients en fonction de toutes les doses de statines dispensées ou prescrites au patient.

^{LXXXI} Tout patient à qui on a dispensé ou prescrit une statine à basse dose suite à la dispensation ou prescription d'une statine à haute dose sera systématiquement identifié comme étant « exposé à une haute dose ».

^{LXXXII} Cette étude utilisait un devis cas-témoins niché dans une cohorte d'utilisateurs de statines. La date index représente soit la journée à laquelle le patient est devenu un cas où la journée à laquelle le patient fut apparié au cas lorsqu'il s'agit d'un témoin.

problème de temporalité, particulièrement dans un contexte où l'observance aux statines est aussi faible.^{163, 196-199}

Malgré mes réserves faces aux différentes mesures d'exposition choisies, il est possible qu'une de celles-ci reflète réellement le mécanisme d'action des statines face au risque de diabète. Or, si tel est le cas, l'exposition aux statines pourrait augmenter le risque de diabète^{163, 164, 168, 169} ou non.^{132, 166} Il se peut aussi qu'aucune des mesures d'exposition choisies soit réellement la bonne. Même si les résultats de plusieurs méta-analyses soutiennent l'existence d'une augmentation du risque de diabète suite à l'exposition aux statines,^{126, 138, 146} il demeure que ces résultats sont sujets aux biais d'information et d'indication.^{126, 135, 150, 160, 176, 200} Pour ces raisons, nous avons décidé qu'il ne serait pas approprié de nous baser sur une de ces études lorsque nous allons évaluer la performance de l'hdPS. Donc, avant d'entreprendre l'évaluation de la performance de l'hdPS, j'ai entrepris une nouvelle étude étiologique basée sur des données médico-administratives (identifié dans ma thèse comme étant l'Article I).

La méthodologie que j'ai utilisée pour entreprendre cette septième étude étiologique est basée sur l'approche identifiée par Abrahamowicz et collègues et reproduite par van Gaalen et collègues.^{187, 189} Brièvement, cette approche assume que, face à un mécanisme d'action inconnu, il est plus approprié d'examiner plusieurs mesures d'exposition dans le cadre d'une même étude étiologique et d'ensuite identifier la meilleure mesure d'exposition pour l'association étudiée (cette méthodologie est décrite à la section 5.1.8.2).

Chapitre 4. Objectifs de la thèse

4.1 Objectif primaire de la thèse

Évaluer la performance de la méthode de l'hdPS dans le cadre d'une étude observationnelle portant sur l'évaluation du risque de diabète chez les utilisateurs de statines.

4.2 Objectifs secondaires de la thèse

Cette thèse comporte trois articles distincts, chaque article examinera des objectifs distincts.

4.2.1 Objectifs de l'Article I

Volet 1. Identifier, par un choix de trois mesures d'exposition potentielles, la meilleure mesure d'exposition permettant d'examiner l'association entre l'exposition aux hautes versus basses doses de statine et le risque de diabète.

Volet 2. Identifier la mesure d'association entre l'exposition aux hautes versus basses doses de statine et le risque de diabète.

4.2.2 Objectifs de l'Article II

Volet 1. Évaluer le potentiel d'ajustement du PS pour des facteurs confondants connus de l'association entre l'exposition aux hautes versus basses doses de statine et le risque de diabète.

Volet 2. Évaluer le potentiel d'ajustement de l'hdPS pour des facteurs confondants connus de l'association entre l'exposition aux hautes versus basses doses de statine et le risque de diabète.

Volet 3. Identifier si l'utilisation de l'hdPS est supérieure à l'utilisation du PS dans le contrôle du biais d'indication.

4.2.3 Objectif de l'Article III

Évaluer si l'utilisation de l'hdPS permet de contrôler pour des facteurs confondants non-mesurés.

Chapitre 5. Méthodologie

Ce chapitre détaille l'approche méthodologique utilisée pour les trois articles de ma thèse. Il sera composé de trois sous-sections, chaque sous-section détaillera l'approche méthodologique d'un des trois articles. Ce chapitre aura pour objectif d'expliquer le raisonnement derrière les approches méthodologiques choisies sans toutefois répéter les éléments déjà mentionnés dans les trois articles.

5.1 Approche méthodologique de l'Article I

Au moment d'écrire mon protocole de recherche pour l'Article I, seule l'étude de Jick et Bradbury avait été publiée.¹³² Cependant, notre équipe avait aussi accès au protocole scientifique du groupe cNODES pour leur étude étiologique.²⁰¹ Le protocole que j'ai utilisé pour entreprendre mon étude étiologique s'est largement inspiré de ce document.

5.1.1 Population cible de l'étude

Notre étude étiologique examine de nouveaux utilisateurs de statines non diabétiques. Nous avons déterminé que tout patient n'ayant pas reçu de dispensation pour une statine ou pour un médicament utilisé dans le traitement du diabète et n'ayant pas eu un diagnostic de diabète dans l'année antérieure à la date d'entrée dans la cohorte était considéré comme étant un utilisateur incident d'une statine non diabétique.^{81, 82}

5.1.2 Description des données reçues de la RAMQ

L'étude étiologique entreprise dans le cadre de mon doctorat a utilisé une base de données médico-administratives obtenue de la part de la RAMQ le 30 août 2011 pour une autre étude étiologique entreprise par des membres de mon groupe de recherche en collaboration avec les membres cNODES.²⁰² Le devis d'extraction des données²⁰³ demandait d'identifier dans le fichier « Services pharmaceutiques et médicaments » tout individu ayant reçu une dispensation soit d'atorvastatine, de fluvastatine, de lovastatine, de pravastatine, de simvastatine ou de rosuvastatine (ces statines ont été identifiées grâce à leurs codes de

dénominations communes) entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2010. La date de la première dispensation d'une statine a été identifiée comme étant la date d'entrée dans la cohorte^{LXXXIII}. De cette cohorte de nouveaux utilisateurs d'une statine, les programmeurs de la RAMQ ont exclu tout patient qui 1) n'était pas couvert par le régime public d'assurance médicament depuis au moins un an avant la date d'entrée dans la cohorte, 2) était âgé de moins de 40 ans lors de la date d'entrée dans la cohorte^{LXXXIV} et 3) n'avait pas un numéro d'assurance maladie existant et valide. Ce devis d'extraction de données a permis d'identifier un total de 800 551 individus, les données portant sur l'ensemble de cette cohorte nous furent transmises par la RAMQ. Ces données étaient réparties sur 11 fichiers informatiques, cinq fichiers provenant de la base de données de la RAMQ (c.-à-d., « Information sur la personne assurée », « Période d'admissibilité – assurance médicament », « Services pharmaceutiques », « Services médicaux » et « Informations sur les professionnels ») et six fichiers provenant de la base de données de Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED-ECHO) (c.-à-d., « Séjours hospitaliers », « Séjours hospitaliers – Diagnostics », « Séjours hospitaliers – Services », « Séjours hospitaliers – Consultations », « Séjours hospitaliers – Interventions » et « Services hospitaliers – Soins intensifs »). Ces 11 fichiers ont pu être jumelés grâce à l'utilisation du numéro d'assurance maladie banalisée des patients.

^{LXXXIII} Le devis d'extraction reçu par la RAMQ identifie cette date comme étant la « date index » des patients. J'ai choisi d'identifier cette date par le terme « date d'entrée dans la cohorte », car le terme « date index » sera utilisé subséquentment lors de la description du devis cas-témoins niché dans une cohorte (Section 5.1.4).

^{LXXXIV} Ce critère d'exclusion est appliqué aux protocoles cNODES afin d'uniformiser les données entre les provinces; si nous avions demandé une extraction de données indépendamment du groupe cNODES, nous n'aurions pas appliqué ce critère.

5.1.2 Définition de la cohorte utilisée pour l'Article I

En plus des critères de sélection et d'exclusion inclus dans le devis d'extraction des données, nous avons appliqué une deuxième liste de critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques à l'étude étiologique de l'Article I.

5.1.2.1 Liste de critères d'inclusion

Tel que mentionné précédemment, pour être admissible à notre étude, le patient devait répondre aux critères suivants :

- 1) avoir reçu sa première dispensation d'une statine (c.-à-d., soit d'atorvastatine, de fluvastatine, de lovastatine, de pravastatine ou de rosuvastatine) entre le 1^{er} janvier 1998 et le 30 novembre 2009. La « date de la première dispensation d'une statine »^{LXXXV} est dorénavant identifiée dans le texte comme étant la « date d'entrée dans la cohorte »;
- 2) être âgé d'au moins 40 ans à la date d'entrée dans la cohorte^{LXXXVI};
- 3) avoir été couvert par le régime public d'assurance médicament depuis au moins un an avant la date d'entrée dans la cohorte^{LXXXVII}.

Ces trois critères d'inclusion ont été identifiés grâce à l'information fournie par la banque de données de la RAMQ.

^{LXXXV} J'ai moi-même identifié cette date grâce à l'information fournie dans la banque de données reçue. La date que j'ai identifiée pouvait différer de celle identifiée par les programmeurs de la RAMQ (la distinction entre ces deux codifications semble être due à une erreur d'interprétation des critères d'extraction par les programmeurs de la RAMQ). À partir de ce point, la « date d'entrée dans la cohorte » se réfère uniquement à la date que j'ai identifiée.

^{LXXXVI} La redondance entre ce critère d'inclusion et celui décrit dans le devis d'extraction des données auprès de la RAMQ est volontaire.

^{LXXXVII} J'ai répété ce critère d'inclusion étant donné que la « date d'entrée dans la cohorte » que j'ai identifiée suite à l'application du premier critère d'inclusion pouvait différer de la « date d'entrée dans la cohorte » identifiée par la RAMQ.

5.1.2.2 Liste de critères d'exclusion

De plus, nous avons exclu tout patient présentant au moins un des critères suivants :

- 1) avoir reçu ≥ 1 dispensation pour un médicament réduisant le taux de cholestérol dans le sang autre que les statines à l'étude (incluant le niacin, la cérivastatine^{LXXXVIII} ou toute combinaison de statine^{LXXXIX}) dans l'année précédant ou à la date d'entrée dans la cohorte;
- 2) avoir reçu ≥ 1 dispensation(s) pour un médicament utilisé dans le traitement du diabète (WHO ATC A10) dans l'année précédant ou à la date d'entrée dans la cohorte;
- 3) avoir reçu ≥ 1 diagnostic(s) de diabète (ICD-9 code 250.x; ICD-10 codes : E10.x – E14.x) dans l'année précédant ou à la date d'entrée dans la cohorte;
- 4) avoir été admis dans un centre de soins de longue durée dans l'année précédant ou à la date d'entrée dans la cohorte.
- 5) avoir reçu > 1 dispensation(s) d'une statine à la date d'entrée dans la cohorte^{XC}.

Les critères d'exclusion 1, 2, et 5 ont été identifiés grâce à l'information fournie dans la base de données de la RAMQ, tandis que les critères 3 et 4 ont été identifiés grâce à l'information fournie dans la base de données de la RAMQ et /ou dans la base de données de MED-ECHO.

^{LXXXVIII} La cérivastatine a été retiré du marché en 2001 car l'exposition à cette molécule était associée avec un risque accru de rhabdomyolyse. L'effet diabétogénique potentiel de la cérivastatine ne serait pas pertinent pour cette étude.²⁰⁴ Pour cette raison nous avons exclu tout patient exposé à la cérivastatine avant la date d'entrée dans la cohorte et censuré tout patient ayant reçu une dispensation de cérivastatine suite à l'entrée dans la cohorte.

^{LXXXIX} Ces agents ont tous été identifiés dans le fichier « Services pharmaceutiques » grâce aux dénominations communes.

^{XC} Étant donné qu'il était impossible d'identifier l'ordre dans lequel ces dispensations allaient être prises par le patient (c.-à-d., une à la suite de l'autre ou en même temps).

Tout patient ayant répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude était inclus dans la cohorte à l'étude (identifiée dans l'Article I comme étant la « *Full Cohort* »). Cette « *Full Cohort* » a été utilisée dans les Articles II et III.

5.1.3 Période de suivi des patients

Tous les patients inclus dans la « *Full Cohort* » étaient suivis dès leur date d'entrée dans la cohorte jusqu'à la date du premier avènement d'un des sept événements suivants:

- 1) la fin de leur couverture continue^{XCI} par le régime public d'assurance médicament du Québec;
- 2) le décès du patient;
- 3) l'admission dans un centre de soins de longues durées;
- 4) la première dispensation de cérvastatine;
- 5) 730 jours (2 ans) après la date d'entrée dans la cohorte;
- 6) le 31 mars 2010^{XCII};
- 7) l'incidence du diabète^{XCIII}.

Les critères 1, 2 et 4 ont été identifiés grâce à l'information comprise dans la base de données de la RAMQ, tandis que les critères 3 et 7 ont été identifiés grâce à l'information comprise dans la base de données de la RAMQ et/ou dans la base de données de MED-ECHO.

^{XCI} Nous avons considéré que tout patient mettant fin à sa couverture au régime public d'assurance médicament et qui réadhérait en dedans de 31 jours serait considéré comme étant continuellement couvert par le régime public d'assurance médicament.

^{XCII} Cette date a été choisie comme date de censure, car elle représente la date de censure des données de la base de données MED-ECHO que nous avons obtenues de la part de la RAMQ.

^{XCIII} La définition utilisée d'un cas incident de diabète est décrite à la section 5.1.5.

5.1.4 Devis de l'étude

Lorsque j'ai commencé l'étude étiologique présentée dans l'Article I de ma thèse, j'avais l'intention d'utiliser un devis d'étude de cohorte. Les mesures d'association de cette étude de cohorte allaient être identifiées grâce à un modèle de régression de Cox où la variable indépendante représentant l'exposition allait varier en fonction du temps (« *time-dependent covariate* »). L'utilisation de ce type de devis combiné à ce plan statistique nécessitait la création d'un fichier maître dans lequel le statut d'exposition des patients devait être identifié, et ce, pour chaque jour où le patient demeurait à l'étude^{XCIV}. Ce fichier a été créé et a une taille de 22,6 giga-octets^{XCV}. Cependant, lorsque j'ai essayé d'utiliser ce fichier dans le cadre d'un modèle de régression de Cox où l'exposition varie en fonction du temps, je n'ai pas été capable d'obtenir de résultats (j'ai mis fin au programme après 48h de temps de computation). Je suis incapable d'identifier si le programme statistique utilisé était incapable d'atteindre une convergence statistique, si mon ordinateur manquait de mémoire vive ou brute pour entreprendre ce calcul, si l'ordinateur a seulement manqué de temps^{XCVI} ou s'il y a une autre explication.

Face à ce problème, j'ai dû modifier le devis de mon étude afin d'entreprendre un devis d'étude cas-témoin nichée dans une cohorte. Comme l'a identifié Essebag et collègues,(205) ce devis permet d'approximer les résultats obtenus grâce à un modèle de régression de Cox. À partir de ce point, je me référerai uniquement au devis de mon étude comme étant une étude cas-témoin niché dans une cohorte.

^{XCIV} Étant donné qu'au moins un cas incident de diabète était identifié à chacun des jours de la période de suivi, l'information permettant d'identifier le statut d'exposition des patients grâce aux mesures d'exposition pouvant varier dans le temps (soit les deux mesures d'exposition examinant la dose cumulative de statines dispensés au patient [voir section 5.1.7.2]) devait être calculée pour chacun des 730 jours de suivi.

^{XCV} Il comprend 187 778 625 entrées, soit une par jour pour chacun des 404 129 patients (jusqu'à 730 entrées par patient), soit le nombre final de patients inclus dans la « *Full Cohort* ».

^{XCVI} Autant que je sache, le programme SAS que j'utilise dans le cadre de mes analyses statistiques n'estime pas le temps requis pour entreprendre l'analyse en cours.

5.1.5 Identification des cas incidents de diabète

Nous avons défini un cas de diabète comme étant : tout patient ayant reçu une entrée indiquant une dispensation pour un médicament utilisé dans le traitement du diabète (WHO ATC A10) et/ou une entrée indiquant un diagnostic de diabète (ICD-9 : 250.x; ICD-10 : E10.x – E14.x). Cette définition est basée sur la définition utilisée par le groupe cNODES pour leur étude.¹⁶⁹ L'identification des dispensations a été entreprise dans la banque de données de la RAMQ tandis que l'identification des codes diagnostics a été entreprise dans la banque de données de la RAMQ et/ou dans la base de données de MED-ECHO. Le premier jour où le patient répondait à l'un ou l'autre des deux critères, en fonction de l'échelle de temps de suivi^{XCVII}, était considéré comme étant la date de l'avènement du diabète chez les cas (cette date sera dorénavant identifiée comme étant la date index des cas).

5.1.6 Identification des témoins

L'identification des témoins dans cette étude est basée sur l'approche présentée par Essebag et collègues.²⁰⁵ En échantillonnant aléatoirement un sous-échantillon de contrôle pour chacun des cas, sans aucun autre ajustement, cette méthode approxime l'utilisation d'un modèle de Cox.

Pour utiliser cette méthode, j'ai transformé l'échelle du temps dans l'étude afin que la date d'origine de tout patient (c.-à-d., le temps zéro dans l'étude) soit la date d'entrée du patient dans l'étude^{XCVIII}; cette transformation est équivalente à la transformation entreprise dans le cadre d'un modèle examinant le temps à l'événement. Étant donné que nous avons accès à

^{XCVII} Cette date va du jour 0, soit la date d'entrée dans l'étude de chaque patient, jusqu'au jour 730, soit 730 jours après la date d'entrée dans l'étude de chaque patient.

^{XCVIII} Idem

une très large cohorte, nous avons aléatoirement apparié exactement 64 témoins^{XCIX} à chaque cas identifié (la date index du cas sera dorénavant identifiée comme étant la date index du témoin). Tout patient toujours à risque de développer le diabète (c.-à-d., tout patient n'étant pas encore devenu un cas et n'étant pas encore censuré) était admissible à être sélectionné comme témoin et un même patient pouvait être sélectionné pour agir comme témoin de plusieurs cas^C.

5.1.7 Identification des mesures d'exposition

Dans cette étude nous avons examiné trois mesures d'exposition distinctes; 1) une mesure d'exposition binaire basée sur l'approche par ITT (c.-à-d., une variable binaire basée sur la dose-molécule de la première dispensation reçue par le patient)^{CI}, 2) une mesure d'exposition continue assumant un effet dose-dépendant et irréversible dans le temps des statines (c.-à-d., la dose cumulative de statine reçue à la date index du patient) et 3) une mesure d'exposition continue assumant un effet dose-dépendant et réversible dans le temps des statines (c.-à-d., la dose cumulative de statine reçue dans les 180 jours précédant la date index du patient)^{CII}.

^{XCIX} Malgré la taille importante de notre cohorte, nous nous sommes arrêtés à 64 témoins par cas, car ce nombre avait démontré un résultat similaire au modèle de régression de Cox dans l'étude d'Essebag et collègues.²⁰⁵

^C Il est important de noter que l'utilisation de cette méthode a pour but d'approximer le modèle de régression de Cox. Ce choix reflète le fait que dans un modèle de régression de Cox, toutes personnes toujours à risque de développer l'évènement d'intérêt lorsqu'un cas apparaît sont comparées à celui-ci et que chaque individu peut servir de « contrôle » à multiples reprises lors de la période de suivi.

^{CI} Étant donné que notre but était d'approximer le devis d'étude de cohorte (voir section 5.1.4), nous avons étudié cette mesure d'exposition même si celle-ci est moins fréquente lors d'étude utilisant un devis cas-témoin.

^{CII} Les mesures d'exposition 2 et 3 sont entièrement indépendantes de la première mesure d'exposition (c.-à-d., celle basée sur l'approche par ITT).

5.1.7.1 Mesure d'exposition basée sur l'approche par intention de traiter

Malgré le fait que nous ne croyons pas que cette mesure d'exposition soit justifiée dans une étude observationnelle, nous l'avons inclus dans notre analyse, car elle demeure la mesure d'exposition la plus fréquemment rapportée dans le cadre d'études observationnelles.^{187, 189} La catégorisation que nous avons prise dans cette étude était basée sur la catégorisation entreprise par Dormuth et collègues laquelle était basée sur le potentiel de réduction des LDL des différentes statines à l'étude.^{169, 190} Tout patient ayant été initié sur une dose ≥ 20 mg DIE d'atorvastatine, ≥ 10 mg DIE de rosuvastatine ou ≥ 40 mg DIE de simvastatine était assigné au groupe « exposé à une haute dose », tous les autres patients étaient assignés au groupe « exposé à une basse dose ».

5.1.7.2 Mesure d'exposition continue

Afin de créer les deux mesures d'exposition continues examinées dans cette étude, nous avons dû poser certaines hypothèses. Comme ces hypothèses ne pouvaient pas être détaillées dans le cadre de l'Article I, je me permets de les élaborer plus en détail à ce moment-ci.

Première hypothèse : l'effet diabétogénique des statines est un effet commun à l'ensemble des statines. Cette hypothèse, partagée par plusieurs,^{126, 128, 138, 169, 206} nous a permis d'assumer que toutes les doses de statine reçues par un patient pouvaient être cumulées entre elles. Afin d'identifier la dose cumulative de statines à laquelle un patient fut exposé, j'ai dû convertir chaque dispensation reçue en un format « dose définie journalière » (traduction libre de « *defined daily dose* » [DDD]) spécifique à la molécule^{CIII}.²⁰⁷ Suite à cette première

^{CIII} En date du 23 juillet 2014, le DDD pour l'atorvastatine était de 20 mg DIE, le DDD pour la fluvastatine était de 60 mg DIE, le DDD pour la lovastatine était de 45 mg DIE, le DDD pour la pravastatine était de 30 mg DIE, le DDD pour la rosuvastatine était de 10 mg DIE et le DDD pour la simvastatine était de 30 mg DIE.²⁰⁷

conversion, chaque DDD spécifique à une molécule fut convertie en une DDD équivalente à 80 mg DIE d'atorvastatine (ae80-DDD)^{CIV}.

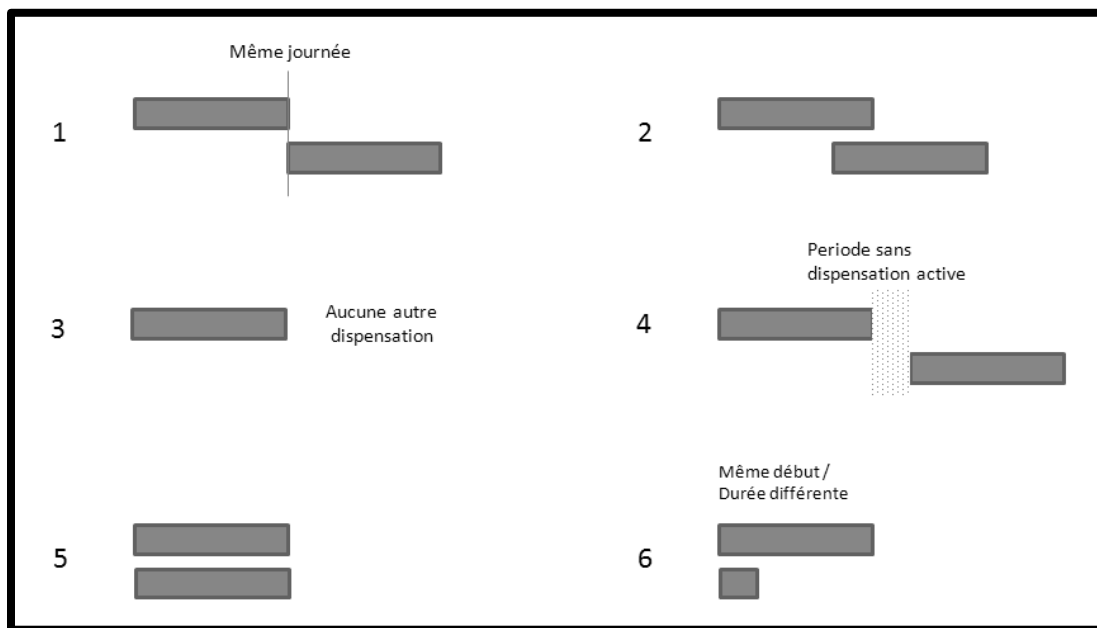
Deuxième hypothèse : un patient ne peut pas conserver des comprimés pour usage futur, mais peut consommer plusieurs comprimés par jour si celui-ci a reçu plusieurs dispensations lors d'une même journée. Étant donné qu'il est possible qu'un patient puisse recevoir plusieurs dispensations, soit simultanément et/ou avant que la dernière dispensation enregistrée soit terminée (c.-à-d., avant que le patient ait consommé l'ensemble des comprimés lui étant dispensés par le pharmacien), j'ai dû émettre des hypothèses quant au profil d'utilisation des patients en fonction des dispensations qu'ils peuvent recevoir. Les figures 8 et 9 présentent les différentes combinaisons de dispensations qu'un patient peut recevoir lors d'un suivi moyen (Figure 8 p.84) ainsi que les hypothèses que j'ai posées vis-à-vis la consommation de celles-ci par ce patient (Figure 9 p.85).

Le cas hypothétique 1 (Figures 8 et 9 p.84-85) assume que le patient a reçu une première dispensation d'une statine et que, le jour où celle-ci fut terminée, le patient a reçu une deuxième dispensation. L'hypothèse que j'ai posée est que le patient a complètement consommé la première dispensation et a commencé la deuxième dispensation au moment où celle-ci lui a été dispensée.

Le cas hypothétique 2 (Figures 8 et 9 p.84-85) assume que le patient a reçu une première dispensation d'une statine et qu'il a reçu une deuxième dispensation avant que la première soit terminée. Lorsque face à une circonstance pareille, j'ai assumé que le patient arrêterait de prendre sa première dispensation et qu'il commencerait immédiatement la deuxième dispensation.

^{CIV}P. ex., une dispensation de 30 jours de 40 mg DIE d'atorvastatine équivaut à 15 ae80-DDD (30 * 0,5 ae80-DDD) ; une dispensation de 30 jours de 10 mg DIE de rosuvastatine équivaut à 30 ae80-DDD (30 * 1 ae80-DDD).

Figure 8. Types de combinaisons de dispensations qu'un patient peut recevoir lors de son suivi

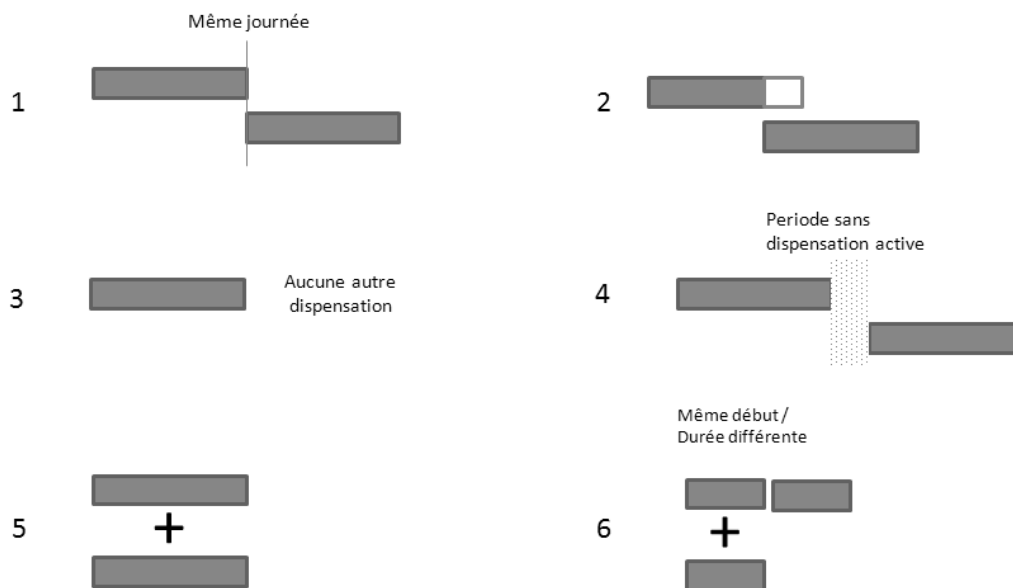


Chaque rectangle représente la durée d'une dispensation.

Le cas hypothétique 3 (Figures 8 et 9 p.84-85) représente le scénario où le patient discontinue le médicament suite à la fin de sa dispensation active. Tout comme dans le cas hypothétique 1, j'assume que le patient va terminer sa dispensation active, mais qu'il arrêtera suite à celle-ci.

Le cas hypothétique 4 (Figures 8 et 9 p.84-85) est la suite du cas hypothétique 3 où le patient, suite à une brève discontinuation de sa médication, va recommencer un traitement pharmaceutique. Dans ce cas-ci, j'assume que le patient ne prend aucun comprimé pendant la période de pause, mais initiera un traitement aussitôt qu'il recevra une nouvelle dispensation.

Figure 9. Hypothèses vis-à-vis le profil d'utilisation potentiel d'un patient chez qui une statine fut dispensée



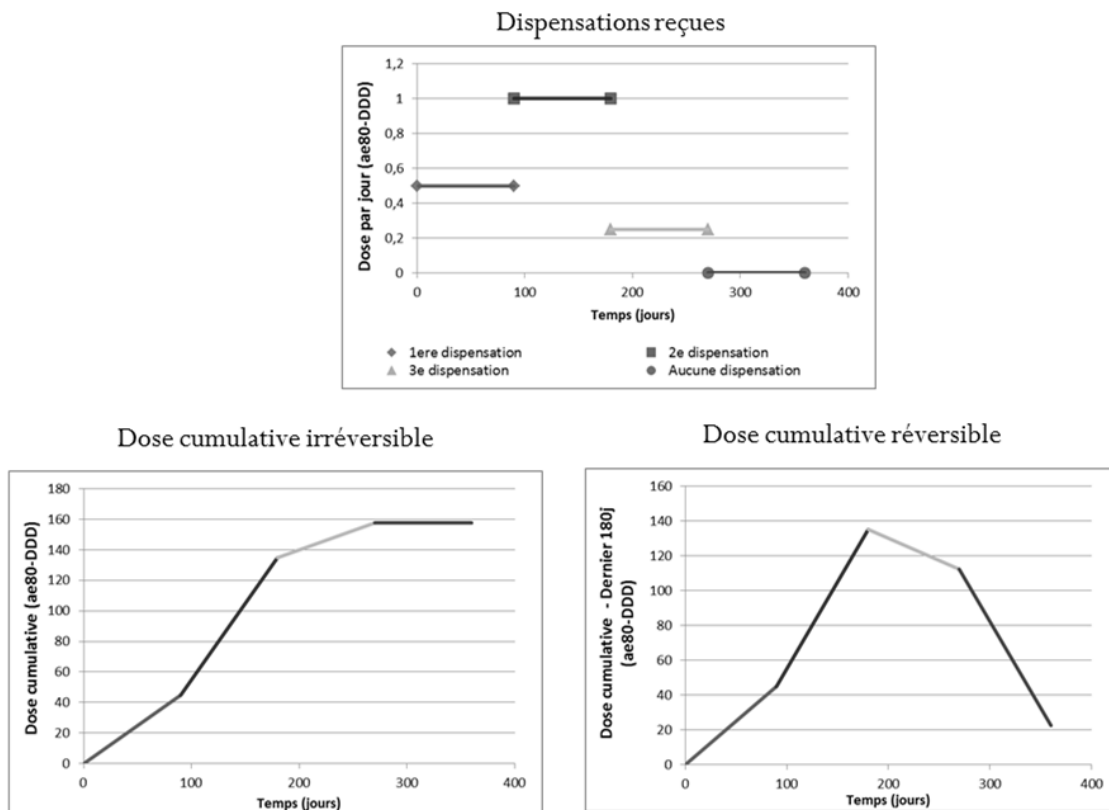
Chaque rectangle représente la durée d'une dispensation. Le rectangle blanc représente une proportion de la dispensation n'ayant pas été consommée par le patient.

Les cas hypothétiques 5 et 6 (Figures 8 et 9 p.84-85) représentent les scénarios où un même patient reçoit plusieurs dispensations lors d'une même journée; la distinction entre les deux cas hypothétiques étant que, dans le cas hypothétique 5, les dispensations sont de mêmes durées, tandis que dans le cas hypothétique 6, les dispensations sont de durées différentes. J'ai assumé que le patient cumulera les différentes dispensations actives. Dans le cas où seulement une des dispensations actives est terminée (cas hypothétique 6), le patient arrêtera de prendre la dispensation active étant terminée, mais continuera celle(s) n'étant pas terminée(s).

La mesure d'exposition continue assumant un effet irréversible dans le temps a donc été créée en cumulant l'ensemble des ae80-DDD dispensées à un patient de sa date d'entrée dans la cohorte jusqu'à sa date index. Pour la mesure d'exposition assumant un effet réversible dans le temps, j'ai dû poser une troisième hypothèse : que l'effet diabétogénique d'un comprimé de statines disparaissait après 180 jours. Or, la deuxième mesure d'exposition

continue a été créée en cumulant l'ensemble des ae80-DDD dispensées au patient dans les 180 jours avant sa date index. La Figure 10 (p.86) schématise graphiquement la relation entre les dispensations reçues et les deux mesures d'exposition continues créées.

Figure 10. Représentation graphique des deux mesures d'exposition continues en fonction des dispensations reçues par un patient



5.1.8 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques décrites dans cette thèse ont été entreprises grâce aux programmes SAS version 9.3.

5.1.8.1 Modèles de régressions logistiques conditionnelles

J'ai entrepris un total de six modèles de régressions logistiques conditionnelles pour cet article, soit deux versions pour chacune des trois mesures d'exposition. La première version des trois modèles examinait la mesure d'association non ajustée (« *crude measure of association* ») entre chacune des mesures d'exposition créées (c.-à-d., la variable indépendante du modèle de régression logistique conditionnelle) (Section 5.1.7) et le statut de diabète des patients (c.-à-d., variable dépendante du modèle de régression logistique conditionnelle). La deuxième version des trois modèles examinait la mesure d'association entre chacune des mesures d'exposition créées et le statut de diabète des patients en ajustant pour une liste de facteurs confondants potentiels (cette liste comprenait des variables sociodémographiques, d'utilisation de ressources médicales, de comorbidité et d'utilisation de médicaments).

Tableau 4. Liste de facteurs confondants identifiés dans la littérature

Facteurs confondants considérés	Jick et Bradbury, 2004¹³²	Wang et collègues, 2012¹⁶³	Ko et collègues, 2013¹⁶⁶	Carter et collègues, 2013¹⁶⁸	Zaharan et collègues, 2013¹⁶⁴	Dormuth et collègues, 2014¹⁶⁹	Guertin et collègues
Âge	X	X	X	X	X	X	X
Sexe	X	X	X	X	X	X	X
Pratique médicale du médecin traitant	X						
Indice de masse corporelle	X						
Tabagisme	X						
Utilisation de corticostéroïdes	X				X		
Hypertension	X	X				X	X
Nombre de visites	X						

médicales au médecin de famille dans les 3 années antérieures							
Année d'entrée dans la cohorte	X*	X		X		X	X
Antécédent d'insuffisance cardiaque		X				X	X
Antécédent d'accident vasculaire cérébral		X	X			X	X
Antécédent d'insuffisance rénale chronique		X	X				
Antécédent d'hémodialyse		X					
IM		X†	X‡	X		X	

Pontage aorto-coronarien		X†	X			X	
Intervention coronarienne percutanée		X†	X			X	
Antécédent d'un choc cardiogénique			X				
Antécédent d'un cancer			X				
Antécédent d'un œdème pulmonaire			X				
Antécédent d'arythmie cardiaque			X				
Score de Charlson (208, 209)			X	X			
Utilisation d'un diurétique				X	X§	X¶	X¶

Utilisation de nitroglycérine				X	X		
Utilisation d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine				X			X
Utilisation d'un bêtabloquant				X			X
Utilisation d'hormones et de leurs analogues				X			
Utilisation antérieure d'antipsychotique					X		
hdPS						X	
>4 visites médicales en externe lors de la dernière année						X	X

Avoir reçu des prescriptions pour >4 médicaments différents lors de la dernière année						X	X
Avoir été hospitalisé lors de la dernière année						X	X
Antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs						X	X
Statut socio-économique						X	X

hdPS : score de propension à hautes dimensions ; IM : Infarctus du myocarde.

*Jick et Bradbury(132) mentionnent la première année pour laquelle ils ont une entrée dans la base de données du GPRD.

†Wang et collègues(163) identifient qu'ils ont ajusté pour « secondary prevention », ils ne spécifient pas ce qu'ils incluent dans ce terme.

‡L'étude de Ko et collègues(166) est restreinte à des patients ayant survécu un IM.

§Zaharan et collègues(164) spécifient uniquement l'utilisation de thiazides.

¶Ces études spécifiaient l'ajustement pour un diurétique de l'anse.

La sélection de la liste de facteurs confondants pour lesquels j'ai ajusté dans mon étude a été entreprise en deux étapes : 1) j'ai identifié une liste de covariables représentant des facteurs confondants potentiels et 2) j'ai présenté cette liste à un panel de cliniciens afin d'identifier s'ils désiraient ajouter des covariables à cette liste et/ou en enlever^{CV}.

Il est important de mentionner que, comme je n'avais pas originalement l'intention d'examiner la relation entre l'exposition aux hautes doses versus aux basses doses de statine, je n'avais pas formellement cherché à identifier une liste de facteurs confondants basée sur une revue de la littérature. La liste de facteurs confondants que j'ai identifiés était basée sur la liste de facteurs confondants identifiés par Dormuth et collègues¹⁶⁹ ainsi que sur la liste de variables démographiques et cliniques qui devaient être incluses dans le tableau des données démographiques des patients.²⁰¹ Cette liste originale comprenait un total de 21 covariables:

^{CV} Cette liste de variables a été présentée à l'ensemble des membres du panel lors d'une rencontre en groupe. Chaque variable fut identifiée une à une et les membres ont délibéré sur leur pertinence. Malgré le fait que toutes les variables ont été acceptées, la variable « dispensation d'acétaminophène » a suscité un certain désaccord car certains membres doutaient de la pertinence de cette variable. Suite à la délibération, malgré le fait que la prise d'acétaminophène n'était pas considérée comme un facteur confondant, les cliniciens ont considéré que, vu que l'acétaminophène n'est pas normalement prescrit par un médecin, cette variable pourrait être considérée comme un proxi potentiel d'une personne à faible revenu (le revenu étant potentiellement un facteur confondant de cette association) et a donc été maintenu.

- l'âge à la date d'entrée dans la cohorte
- le sexe des patients
- l'année d'entrée dans la cohorte (variable catégorielle)
- le statut de pauvreté des patients à l'entrée dans la cohorte (identifié grâce à la réception ou non d'un supplément de revenu garanti ou non)
- avoir été hospitalisé au moins une fois dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte
- avoir eu au moins cinq visites médicales en externe dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte
- avoir reçu au moins une dispensation d'au moins cinq médicaments différents dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte
- un antécédent d'IM
- un antécédent d'accident vasculaire cérébral
- un antécédent d'hypertension
- un antécédent d'hypercholestérolémie
- un antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- avoir déjà subi un pontage aorto-coronarien
- avoir déjà subi une intervention coronarienne percutanée
- avoir reçu dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte une dispensation
 - d'un diurétique de l'anse
 - d'un bêtabloquant
 - d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine
 - d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

- d'acétaminophène.

Cette liste fut présentée au panel de médecins et ceux-ci n'ont pas désiré exclure aucune de ces variables ni ajouter aucun facteur confondant additionnel. Malgré le fait que certains facteurs confondants additionnels aient été identifiés par d'autres auteurs, la majorité des facteurs confondants identifiés dans la littérature ont été contrôlés pour dans le cadre de mon étude (Tableau 4 p.88). Je dois aussi noter que la variable « avoir reçu une dispensation d'acétaminophène dans la dernière année » a été exclue de la liste présentée dans le Tableau 4 (p.88), car celle-ci n'a pas été identifiée comme étant un facteur confondant potentiel lors des analyses entreprises dans le cadre de l'Article II^{CVI}.

5.1.8.2 Identification de la meilleure mesure d'exposition

L'identification de la meilleure des trois mesures d'exposition a été déterminée en fonction du critère d'information d'Aikake (traduction de « *Aikake's information criterion* » [AIC]) des différents modèles multivariés; le modèle de régression multivariable avec la plus faible AIC a été sélectionné comme étant le meilleur.^{187, 189} Étant donné que seule la mesure d'exposition différait entre les trois modèles examinés, nous avons assumé que la meilleure mesure d'exposition était incluse dans le meilleur modèle.¹⁸⁹ Si la différence des AIC entre les deux meilleurs modèles de régression était <4 points d'AIC, nous aurions considéré que ces deux modèles étaient équivalents.^{210, 211}

5.1.8.3 Création des courbes du temps à la discontinuation du traitement initié

Deux courbes de temps à la discontinuation du traitement ont été créées; la première courbe a examiné après combien de temps les patients discontinuaient l'utilisation d'une

^{CVI} Comme je l'ai identifié dans l'introduction de ma thèse (Section 1), l'Article II a été entrepris avant l'Article I d'où pourquoi j'avais déjà exclu ce facteur confondant de la liste au moment d'entreprendre l'Article I.

statine et la deuxième courbe a examiné après combien de temps les patients ont discontinué l'utilisation d'une statine ou ont reçu une dispensation indiquant une ae80-DDD différente de celle indiquée sur la première dispensation qu'ils ont reçue. Dans les deux cas, j'ai considéré que le patient avait discontinué la statine si celui-ci n'était pas en possession d'une dispensation pendant >50% de la durée de la dispensation précédente. Malgré le fait que d'autres choix de période de grâce auraient pu être considérés,^{212, 213} nous avons choisi cette définition de période de grâce car ce choix est indépendant de la durée de la dernière dispensation^{CVII} et que ce choix fut utilisé dans le passé.¹⁹⁸

5.2 Approche méthodologique de l'Article II

Le but de ce deuxième article était d'identifier si l'hdPS était plus performant que le PS dans l'ajustement pour le biais d'indication. Comme je l'ai mentionné au début de ce chapitre, l'approche méthodologique de l'Article II est grandement basée sur l'approche méthodologique de l'Article I. Brièvement, les sections 5.1.1 à 5.1.7 (c.-à-d., celles permettant la création de la « *Full Cohort* » de l'Article I) ont été reproduites sans modification dans l'Article II. Par souci de concision, je décrirai uniquement les étapes spécifiques à l'Article II dans cette sous-section.

5.2.1 Identification du score de propension des patients admissibles à l'étude

Nous avons estimé le PS de tous les patients inclus dans la « *Full Cohort* » grâce à un modèle de régression logistique comparant la propension d'un patient à recevoir une haute dose versus une basse dose de statine lors de la première dispensation. La catégorisation des

^{CVII} Une période de grâce utilisant un nombre de jours définis pourrait avoir un impact différentiel chez l'individu selon si la dernière dispensation reçue par celui-ci était de courte (p. ex., 7 jours) ou de longue durée (p. ex., 180 jours).

hautes versus basses doses de statine utilisée dans l'Article II est identique à la catégorisation utilisée dans le cadre de l'Article I permettant d'identifier la mesure d'exposition basée sur l'approche par ITT (Section 5.1.7.1)^{CVIII}.

Notre modèle de régression logistique comportait deux listes de variables, une liste de sept covariables que nous voulions forcer dans le modèle de régression logistique permettant d'estimer le PS des patients^{CIX} et une liste de 14 covariables pouvant être des facteurs confondants, mais qui n'ont pas été forcées dans ce modèle de régression^{CX}. La liste complète des covariables ayant été forcées dans le modèle de régression logistique était composée de :

- l'âge à la date d'entrée dans la cohorte
- le sexe des patients
- l'année d'entrée dans la cohorte (variable catégorielle)
- le statut de pauvreté des patients à l'entrée dans la cohorte (identifié grâce à la réception ou non d'un supplément de revenu garanti ou non)
- avoir été hospitalisé au moins une fois dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte
- avoir eu au moins cinq visites médicales en externe dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte

^{CVIII} Tout patient ayant reçu une dispensation pour une dose ≥ 20 mg DIE d'atorvastatine, ≥ 10 mg DIE de rosuvastatine ou ≥ 40 mg DIE de simvastatine était assigné au groupe « exposé à une haute dose », tous les autres patients étaient assignés au groupe « exposé à une basse dose ».

^{CIX} Comme ces variables devaient être forcées dans le modèle de régression permettant d'estimer l'hdPS des patients (ces variables ne pouvant pas être sélectionnées par l'algorithme de sélection de l'hdPS), nous avons aussi décidé de les forcer dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS des patients.

^{CX} Ces 21 variables sont les 20 facteurs confondants pour lesquels j'ai ajusté lors des analyses des modèles de régression logistiques conditionnelles multivariées (section 5.1.8.1) ainsi que la variable « dispensation d'acétaminophène lors de la dernière année ».

- avoir reçu au moins une dispensation d'au moins cinq médicaments différents dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte

La deuxième liste de covariables n'ayant pas été forcées dans le modèle de régression logistique était composée de :

- un antécédent d'IM
- un antécédent d'accident vasculaire cérébral
- un antécédent d'hypertension
- un antécédent d'hypercholestérolémie
- un antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- avoir déjà subi un pontage aorto-coronarien
- avoir déjà subi une intervention coronarienne percutanée
- avoir reçu dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte une dispensation
 - d'un diurétique de l'anse
 - d'un bêtabloquant
 - d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine
 - d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
 - d'acétaminophène.

Le choix d'inclure ou non les variables comprises dans la deuxième liste était basé sur le résultat statistique d'un modèle de régression logistique univarié, où la variable indépendante du modèle était le facteur confondant et la variable dépendante du modèle était le statut de diabète des patients à la fin de la période de suivi. Si la valeur-p du test statistique était

inférieure à 0.20,^{CXI} la variable était ajoutée au modèle de régression logistique multivariable permettant d'estimer le PS des patients^{CXII}. Suite à la sélection du modèle final permettant d'estimer le PS des patients, le PS de chaque patient inclus dans la « *Full Cohort* » fut estimé. Par la suite, nous avons exclu tout patient se situant dans une zone de non-chevauchement des courbes de distribution du PS (voir section 2.2.6.1.1)^{CXIII}.

5.2.2 Identification du score de propension à hautes dimensions des patients admissibles à l'étude

L'hdPS de tous les patients inclus dans la « *Full Cohort* » a été estimée grâce à l'utilisation de la version 1.0 de la macro SAS de l'algorithme de l'hdPS. Afin d'utiliser cette macro, nous avons dû identifier deux critères : 1) la fenêtre temporelle pendant laquelle nous désirions considérer la présence potentielle de facteurs confondants et 2) les hautes dimensions que nous désirions examiner. Nous avons décidé d'utiliser la fenêtre temporelle allant d'un an avant la date d'entrée dans la cohorte jusqu'à la date d'entrée dans la cohorte^{CXIV} et avons choisi six hautes dimensions : 1) les médicaments dispensés en externe au patient (ceux-ci ont été identifiés grâce aux dénominations communes des médicaments), 2) les codes diagnostics ICD-9 enregistrés dans la base de données de la RAMQ, 3) les codes d'actes facturés par les

^{CXI} Malgré le fait que la valeur-p d'un test de régression univariée ne permet pas systématiquement de choisir quelle variable inclure dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS des patients, compte tenu de la taille effective des analyses de régression univariée (c.-à-d., 139 182 patients), nous considérons que ce seuil permettait d'identifier les variables n'étant pas associée avec le choix de traitement.¹²

^{CXII} Une seule variable a dépassé ce seuil, « dispensation d'acétaminophène dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte » et a donc été exclue du modèle de régression permettant d'estimer le PS des patients.

^{CXIII} Seuls les patients se situant dans des zones de non-chevauchement ont été exclus, nous n'avons pas exclu un nombre minimal de patients (p. ex., les patients ayant un PS inférieur au 5^e percentile ou supérieur au 95^e percentile de la distribution).

^{CXIV} Tout code enregistré la journée de la date d'entrée dans la cohorte était considéré par l'algorithme.

médecins traitants enregistrés dans la base de données de la RAMQ, 4) les spécialités médicales enregistrées dans la base de données de la RAMQ, 5) les codes d'interventions médicales enregistrés dans la base de données de MED-ECHO et 6) les codes diagnostics enregistrés dans la base de données de MED-ECHO (les codes ICD-9 ont été tronqués à la première décimale et les codes ICD-10 ont été tronqués à la deuxième décimale). Les 500 facteurs confondants les plus importants, selon l'algorithme de l'hdPS, ont été inclus dans le modèle de régression permettant d'estimer l'hdPS des patients. En plus de ces 500 facteurs confondants, sept covariables ont été forcées dans ce modèle^{CXV} :

- l'âge à la date d'entrée dans la cohorte
- le sexe des patients
- l'année d'entrée dans la cohorte (variable catégorielle)
- le statut de pauvreté des patients à l'entrée dans la cohorte (identifié grâce à la réception ou non d'un supplément de revenu garanti ou non)
- avoir été hospitalisé au moins une fois dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte
- avoir eu au moins cinq visites médicales en externe dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte
- avoir reçu au moins une dispensation d'au moins cinq médicaments différents dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte

Ces sept variables ont été forcées dans le modèle, car elles ne pouvaient pas être identifiées par l'algorithme de l'hdPS^{CXVI}. Suite à la sélection du modèle final, l'hdPS de chaque patient fut estimé. Comme dans le cas du PS (Section 5.2.1), nous avons exclu tout patient se situant

^{CXV} Comme identifié à la section 2.2.6.2.2, ces sept variables sont aussi considérées par l'algorithme dans l'identification des 500 facteurs confondants les plus importants.

^{CXVI} Malgré le fait que les versions plus récentes de la macro SAS identifient certaines variables liées à l'utilisation de ressources médicales, la version 1.0 ne permettait pas d'obtenir automatiquement ces résultats.

dans une zone de non-chevauchement des courbes de distribution de l'hdPS. L'exclusion en fonction des courbes de distribution de l'hdPS était indépendante de l'exclusion en fonction des courbes de distribution du PS (c.-à-d., un patient exclu suite au « *trimming* » du PS n'était pas nécessairement exclu suite au « *trimming* » de l'hdPS).

5.2.3 Identification des deux sous-cohortes appariées

Tout patient toujours inclus dans la cohorte suite à l'exclusion des patients se situant dans une zone de non-chevauchement du PS était admissible à être sélectionné dans la sous-cohorte appariée en fonction du PS des patients. Nous avons apparié un patient inclus dans le groupe « exposé à une basse dose » à un patient inclus dans le groupe « exposé à une haute dose » en fonction du PS des patients grâce à un algorithme d'appariement avare^{CXVII} (traduction libre de « *greedy matching algorithm* »). Afin d'être admissible à être sélectionné par l'algorithme d'appariement avare, le PS du patient du groupe « exposé à une basse dose » devait être en dedans de 0,2 fois l'écart-type de la distribution totale du PS de la cohorte (« *caliper width equal to 0.2 times the standard deviation of the logit of the cohort's PS* »)^{CXVIII}. Cette fenêtre de sélection (« *caliper width* ») a été choisie selon les recommandations émises par Austin.(9) Les patients sélectionnés par l'algorithme d'appariement avare ont formé la sous-cohorte de patients appariés en fonction du PS des patients.

^{CXVII} Il existe plusieurs techniques d'appariement (p. ex., avec ou sans remplacement, en dedans d'une fenêtre de sélection sans tenir compte de la proximité des caractéristiques des patients appariées). La méthode d'appariement avare possède deux caractéristiques spécifiques; 1) elle implique le fait qu'un individu ne puisse pas être le contrôle de plusieurs individus et 2) elle sélectionne le contrôle le plus similaire, en terme des variables d'appariement, au cas. Dans le cas de cette étude, pour chaque individu du groupe « exposé à une haute dose » l'algorithme sélectionne l'individu du groupe « exposé à une basse dose » ayant le PS (ou l'hdPS selon l'analyse) le plus similaire.

^{CXVIII} Cette contrainte s'ajoute aux spécifications habituelles de l'appariement avare identifiées dans la note de bas de page CXVII.

La procédure décrite dans cette sous-section a été répétée avec l'utilisation de l'hdPS au lieu du PS afin de créer la sous-cohorte de patients appariés en fonction de l'hdPS des patients.

5.2.4 Évaluation de la performance du score de propension à haute dimension versus la performance du score de propension

Nous avons comparé la performance de l'hdPS et du PS en fonction de deux critères distincts : 1) le potentiel d'ajustement de l'hdPS et du PS de la mesure d'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète et 2) le potentiel du PS et de l'hdPS à sélectionner des sous-cohortes où les caractéristiques des patients du groupe « exposé à une haute dose » sont similaires aux caractéristiques des patients du groupe « exposé à une basse dose ».

5.2.4.1 Évaluation en fonction du potentiel d'ajustement des deux scores

L'évaluation de la performance du PS et de l'hdPS en fonction du potentiel d'ajustement des scores fut basée sur la méthode décrite à la section 2.2.6.2.3^{CXIX}. Pour ce faire, nous avons reproduit l'étude cas-témoins niché dans la « *Full Cohort* » de l'Article I et en avons créé deux nouvelles, soit une dans chacune des deux sous-cohortes décrites à la section 5.2.3. Par la suite, trois modèles de régressions logistiques conditionnelles ont été entrepris, soit un modèle par étude cas-témoins niché dans une cohorte. Chaque modèle de régression logistique conditionnelle incluait une seule variable indépendante, soit la mesure d'exposition sélectionnée à l'Article I. (c.-à-d., la mesure d'exposition reflétant un effet dose-dépendant et réversible dans le temps [la dose cumulative standardisée de statine dans les 180

^{CXIX} Brièvement, cette méthode examine la mesure d'association brute et examine si la mesure d'association ajustée pour l'hdPS se rapproche plus de la mesure d'association provenant d'un RCT que celle ajustée pour le PS.

jours précédant la date index]). Les mesures d'associations obtenues dans les trois modèles ont été comparées entre elles.

5.2.4.2 Évaluation en fonction de l'équilibre entre les deux groupes de patients obtenus suite à l'appariement

La deuxième méthode par laquelle nous avons établi la performance de l'hdPS et du PS était en fonction de la qualité d'appariement entre les deux groupes d'exposition (c.-à-d., à quel point les caractéristiques de base des patients inclus dans le groupe « exposé à une haute dose » étaient similaires à celles des patients inclus dans le groupe « exposé à une basse dose ») dans chacune des sous-cohortes appariées. Malgré le fait qu'il existe plusieurs métriques permettant de comparer la qualité de l'appariement entre les deux groupes, nous avons choisi d'utiliser les différences absolues standardisées (« *absolute standardized differences* [SDD])^{CXX}. Ce choix a été motivé par le fait que les SDD étaient utilisées par plusieurs auteurs afin d'examiner la qualité de l'appariement dans le cadre d'études utilisant les PS et parce que, à la différence des tests probabilistes (p. ex., le test T de Student), les SDD ne sont pas affectées par la taille d'échantillon des études.^{4, 8, 11, 86, 166, 214, 215} Les distributions de 19 des 21 facteurs confondants considérés dans notre étude ont été examinées grâce à cette métrique^{CXXI}. Nous avons défini que l'équilibre entre les deux groupes d'exposition vis-à-vis un facteur confondant donné était atteint si la SDD était $<0,10$.^{86, 215} La SDD obtenue pour chacun des 19 facteurs confondants dans la sous-cohorte appariée pour le PS des patients fut comparée à la SDD obtenue pour chacun des 19 facteurs confondants dans la sous-cohorte appariée pour l'hdPS. Nous avons considéré que la méthode obtenant la plus petite SDD par

^{CXX} La SDD représente la différence entre les moyennes des deux groupes d'exposition divisée par le SD de la distribution commune dans l'ensemble de la population.

^{CXXI} La proportion de patients ayant recours à un supplément de revenu garanti à la date d'entrée dans la cohorte dans les deux groupes d'exposition et la distribution des années d'entrée dans la cohorte entre les deux groupes d'exposition ont été exclues de cette comparaison.

facteur confondant était la meilleure pour ajuster pour ce facteur confondant; la méthode ajustant le mieux pour le plus grand nombre de facteurs confondants fut considérée comme étant la plus performante^{CXXII}.

La formule permettant de calculer la SDD lorsque la variable est binaire est la suivante :

$$SDD = \frac{(\hat{p}_{\text{groupe A}} - \hat{p}_{\text{groupe B}})}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{groupe A}} * (1 - \hat{p}_{\text{groupe A}}) + \hat{p}_{\text{groupe B}} * (1 - \hat{p}_{\text{groupe B}})}{2}}}$$

Où $\hat{p}_{\text{groupe A}}$ et $\hat{p}_{\text{groupe B}}$ sont les prévalences de la variable dichotomique dans chacun des groupes d'exposition.

La formule permettant de calculer la SDD lorsque la variable est continue est la suivante :

$$SDD = \frac{(\bar{x}_{\text{groupe A}} - \bar{x}_{\text{groupe B}})}{\sqrt{\frac{s_{\text{groupe A}}^2 + s_{\text{groupe B}}^2}{2}}}$$

Où $\bar{x}_{\text{groupe A}}$ et $\bar{x}_{\text{groupe B}}$ représente la moyenne de la variable dans chacun des deux groupes d'exposition et $s_{\text{groupe A}}^2$ et $s_{\text{groupe B}}^2$ sont les variances de la variable dans chacun des deux groupes d'exposition.

^{CXXII} Au meilleur de ma connaissance, il n'existe pas de formules permettant d'estimer la SDD d'une variable catégorielle à plus de deux niveaux. Cela est peut-être dû au fait que les catégories d'une variable catégorielle à plus de deux niveaux ne sont pas systématiquement mutuellement exclusives.

5.3 Approche méthodologique de l'Article III

Le but de l'Article III était d'identifier si l'hdPS permettait de contrôler pour un facteur confondant non mesuré^{CXXIII}. Tout comme dans le cas de l'Article II, l'approche méthodologique de l'Article III était grandement basée sur l'approche méthodologique des Articles I et II. Brièvement, les sections 5.1.1 à 5.1.7 (c.-à-d., celles permettant la création de la « *Full Cohort* » de l'Article I) et la section 5.2.3 (c.-à-d., celles permettant la sélection de la sous-cohorte de patients appariés en fonction de l'hdPS des patients de l'Article II) ont été reproduites telles quelles dans cet article. Les autres étapes décrites dans cette section sont spécifiques à l'Article III.

5.3.1 Identification d'un facteur confondant non mesuré

Comme mentionné à la section 2.2.2.1, l'étude de validation interne des données est la seule méthode permettant directement d'identifier la distribution d'un facteur confondant non mesuré lors d'une étude observationnelle basée sur des données médico-administratives. Cependant, l'utilisation de cette méthode est limitée par plusieurs facteurs, principalement le fait qu'il peut être difficile de pouvoir contacter les patients inclus dans l'étude afin d'obtenir de l'information additionnelle vis-à-vis un facteur confondant désiré.³³ Compte tenu de cette limite, nous avons plutôt décidé de faire l'inverse, c.-à-d. créer une deuxième banque de données dans laquelle nous avons masqué un facteur confondant mesuré et identifier si l'hdPS permettait de contrôler pour ce facteur confondant « masqué ».

^{CXXIII} Il est important de noter que le contrôle pour un facteur confondant non mesuré ne nécessite pas le contrôle direct de celui-ci. Tout comme indiqué au Tableau 1 (p.10), l'algorithme de sélection de l'hdPS pourrait contrôler pour ces facteurs confondants non mesurés en sélectionnant des variables enregistrées dans la base de données utilisées qui agissent comme proxis de ceux-ci (voir Figure 2 p.7).

5.3.1.1 Identification du facteur confondant à masquer

Comme nous avons indiqué à la section 5.2.4.2, nous avons examiné dans l'Article II la performance de l'hdPS vis-à-vis les 19 facteurs confondants potentiels. Parmi cette liste, huit facteurs confondants (c.-à-d., avoir eu ≥ 5 visites médicales en externe dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte, avoir reçu ≥ 1 dispensation(s) pour ≥ 5 médicaments différents dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte et avoir reçu lors de la dernière année une dispensation d'un diurétique de l'anse, d'un bêtabloquant, d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'acétaminophène) sont uniquement accessibles grâce à l'information disponible dans les fichiers « Services pharmaceutiques » et « Services médicaux » de la banque de données de la RAMQ. Or, si nous étions pour entreprendre une étude observationnelle basée sur des données médico-administratives québécoises sans obtenir ces deux fichiers, ces huit facteurs confondants seraient non mesurés. Cependant, comme nous avons accès à ces deux fichiers, nous pouvons examiner la performance de l'hdPS avec et sans ces données (c.-à-d., lorsqu'elles sont masquées).

Nous avons donc décidé d'estimer l'hdPS des patients en utilisant uniquement l'information contenue dans les deux hautes dimensions provenant de la base de données MED-ECHO (c.-à-d., 1) les codes d'interventions médicales et 2) les codes diagnostics [les codes ICD-9 ont été tronqués à la première décimale et les codes ICD-10 ont été tronqués à la deuxième décimale]). Dans cette section, nous identifierons la version de l'hdPS utilisé dans l'Article II (c.-à-d., celui ayant accès à l'ensemble de l'information des banques de données de la RAMQ et de MED-ECHO) comme étant l'hdPS-1 et identifierons la version de l'hdPS restreint à l'information contenue dans la base de données MED-ECHO comme étant l'hdPS-2.

Malgré le fait que l'information contenue dans la base de données de la RAMQ est masquée à l'hdPS-2, nous avons assumé que l'information permettant de catégoriser le statut d'exposition et l'avènement de diabète des patients inclus dans la cohorte serait

disponible^{CXXIV}. En plus des 500 covariables sélectionnées par l'algorithme de l'hdPS, nous avons forcé les covariables suivantes dans le modèle de régression permettant de calculer l'hdPS-2 des patients:

- l'âge à la date d'entrée dans la cohorte
- le sexe des patients
- l'année d'entrée dans la cohorte (variable catégorielle)
- le statut de pauvreté des patients à l'entrée dans la cohorte (identifié grâce à la réception ou non d'un supplément de revenu garanti ou non)
- avoir été hospitalisé au moins une fois dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte

Les deux autres covariables ayant été forcées dans le modèle de régression permettant d'estimer l'hdPS-1 des patients (c.-à-d., avoir eu au moins cinq visites médicales en externe dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte et avoir reçu au moins une dispensation d'au moins cinq médicaments différents dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte) n'ont pas été forcées dans ce deuxième modèle, car elles sont basées sur de l'information provenant des fichiers « Services pharmaceutiques » et « Services médicaux ». Suite à la sélection finale du deuxième modèle, l'hdPS-2 de tous les patients fut estimé. Nous avons examiné les courbes de distribution de l'hdPS-2 et avons exclu tout patient se situant dans une zone de non-chevauchement des courbes de distribution de l'hdPS-2. Tout patient se situant dans une zone de chevauchement des courbes de distribution de l'hdPS-2 était admissible à être conservé dans l'étude.

^{CXXIV} C.-à-d., comme si cette information était disponible grâce à une autre source d'information (p. ex., grâce un registre clinique).

5.3.2 Identification de la sous-cohorte de patients appariés grâce au score de propension à hautes dimensions avec information masquée

Tout comme dans l'Article II, nous avons apparié un patient du groupe « exposé à une basse dose » à un patient du groupe « exposé à une haute dose » en fonction des hdPS-2 des patients grâce à un algorithme d'appariement avare. Afin d'être admissible à être sélectionné par l'algorithme d'appariement avare, l'hdPS-2 du patient du groupe « exposé à une basse dose » devait être en dedans de 0,2 fois l'écart-type de la distribution totale de l'hdPS-2 des patients de la cohorte («*0.2 times the standard deviation of the logit of the cohort's hdPS-2*»). Les patients sélectionnés par l'algorithme d'appariement avare forment la sous-cohorte appariée en fonction de l'hdPS-2.

5.3.3 Évaluation de la performance du score de propension à hautes dimensions vis-à-vis les facteurs confondants masqués

À la différence de l'Article II, la capacité de l'hdPS à sélectionner des sous-cohortes où les caractéristiques des patients du groupe « exposé à une haute dose » sont similaires aux caractéristiques des patients du groupe « exposé à une basse dose » est la seule approche que nous avons utilisée pour évaluer la performance de l'hdPS dans l'Article III. L'estimation de la qualité de l'appariement a encore été basée sur la SDD et nous avons considéré que les groupes de patients étaient bien appariés vis-à-vis à un facteur confondant si la SDD était $<0,10$. Nous avons considéré que l'hdPS était capable d'ajuster pour un facteur confondant non mesuré si tous les SDD des 19 facteurs confondants examinés (incluant les huit facteurs confondants masqués) dans la sous-cohorte de patients appariés en fonction de l'hdPS-2 étaient $<0,10$.

5.4 Implication dans la réalisation des trois articles de cette thèse

Cette thèse a bénéficié du soutien méthodologique du groupe cNODES dans le sens que le devis de l'Article II et III était grandement basé sur le devis de l'étude de Dormuth et collègues,¹⁶⁹ (p. ex., la définition des groupes d'expositions « hautes versus basses doses de

statines » et la définition d'un cas incident de diabète étaient celles utilisées par le groupe cNODES). Mise à part cette implication du groupe cNODES, il est important de noter que toutes les autres étapes des articles ont été entreprises soit entièrement par moi ou grâce à une étroite collaboration entre moi et mon directeur et ma co-directrice de recherche.

Dans ce sens, il est important de noter que le protocole du premier article a été conçu grâce à la collaboration entre moi et mon directeur et co-directrice de recherche. Que j'ai entrepris le nettoyage de toutes les données contenues dans les fichiers txt qui nous ont été remis par la RAMQ, que j'ai entrepris l'ensemble des analyses statistiques dans chacun des trois articles et que j'ai écrit la première version de chacun des trois articles.

Chapitre 6. Article I: Use of continuous exposure variables when examining dose-dependent pharmacological effects – Application to the association between exposure to higher statin doses and the incidence of diabetes

Co-auteurs: Jason Robert Guertin, Elham Rahme, Jacques LeLorier

Cet article présente l'évaluation des trois mesures d'expositions considérées dans le cadre de l'étude étiologique cherchant à identifier l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète. Cet article sera soumis à *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Use of continuous exposure variables when examining dose-dependent pharmacological effects – Application to the association between exposure to higher statin doses and the incidence of diabetes

Jason R Guertin, MSc¹, Elham Rahme, PhD^{2,3}, Jacques LeLorier, MD, PhD¹

¹Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology unit, Research Center of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada, ²Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada, ³Department of Medicine, McGill University, Montreal, Canada

Address for Correspondence and Reprints:

Key Words: Diabetes, Medico-administrative databases, Statins

Acknowledgement:

This study was financially supported in part by the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES), a collaborating centre of the Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN) that is funded by the Canadian Institutes of Health Research (Grant Number DSE-111845). This study was made possible through data sharing agreements between CNODES and the provincial government of Quebec. The opinions, results, and conclusions reported in this paper are those of the authors. No endorsement by the province is intended or should be inferred.

JRG is a recipient of a CIHR Frederick Banting and Charles Best Doctoral Award.

Abstract

Purpose: Use of intent-to-treat like exposure measures (EM) within observational studies may not be appropriate in the context of the risk of diabetes following exposure to statins.

Continuous EM reflecting reversible and irreversible mechanism of actions may be more appropriate within this context.

Methods: We obtained a cohort of 404,129 diabetes-free new users of a statin drug from the *Régie de l'assurance maladie du Québec*. Patients were defined as cases if they received either a dispensation of a drug used in the treatment of diabetes or a diagnosis of diabetes within 2-years follow-up. We randomly matched 64 controls to each case on the date of event (hereby defined as the index date). We tested three EM within three distinct nested case-control studies, EM 1) exposure to a high vs low-potency statin at baseline, EM 2) cumulative standardized statin dose at the index date and EM 3) cumulative standardized statin dose in the 180 days prior to the index date. The optimal EM was selected based upon each model's Akaike's information criterion (AIC). Conditional logistic regressions were used to calculate conditional OR and model AIC.

Results: We identified 12,978 cases which were each randomly matched to 64 controls (830 592 controls in total). All three EM identified an increased risk of diabetes among patients exposed to higher statin doses. Models' AIC identified EM 3 as the best EM for this association (AIC for EM1 = 105,673; AIC for EM2 = 105,661; AIC for EM3 = 105,631).

Conclusion: Although our results indicate that higher statin doses increase the risk of diabetes, our results favors a cumulative reversible diabetogenic effect of statins.

Pharmacoepidemiological studies focus on identifying associations between exposures and outcomes and rely on adequately classifying each individual's drug exposure and outcome statuses. Classification of a patient's exposure status is particularly daunting in the observational setting because a patient's drug profile may vary over time.

In theory, patients' exposure status should be defined within the relevant time-window, the period during which the drug could plausibly cause the outcome, which is based on the drug's specific mechanism of action.^{1,2} Unfortunately, since pharmacoepidemiology often focuses on previously unknown potential side-effects of a drug, the mechanism of action by which the drug could cause the disease is generally uncertain. Despite this limit, patients' exposure statuses are often determined by means of the binary intent-to-treat (ITT) approach based on the treatment assignment at the cohort entry date. Appropriate use of the ITT approach depends on patients' persistence to their assigned treatment throughout the study follow-up. Unfortunately, real world drug persistence is far from perfect and use of this exposure classification may substantially bias measures of association.³ Patients may use the drug intermittently at various doses and frequencies, during the study follow-up. It is therefore impossible to determine under such conditions if the baseline drug exposure status truly reflects the true patient's exposure experience within the relevant time-window.

Rather than using a binary drug dosage variable, we think that dose-dependent drug effects may be best defined with the use of continuous variables. Time-dependent exposure not only reflects patients' persistence to the drug, it also incorporates switches in drug dosage throughout patient follow-up and can account for the possibility of the reversibility of the drug's deleterious effect. In situations where the mechanism of action is unknown, it is

important to examine the reversibility of this effect by comparing the performance of variables defined under both situations, 1) irreversible effect: assumes that the effect of the consumed medication will persist even after drug discontinuation and 2) reversible effect: the effect of the medication stops following discontinuation of the medication and patients' risk of event regresses to their to the baseline values over time.

For example, recently, results of a meta-analysis indicated that higher statin doses compared to lower doses increased the risk of diabetes.⁴ This association has been examined in several pharmacoepidemiological studies using various exposure definitions, including the dose-dependent and baseline ITT exposure definitions.⁵⁻⁹ Most studies using the dose-dependent effect of statins found a small positive association between the exposure to higher versus lower statin doses and diabetes, those focusing on higher versus lower doses obtained estimates ranging from HR=1.15 (1.05-1.26)⁵ to 1.30 (95%CI 1.20-1.40)⁶ (exposure definitions differed between both studies). Given the small effect sizes obtained in these studies and the potential for important confounding by indication,¹⁰⁻¹³ which may not have been fully adjusted for in the analyses,¹⁴ we do not believe that these results support a causal association.

Since persistence to statins is known to be poor and may have been titrated during follow-up,^{8,15-18} we believe that the use of a continuous statin dose variable should be favored when examining the dose-dependent association between statins and diabetes. Therefore, in order to better assess the issue of causality, we analyzed the data using both the ITT approach based on the dose prescribed at cohort entry and, since the mechanism of action by which statins could

cause diabetes is not known,¹⁹⁻²² two cumulative statin dose variables, 1) irreversible and 2) reversible mechanisms.

METHODS

Data sources

This study was performed using medico-administrative databases from the province of Quebec, Canada. Quebec is the second most populated province in Canada, with more than 8 million inhabitants.²³ A unique identification number is assigned to every individual, and all diagnoses and all health services provided are systematically recorded within the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) databases. Pharmaceutical claims are also recorded but only for residents covered by the RAMQ public drug insurance plan. Information was obtained from the Quebec physician's service and claims databases (i.e. RAMQ databases) and the Quebec hospitalisation databases (i.e., *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière* [MED-ECHO] databases), which have previously been validated.²⁴⁻²⁷ For this study we used 3 RAMQ databases (i.e., the Demographic, Medical Services and Claims and Pharmaceutical databases) and 3 MED-ECHO databases (i.e. the Hospitalisation – Descriptions, Hospitalisation – Diagnoses and Hospitalisation – Intervention databases). Patient records were linked across all databases by use of the unique identification number. The identification numbers were encrypted to protect patient confidentiality. Access to data was granted by the *Commission d'accès à l'information* and the protocol was approved by the *Centre hospitalier de l'Université de Montréal* ethics' committee.

Cohort definition

A cohort of new statin users was provided to us by RAMQ, the date of the first dispensation of a statin was defined as the cohort entry date. Patients were considered to have been newly initiated on a statin if they did not have a claim for a statin dispensation in the year prior to the cohort entry date. Eligible patients had: 1) to have been newly initiated on either simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rosuvastatin between January 1st 1998 and December 31st 2010, 2) to be covered by the RAMQ public drug insurance plan for at least a year prior to the cohort entry date and 3) to be at least 40 years of age at the cohort entry date. We excluded every patient: 1) who received any other cholesterol lowering drug dispensation (including niacin, cerivastatin or a combination statin drug) in the year prior to or on the cohort entry date; 2) who received a dispensation for drugs used in the treatment of diabetes (WHO ATC A10)²⁸; 3) who received a diagnosis of diabetes (ICD-9 code: 250.x; ICD-10 codes: E10.x – E14.x); 4) who were admitted in a long-term care facility all in the year prior or on the cohort entry date or 5) who received >1 statin dispensation at the cohort entry date since it is impossible to identify the order in which they were taken or if they were taken together. Patients who met both inclusion and exclusion criteria were entered within the *Full Cohort*.

All patients included within the *Full cohort* were followed up to either the end of coverage by the RAMQ public drug insurance plan, incidence of diabetes, date of death, date of admission within a long-term care facility, first dispensation of cerivastatin, 730 days following the cohort entry date or March 31st 2010, whichever came first.

Study design

We used a case-control study design nested within the *Full cohort*.

Case definition

We used the incidence of *de novo* diabetes as the outcome within our study. The index date of all cases, in terms of the follow-up time scale, was defined as the first occurrence of a hospitalisation with a principal or secondary diagnosis for diabetes (ICD-9 diagnostic code 250.x; ICD-10 codes E10.x – E14.x) or the date of the first dispensation for a drug used in the treatment of diabetes (WHO ATC A10), whichever came first.⁵

Controls

We randomly matched each case identified within the *Full Cohort* to 64 controls.²⁹ Decision to match each case to 64 controls was based on recommendations by Essebag *et al.*²⁹ which showed that the results of a nested case-control study using 64 randomly selected controls provided results similar to those from a Cox proportional hazard model using all available data for a fraction of the computational time. In order to be concordant with this approach, all non-cases were eligible to act as potential controls as long as they were diabetes-free at the time, on the follow-up time scale, of the case's index date (hereby defined as the control's index date).

Exposure definition

We tested three distinct exposure definitions, 1) baseline ITT, 2) cumulative dispensed statin dose under an irreversible effect hypothesis and 3) cumulative dispensed statin dose under a reversible effect hypothesis.

Under the baseline ITT exposure definition, patients initially dispensed to either a daily dose ≥ 10 mg of rosuvastatin, ≥ 20 mg of atorvastatin or ≥ 40 mg of simvastatin on the cohort entry date were considered in the high dose statin group, all other patients were considered in the low dose statin group. Such a definition is similar to the definition used within other cNODES projects and by others.^{5,30-32}

The two cumulative statin exposure definitions assumed a dose-dependent drug class effect.^{4,21} Using the World Health Organization Defined Daily Dose (DDD) index,²⁸ we converted all dispensation received during the study follow-up into an atorvastatin 80 mg DDD (a80-DDD=1) equivalent value.

Exposure under the irreversible effect setting hypothesis was defined as the sum of all a80-DDD dispensed to the patient from the patient's cohort entry date up to his index date.

Exposure under the reversible effect setting hypothesis was defined as the sum of all the a80-DDD dispensed to a patient within the 180 days prior to his/her index date.

Statistical analyses

Discrete data are presented as absolute and relative values (n [%]) while continuous data are presented as means and standard deviations (means [SD]). Time to statin discontinuation was analyzed using a 50% grace period. Patients were assumed to have had discontinued statin therapy if they did not receive a new statin dispensation before the end of the grace period.

Multivariate conditional logistic regression models were used to compute conditional Odds Ratios and 95% confidence intervals (OR [95% CI]) and each model's Akaike's information criterion (AIC).³³ Predetermined potential confounders were forced within each model. These included baseline characteristics (patients' sex, age and poverty level status [based on if the patient was receiving a guaranteed income supplement at the cohort entry date or not] at the cohort entry date, year of entry within the cohort [as a categorical variable]), medical resources utilization variables (≥ 1 hospitalisation, ≥ 5 outpatient visits, ≥ 5 distinct drugs dispensed to the patient, all within the year prior to the cohort entry date), comorbidity variables (history of myocardial infarction, history of stroke, hypertension, hypercholesterolemia, history of peripheral vascular disease, history of congestive heart failure), medical intervention variables (history of coronary artery bypass graft, history of percutaneous coronary intervention) and drug dispensation variables (dispensation of a loop diuretic, calcium blocker, beta-blocker, angiotensin receptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor). Comorbidities, medical intervention and drug dispensation variables were all assessed in the year prior to the cohort entry date and each entered as a distinct binary variable (presence vs. absence). The model with lowest AIC was considered to best fit our data.³⁴ Relevant differences in AIC were those ≥ 4 points;^{35,36} all models that showed differences in AIC below this cut-off point were considered to fit equally well the data. All analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Roughly half (404,129 patients [50.5%]) of the 800,551 patients provided to us by RAMQ were selected for inclusion within the *Full Cohort* (Figure 1).

Baseline characteristics of the *Full cohort* are shown in Table 1. Among patients included within the *Full Cohort*, 264,947 patients (65.6%) were dispensed a low dose statin and 139,182 patients (34.4%) a high dose statin on the cohort entry date. About half of patients (192,964 [47.8%]) were males and the average age was 65.2 years old (SD 11.0).

Most patients did not remain on their initially assigned statin regimen throughout the 2-year follow-up period (Figures 2). At 30-days, one in five patients (20.3%) had already been dispensed at least a different a80-DDD or had discontinued statin therapy, this proportion rose to 63.3% at one year and continued to rise thereafter. When focusing solely on discontinuation of statin therapy, results showed that 18.7% and 58.0% of patients had discontinued statin therapy at 30-days and at 1-year, respectively.

We identified a total of 12,978 patients who developed *de novo* diabetes within the 2-years follow-up. Each case was randomly matched to 64 controls that were at risk of developing *de novo* diabetes at the matched case's index date. All three exposure definitions (baseline ITT, cumulative dispensed statin dose under an irreversible effect hypothesis and cumulative dispensed statin dose under a reversible effect hypothesis) were tested within this nested case-control study. Crude and adjusted OR for all three exposure definition are shown in Table 2. Odds of developing diabetes within the 2-years follow-up was higher among patients dispensed a high dose statin versus those dispensed a low dose statin at baseline (baseline ITT adjusted OR= 1.110 [95%CI 1.068 – 1.154], model AIC=105,673), among patients dispensed higher cumulative statin doses from the cohort entry date up to the index date (irreversible effect hypothesis) (adjusted OR = 1.132 [95%CI 1.093 – 1.172] per 100 a80-DDD dispensed,

model AIC=105,656) and among patients dispensed higher cumulative statin doses within the 180 days prior to the index date (adjusted OR = 1.422 [95%CI 1.312 – 1.541] per 100 a80-DDD dispensed, model AIC=105,631). Figure 3 shows the adjusted OR in relation to the cumulative a80-DDD dispensed to patients for both the irreversible (Figure 3A) and reversible (Figure 3B) effects variables. Based on the models' AIC, the cumulative a80-DDD in the 180 days prior to the index date provided the best model fit (Reversible effect hypothesis).

DISCUSSION

Incidence of diabetes within our cohort of newly initiated statin users was relatively rare (n=12,978 [3.2%]). Similar to other published results,^{8,15-18} patients' persistence to their initially dispensed statin therapy and to the class as a whole were poor (Figures 2). Like others, we also found that initiating a patient on a high dose statin (ITT) was associated with a slightly higher incidence of diabetes.^{6,8} However, using the continuous dose-dependent exposure variables we found a stronger positive dose-dependent association which, in our view, increases the plausibility that this association might be causal (Table 2 and Figure 3).

To our knowledge, prior to our study, only a single group tested a continuous dose-dependent variable.⁷ However, that study only compared statin users to non-statin users and they did not examine a potential reversible drug effect.

In spite of the fact that the mechanism of action by which statins could cause diabetes is unknown, we assumed that statins would show a cumulative dose-dependent diabetogenic effect. Since there is no reason to believe whether this effect is reversible or irreversible, we tested both scenarios. From our results, it would appear that a reversible effect is more likely since

the association is stronger and the model shows better fit.³⁴ This dose-dependent reversible diabetogenic effect seems plausible since it takes into consideration both the dose-dependent effect of statins as well as patients' general persistence to this class of drugs. Although not confirming this proposed mechanism of action, dose-dependent reversible diabetogenic effects has been observed with other drugs.³⁷

The main strength of our study is that we tested multiple exposure definitions, which accounted for both the poor persistence to statins and dose variations during follow-up. Therefore, our results provide clues on the true mechanism of action by which statins could cause diabetes.

A second strength is the fact that our study was conducted within a very large cohort of incident statin users which compensated for the relative rarity of the outcome.

Our study has several limitations. *First*, we chose to explore only two time-windows with an arbitrarily defined wash out period (reversible effect time-window = 6 months) because the mechanism of action by which statins could cause diabetes is unknown.¹⁹⁻²² Concerns could be raised that the inclusion of patients with less than 6 months follow-up (i.e. cases who develop diabetes within 6 month follow-up and their matched controls) could be underestimate the measures of association seen with the use of this reversible effect exposure measure. However, results obtained when stratifying on the index date (Supplementary File I) are similar to those obtained within the unstratified analysis.

Second, we chose to use a nested case-control study with random control sampling instead of using a time-varying exposure variable within a Cox proportional-hazards model. Although the Cox proportional-hazards model would have fully utilized all available data, use of the nested case-control study with random control sampling has been shown to provide similar results.²⁹

Finally, we could not define the patients' real date of onset of diabetes within our dataset. It has been known that type 2 diabetes may be present for several years prior to its diagnosis.³⁸ Some patients could have had diabetes prior to the cohort entry date, but were identified as cases only following their entry within the cohort. However, there is no reason to believe that the presence of unknown diabetes might have a channelling effect on the total amount of statins taken by patients.

In conclusion, our results support the usefulness of a drug utilization study to assess drug persistence and drug utilization patterns before selecting the design of the etiological study. In the case of statins, the use of an ITT exposure definition is particularly inappropriate because of the poor persistence to the initially assigned statin treatment and multiple drug titrations during follow-up, while the use of a dose-dependent definition addresses these gaps. This issue is common and may arise in studies of many other treatments' adverse events. When the mechanism of action is unknown, the use of an appropriate time-window of exposure should be preferred to a ITT dichotomous exposure fixed over time. By using this believed to be most appropriate design, we obtained a stronger association between statin use and risk of diabetes which hints to causality.

Reference

1. Rothman KJ. Induction and latent periods. *American journal of epidemiology*. Aug 1981;114(2):253-259.
2. White E, Hunt JR, Casso D. Exposure measurement in cohort studies: the challenges of prospective data collection. *Epidemiol Rev*. 1998;20(1):43-56.
3. Stampfer MJ. ITT for observational data: worst of both worlds? *Epidemiology*. Nov 2008;19(6):783-784; discussion 789-793.
4. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. Jun 22 2011;305(24):2556-2564.
5. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348(may29 6):g3244-g3244.
6. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346(may23 4):f2610-f2610.
7. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):1118-1124.
8. Wang K-L, Liu C-J, Chao T-F, et al. Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012.

9. Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:315-322.
10. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. Apr 5 2011;57(14):1535-1545.
11. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. Jun 7 2008;371(9628):1927-1935.
12. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *Journal of hypertension*. Aug 2008;26(8):1602-1611.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. Nov 15 2005;112(20):3066-3072.
14. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005;95 Suppl 1:S144-150.
15. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jul 24-31 2002;288(4):462-467.
16. Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH, et al. Statin Adherence and Risk of Accidents: A Cautionary Tale. *Circulation*. 2009;119(15):2051-2057.

17. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jul 24-31 2002;288(4):455-461.
18. Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. May 13 1998;279(18):1458-1462.
19. Navarese EP, Szczesniak A, Kolodziejczak M, Gorny B, Kubica J, Suryapranata H. Statins and Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: is there a Rationale for Individualized Statin Therapy? *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2013;14(2):79-87.
20. Ray K. Statin diabetogenicity: guidance for clinicians. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(Suppl 1):S3.
21. Sattar N, M.-J. T. Statins are diabetogenic - Myth or reality? *Artherosclerosis Supplements*. 2012;13:1-10.
22. Simpson WG. Statins and risk of incident diabetes. *Lancet*. Jun 19 2010;375(9732):2140; author reply 2141-2142.
23. Population of Québec. 2013; http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/struc_poplt/qc_1971-20xx.htm. Accessed October 7th 2013.
24. Blais C, Lambert L, Hamel D, et al. *Évaluation des soins et surveillance des maladies cardiovasculaires: Pouvons-nous faire confiance aux données médico-administratives hospitalières ?* Montreal: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS);2012.

25. Lambert L, Blais C, Hamel D, et al. Evaluation of Care and Surveillance of Cardiovascular Disease: Can We Trust Medico-administrative Hospital Data? *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(2):162-168.
26. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. Aug 1995;48(8):999-1009.
27. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol*. Feb 2000;53(2):183-194.
28. World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed July 23rd 2014.
29. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC medical research methodology*. Jan 25 2005;5(1):5.
30. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. Dec 2007;107(6):892-902.
31. Molnar AO, Coca SG, Devereaux PJ, et al. Statin use associates with a lower incidence of acute kidney injury after major elective surgery. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. May 2011;22(5):939-946.
32. Ouattara A, Benhaoua H, Le Manach Y, et al. Perioperative statin therapy is associated with a significant and dose-dependent reduction of adverse cardiovascular outcomes

- after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Oct 2009;23(5):633-638.
33. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;AC-19(6):716-723.
 34. Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Statistics in medicine*. May 20 2012;31(11-12):1014-1030.
 35. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *American journal of epidemiology*. Nov 1 2002;156(9):813-823.
 36. Quantin C, Abrahamowicz M, Moreau T, et al. Variation over time of the effects of prognostic factors in a population-based study of colon cancer: comparison of statistical models. *American journal of epidemiology*. Dec 1 1999;150(11):1188-1200.
 37. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia (糖皮质激素诱导的高血糖). *Journal of Diabetes*. 2014;6(1):9-20.
 38. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. Jul 1992;15(7):815-819.

Table 1. Baseline demographic characteristics and comorbidity status of the *Full Cohort* and of the cases and matched controls included within the nested case-control study

	<i>Full cohort</i>	<i>Initiated on a</i>	<i>Initiated on a</i>
	<i>n (%)</i>	<i>low dose statin</i>	<i>high dose statin</i>
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
	404,129 (100)	264,947 (100.0)	139,182 (100.0)
Age, mean (SD)*	65.2 (11.0)	65.6 (10.9)	64.5 (11.3)
Male sex	192,964 (47.8)	118,262 (44.6)	74,702 (53.7)
Dispensed a high dose statin*	139,182 (34.4)	0 (0.0)	139,182 (100.0)
At least 5 medical outpatient visits	247,266 (61.2)	170,234 (64.3)	77,032 (55.4)
At least 1 hospitalisation	105,368 (26.1)	59,591 (22.5)	45,777 (32.9)
Poverty level*	159,379 (39.4)	105,051 (39.7)	54,328 (39.0)
Myocardial infarction	33,955 (8.4)	15,056 (5.7)	18,899 (13.6)
Stroke	12,630 (3.1)	7150 (2.7)	5480 (3.9)
Hypertension	170,213 (42.1)	110,508 (41.7)	59,705 (42.9)
Dislipidemia	135,463 (33.5)	88,458 (33.4)	47,005 (33.8)
Peripheral vascular disease	8784 (2.2)	5446 (2.1)	3338 (2.4)
Congestive heart failure	20,167 (5.0)	11,337 (4.3)	8830 (6.3)

Coronary artery bypass graft	6778 (1.7)	3589 (1.4)	3189 (2.3)
Percutaneous coronary intervention	21,831 (5.4)	7742 (2.9)	14,089 (10.1)
Dispensation of loop diuretics	26,800 (6.6)	16,612 (6.3)	10,188 (7.3)
Dispensation of calcium blockers	96,761 (23.9)	64,569 (24.4)	32,192 (23.1)
Dispensation of beta-blockers	126,816 (31.4)	77,669 (29.3)	49,147 (35.3)
Dispensation of angiotensin receptor blockers	61,066 (15.1)	35,741 (13.5)	25,325 (18.2)
Dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitors	88,593 (21.9)	52,563 (19.8)	36,030 (25.9)
At least 5 different drugs dispensed	235,898 (58.4)	151,395 (57.1)	84,503 (60.7)

Comorbidity status, drug dispensations and medical utilization rates were all assessed in the year prior to the cohort entry date.

*At the cohort entry date

Table 2. Crude and adjusted conditional odd ratios of developing diabetes at 2-years follow-up

<i>Exposure definition</i>	<i>Crude OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted model AIC</i>
Baseline ITT	1.300 (1.254 – 1.347)	1.110 (1.068 – 1.154)	105,673
Continuous dose-dependent irreversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)*	1.217 (1.180 – 1.255)	1.123 (1.084 – 1.163)	105,661
Continuous dose-dependent reversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)†	1.719 (1.603 – 1.845)	1.422 (1.312 – 1.541)	105,631

AIC; Aikake’s information criterion; CI, Confidence interval; OR, conditional odds ratio

* Represents the sum of all a80-DDD dispensed to the patients from patients’ cohort entry date up to the index date.

† Represents the sum of all 80-DDD dispensed to patients’ within the 180 days prior to the index date.

Figure 1. Patient flow-chart within the study

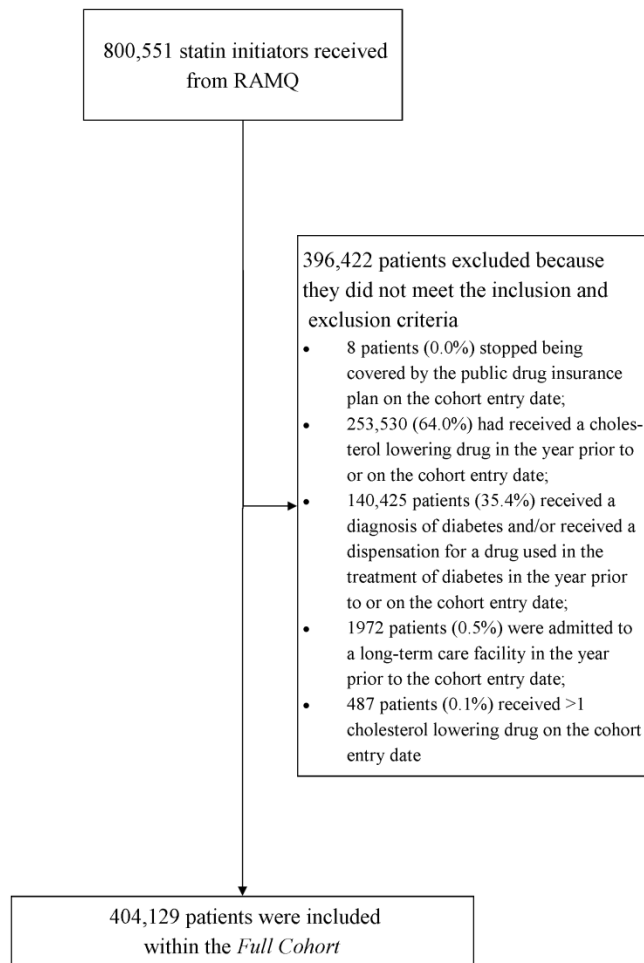
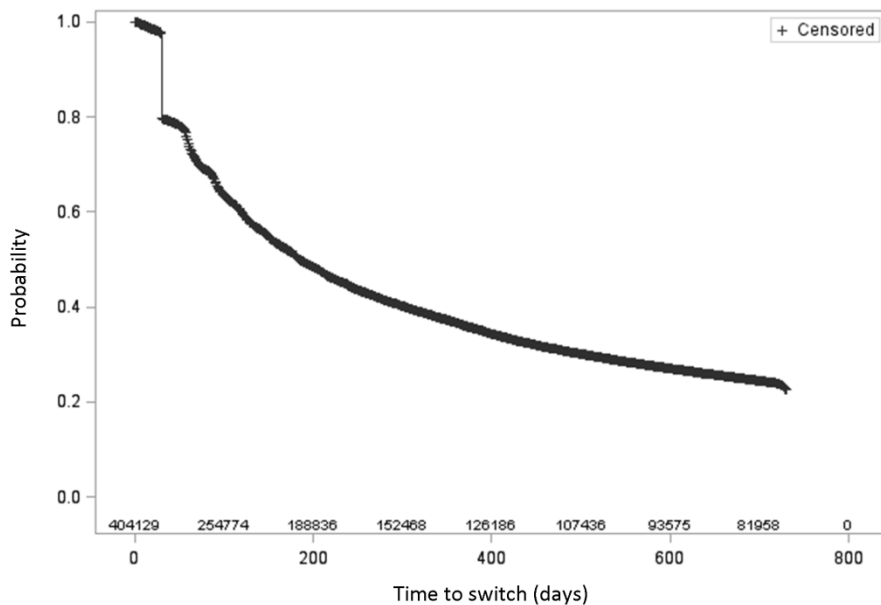


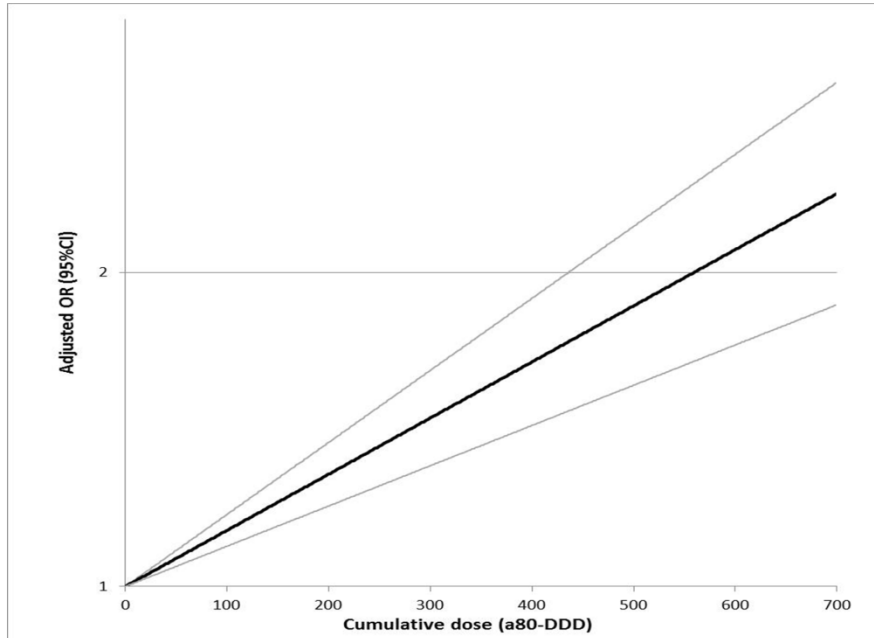
Figure 2. Time to switching from the initially dispensed statin dosage to a different statin dosage or to discontinuation



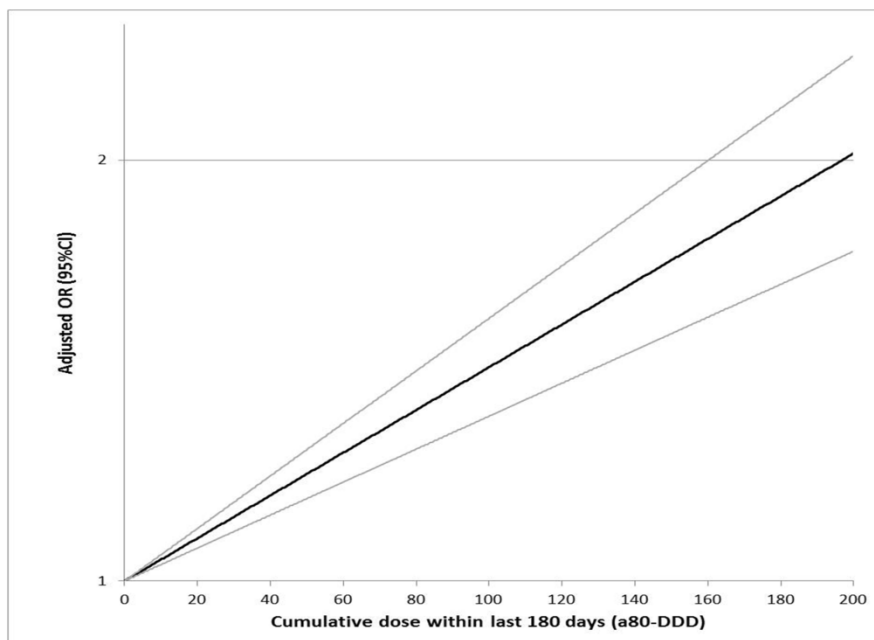
Legend for Figure 2. The time to switching of the initially dispensed statin therapy was calculated by computing the number of days in which the patient was in possession of a dispensation with the identical a80-DDD. Patients were considered to have switched statin therapy if they received a dispensation for a different a80-DDD or if they were not in possession of any statin dispensation for a period of time greater than 50% of the length of the previous statin dispensation.

Figure 3. Conditional odds ratios obtained when using (A) a continuous dose-dependent irreversible effect variable and (B) a continuous dose-dependent reversible effect variable.

A)



B)



Legend for Figure 3: a80-DDD, 80 mg atorvastatin-equivalent defined daily dose

Legend for Figure 3A: Cumulative doses were estimated by summing all a80-DDD dispensed to the patients from patients' cohort entry date up to the index date.

Footnote for Figure 3A. Adjusted odd ratios were estimated for each doses compared to a theoretical patient receiving no a80-DDD throughout the 2-years follow-up.

Legend for Figure 3B: Cumulative dose within last 180 days were estimated by summing all 80-DDD dispensed to patients' within the 180 days prior to the index date.

Footnote for Figure 3B. Adjusted odd ratios were estimated for each doses compared to a patient receiving 0 a80-DDD within the last 180 days.

Supplementary File I. Crude and adjusted conditional odd ratios of developing diabetes at 2-years follow-up stratified on the index date of the cases and controls; A) index date between day 1 and day 180; B) index date between day 181 and day 360; C) index date between day 361 and day 540; and D) index date between day 541 and 730.

A)

<i>Exposure definition</i>	<i>Crude OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted model AIC</i>
Baseline ITT	1.405 (1.314 – 1.501)	1.168 (1.086 – 1.256)	29,089
Continuous dose-dependent irreversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)*	1.876 (1.503 – 2.341)	1.262 (0.969 – 1.645)	29,103
Continuous dose-dependent reversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)†	1.876 (1.503 – 2.341)	1.262 (0.969 – 1.645)	29,103

AIC; Aikake’s information criterion; CI, Confidence interval; OR, conditional odds ratio

* Represents the sum of all a80-DDD dispensed to the patients from patients’ cohort entry date up to the index date.

† Represents the sum of all 80-DDD dispensed to patients’ within the 180 days prior to the index date.

Results for the irreversible and reversible effect variables are identical because follow-up in this sub-analysis is shorter or equal to the assumed reversible effect (i.e. 180 days).

There were 3611 individuals who developed diabetes between day 1 and day 180, each case was matched to 64 individuals.

B)

<i>Exposure definition</i>	<i>Crude OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted model AIC</i>
Baseline ITT	1.300 (1.210 – 1.396)	1.111 (1.027 – 1.201)	25,977
Continuous dose- dependent irreversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)*	1.459 (1.340 – 1.589)	1.306 (1.174 – 1.447)	25,959
Continuous dose- dependent reversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)†	1.800 (1.587 – 2.042)	1.525 (1.314 – 1.770)	25,955

AIC; Aikake's information criterion; CI, Confidence interval; OR, conditional odds ratio

* Represents the sum of all a80-DDD dispensed to the patients from patients' cohort entry date up to the index date.

† Represents the sum of all 80-DDD dispensed to patients' within the 180 days prior to the index date.

There were 3189 individuals who developed diabetes between day 181 and day 360, each case was matched to 64 individuals.

C)

<i>Exposure definition</i>	<i>Crude OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted model AIC</i>
Baseline ITT	1.249 (1.162 – 1.342)	1.074 (0.993 – 1.161)	26,198
Continuous dose- dependent irreversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)*	1.244 (1.176 – 1.315)	1.154 (1.080 – 1.232)	26,184
Continuous dose- dependent reversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)†	1.749 (1.542 – 1.984)	1.489 (1.288 – 1.721)	26,174

AIC; Aikake's information criterion; CI, Confidence interval; OR, conditional odds ratio

* Represents the sum of all a80-DDD dispensed to the patients from patients' cohort entry date up to the index date.

† Represents the sum of all 80-DDD dispensed to patients' within the 180 days prior to the index date.

There were 3200 individuals who developed diabetes between day 361 and day 540, each case was matched to 64 individuals.

D)

<i>Exposure definition</i>	<i>Crude OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>	<i>Adjusted model AIC</i>
Baseline ITT	1.229 (1.140 – 1.326)	1.083 (0.998 – 1.175)	24,415
Continuous dose- dependent irreversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)*	1.141 (1.093 – 1.191)	1.088 (1.035 – 1.143)	24,408
Continuous dose- dependent reversible effect variable (per 100 a80-DDD dispensed)†	1.557 (1.362 – 1.781)	1.351 (1.645 – 1.568)	24,403

AIC; Aikake's information criterion; CI, Confidence interval; OR, conditional odds ratio

* Represents the sum of all a80-DDD dispensed to the patients from patients' cohort entry date up to the index date.

† Represents the sum of all 80-DDD dispensed to patients' within the 180 days prior to the index date.

There were 2978 individuals who developed diabetes between day 541 and day 730, each case was matched to 64 individuals.

Chapitre 7. Article II : Head to head comparison of the standard propensity score and the high-dimensional propensity score matching methods

Co-auteurs: Jason Robert Guertin, Elham Rahme, Jacques LeLorier

Cet article présente l'évaluation de la performance du PS et de l'hdPS dans l'ajustement pour le biais d'indication dans le cadre d'une étude étiologique examinant le risque de diabète chez des patients exposés aux statines. Cet article sera soumis à *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Head to head comparison of the standard propensity score and the high-dimensional propensity score matching methods

Running head: Performance of Propensity Score Matching

Jason R Guertin, MSc¹, Elham Rahme, PhD^{2,3}, Jacques LeLorier, MD, PhD¹

¹Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology unit, Research Center of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada, ²Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada, ³Department of Medicine, McGill University, Montreal, Canada

Address for Correspondence and Reprints:

Key Words: Confounding by indication, Propensity Scores, High-dimensional Propensity Scores

Acknowledgement:

This study was financially supported in part by the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES), a collaborating centre of the Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN) that is funded by the Canadian Institutes of Health Research (Grant Number DSE-111845). This study was made possible through data sharing agreements between CNODES and the provincial government of Quebec. The opinions, results, and conclusions reported in this paper are those of the authors. No endorsement by the province is intended or

should be inferred. We would like to also thank the CNODES investigators and collaborators for their contribution in developing the study protocol evaluated in this paper.

JRG is a recipient of a CIHR Frederick Banting and Charles Best Doctoral Award.

Conflict of Interest:

None to declare

Abstract

Purpose: Standard propensity score (SPS) and high-dimensional propensity score (hdPS) methods may be used to control for confounding by indication. Our goal was to identify which method provided the best adjustment for confounding by indication. Both methods' performance were examined within the context of the risk of diabetes among patients exposed to low versus high dose statins.

Method: A cohort of diabetes-free incident users of statins was identified from the Quebec's publicly funded medico-administrative database (*Full Cohort*). The *Matched SPS Sub-Cohort* was created by matching one patient initiated on a high dose to one patient initiated on a low dose based on each patients' SPS, the *Matched hdPS Sub-Cohort* was created using the same approach but patients were matched on their hdPS. Both methods' performance were compared by means of the standardized differences (SDD) regarding 19 characteristics and by means of the obtained measures of association.

Results: Eight out of the 19 examined characteristics were shown to be unbalanced within the *Full Cohort*. Matching on either the SPS or the hdPS achieved balance within all 19 characteristics. SDD obtained within the *Matched hdPS Sub-Cohort* compared to those obtained within the *Matched SPS Sub-Cohort* were lower for 14 out of the 19 characteristics. Measures of associations obtained in the case-control studies nested within the *Matched SPS Sub-Cohort* and within the *Matched hdPS Sub-Cohort* did not differ significantly.

Conclusion: Although SDD suggest better matching with hdPS than with SPS, measures of association were almost identical when adjusted with either method.

Although observational studies provide real world information on drug use and their potential effect on health outcomes, they are inevitably prone to confounding by indication.¹⁻⁴ Control for confounding by indication is often attempted by using statistical approaches. The standard propensity score (SPS) method is one such approach. It represents “the conditional probability of assignment to a particular treatment given a vector of observed covariates”.⁵

A novel method based on the SPS method, the high-dimensional propensity score (hdPS) method, has been proposed and has been rapidly and widely adopted.^{6,7} Unlike the SPS method in which the SPS model is limited to investigator-specified covariates; in addition to the investigator-specified covariates, the hdPS also uses a computerized algorithm to select a large number of potential confounders as covariates for inclusion within the hdPS model.^{5,7}

It is of interest to compare the performance of these two methods in controlling for confounding by indication to inform the design of future observational studies. Performance of both methods may be compared using two distinct approaches, 1) by examining the balance achieved on key potential confounders between sub-cohorts matched by each of these respective methods,^{4,8-11} and 2) by comparing the measures of associations obtained within matched sub-cohorts to a gold standard.^{7,12-14}

Recently, results of a meta-analysis of randomized controlled trials have hinted that exposure to higher statin doses might be associated with a slightly higher risk of diabetes (OR=1.12 [1.04-1.22]).¹⁵ Although results obtained within observational studies have been conflicting,¹⁶ four out of five studies found a small but statistically significant dose-dependent relationship.¹⁷⁻²⁰ However, it is possible that in those studies, patients at higher risk of

diabetes, due to pre-diabetes or metabolic syndrome, were more likely initiated on higher statins doses: a classic example of confounding by indication offering an excellent opportunity to compare the relative performance of our two selected matching methods.

In this study, we revisited a previously published observational study conducted by our team to compare the performance of both matching methods in adjusting for confounding by indication using the two approaches defined above; examining the balance achieved within sub-cohorts matched on either the SPS or hdPS and comparing the measures of association obtained within each matched sub-cohort.²¹

METHODS

Data sources

Data sources used within this study have been described elsewhere. Briefly, we obtained data on a cohort of 800,551 new users of statins from the Quebec's publicly funded medico-administrative database (the *Régie de l'assurance maladie du Québec* [RAMQ]). For this study, we used three RAMQ databases (i.e., the Demographic database, the Medical Services and Claims database and the Pharmaceutical database) and three from the *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière* databases (i.e., the Hospitalisation – Description database, the Hospitalisation – Diagnoses database and the Hospitalisation – Intervention database). Patient records were linked across all databases by use of a unique identification number which was encrypted to protect patient confidentiality. Access to data was granted by the *Commission d'accès à l'information* and the protocol was approved by the *Centre hospitalier de l'Université de Montréal's* ethics' committee.

Full Cohort

We reproduced the *Full Cohort* created for our previous study.²¹ Briefly, of the 800,551 new users of a statin (either simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rosuvastatin) initiated between January 1st 1998 and December 31st 2010 provided to us by RAMQ, 396,422 patients (49.5%) were excluded from the analysis (Figure 1), the remaining 404,129 patients (50.5%) comprised the *Full Cohort*. Patients were defined as new users if they did not received a statin dispensation in the year prior to their first statin dispensation (hereby defined as the cohort entry date).

Identification of the initial statin therapy group

Patients were categorized into two categories based on the strength of the daily statin dose of the first statin dispensation.¹⁸ Briefly, patients who received an initial statin dispensation with a daily dose of ≥ 10 mg of rosuvastatin, ≥ 20 mg of atorvastatin or ≥ 40 mg of simvastatin formed the high dose group and the remaining patients formed the low dose group.

Identification of the study outcome

The onset of diabetes was our study outcome. Patients were defined as diabetes cases if they received either a dispensation of a drug used in the treatment of diabetes (WHO ATC A10) or a diagnosis of diabetes (ICD-9 code: 250.x; ICD-10 codes: E10.x – E14.x) within the 2 years following the cohort entry date, all other patients were considered to be diabetes-free. The date of onset of diabetes for an individual was the first date he/she became a diabetes case (hereby

defined as the case's index date). This outcome classification was used to identify cases and potential controls for our nested case-control analyses and within the hdPS algorithm.

Standard propensity score method

We selected a list of covariates which we believed could have influenced the risk of onset of diabetes and the probability of prescribing a high rather than low dose statin. This list was split into two; covariates in the first list were forced in the SPS model regardless of statistical significance, and the second list included comorbidities, medical interventions or drug dispensations variables believed to be confounders but which were not forced in the SPS model. The first list comprised the following covariates: patients' sex, age and poverty level status (yes versus no) at the cohort entry date, year of entry within the cohort (as a categorical variable), and ≥ 1 hospitalisation, ≥ 5 outpatient visits, ≥ 5 distinct drugs dispensed to the patient, all within the year prior to the cohort entry date. The second list comprised: history of myocardial infarction (MI), history of stroke, hypertension, hypercholesterolemia, history of peripheral vascular disease (PVD), history of congestive heart failure, history of coronary artery bypass graft, history of percutaneous coronary intervention (PCI), dispensation of a loop diuretic, dispensation of acetaminophen, dispensation of a calcium blocker, dispensation of a beta-blocker, dispensation of an angiotensin receptor blocker and dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitor. All the covariates included within the second list were dichotomised (presence versus absence). Presence of comorbidities and medical interventions was ascertained in the year prior to the cohort entry date. Patients were considered to have been dispensed one of the examined drugs if they received ≥ 1 dispensation of that particular drug (or drug class) in the year prior to the cohort entry date. The association between all of

the covariates included within the second list and treatment choice were examined with the use of univariate regression analyses, all covariates for which the p-value for significance was <0.2 were included in the final SPS model. Univariate regression analyses were also performed for all 19 covariates and diabetes status at 2-years.

Following the selection of the final SPS model, patients' SPS were assessed. To be consistent with SPS as they are usually carried out, SPS trimming was performed and patients located within non-overlapping regions of the SPS distribution were excluded from the analysis, all other patients were eligible for inclusion within the *Matched SPS Sub-Cohort*. Patients initiated on a high dose statin were matched to patients initiated on a low dose statin using a greedy, nearest neighbor 1:1 matching algorithm. Matching occurred if the difference in the logit of SPS between nearest neighbors was within a caliper width equal to 0.2 times the standard deviation (SD) of the logit of the SPS.²² Patients selected by the matching algorithm were included within the *Matched SPS Sub-Cohort*.

High-dimensional propensity score method

hdPS were estimated for all patients included in the *Full Cohort* using the default setting of the hdPS SAS macro v.1.⁷ We structured the data collected from the year prior to the cohort entry date from the following 6 data dimensions: 1) drugs dispensed in an outpatient setting, 2) physician claims codes for inpatient and outpatient procedures, 3) physician claims for inpatient and outpatient diagnostic codes, 4) specialty of the physician providing care, 5) hospitalisation discharge data for inpatient procedure codes and 6) hospitalisation discharge data for inpatient diagnostic code.

In addition to the 500 variables selected by the default option of the hdPS algorithm,⁷ the same covariates that were forced within the SPS model were forced within the hdPS model as listed above. Trimming was performed and patients located within non-overlapping regions of the hdPS distribution were excluded from the analysis,²³ all other patients were eligible for inclusion within the *Matched hdPS Sub-Cohort*. Patients initiated on a high dose statin were matched to patients initiated on a low dose statin using a greedy, nearest neighbor 1:1 matching algorithm. Matching occurred if the difference in the logit of hdPS between nearest neighbors was within a caliper width equal to 0.2 times the SD of the logit of the hdPS.²² Patients selected by the matching algorithm were included within the *Matched hdPS Sub-Cohort*.

Nested case-control analyses

We reproduced the nested case-control analysis conducted within our previous study.²¹ Briefly, we conducted a case-control study nested within the *Full Cohort*. All cases identified within the *Full Cohort* were randomly matched to 64 controls on the case's index date (hereby defined as the matched control's index date).²⁴ Exposure within the nested case-control study was defined as the sum of all 80mg atorvastatin-equivalent daily defined dose (a80-DDD) dispensed to them in the 180 days prior to their index date since this exposure definition was shown to best fit our data.²¹ This method was reproduced within both sub-cohorts; controls were independently selected from potential controls available within each sub-cohort.

Statistical analyses

Standardized differences (SDD), defined as the between group difference as a proportion of the pooled standard deviation (SD) of the two groups, were used to compare patient characteristics between patients exposed to a high dose versus low dose statin within the *Full Cohort*, the *Matched SPS Sub-Cohort* and the *Matched hdPS Sub-Cohort*.^{4,8-11} SDD <0.1 are generally assumed to indicate good balance between groups.^{2,10} Discrete data are presented in absolute and relative values (n [%]) and continuous data are presented as mean (\pm standard deviation [SD]). Conditional odds ratio (OR) (95% confidence intervals [CI]) were estimated within all 3 nested case-control studies; no adjustment beyond matching was performed. All statistical analyses were conducted with SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

RESULTS

Characteristics of the patients included within the Full Cohort

Figure 1 shows the flow chart of patients included within the *Full Cohort*, the *Matched SPS Sub-Cohort* and the *Matched hdPS Sub-Cohort*. Among patients included within the *Full Cohort*, 264,947 patients (65.6%) were dispensed a low dose statin and 139,182 patients (34.4%) were dispensed a high dose statin at the cohort entry. About half of patients (192,964 [47.8%]) were males and they were on average 65.2 years old (SD 11.0). Among the 19 examined patient characteristics (Table 1), 8 (42.1%) were shown to have a SDD > 0.1 indicating the presence of unbalance. History of a PCI (SDD = 0.295) and history of a MI (SDD = 0.270), both in the year prior to the cohort entry date, showed the greatest degree of imbalance.

Characteristics of patients included within the Matched SPS Sub-Cohort

Of the 14 covariates tested for inclusion within a SPS model, prior dispensation of acetaminophen was the only covariate not selected for inclusion; all other covariates were included within the final SPS model. Supplementary File I provides the univariate associations of all the covariates selected within the SPS model and outcome measure. Patients' SPS were calculated for all 404,129 patients included within the *Full Cohort* (PS distributions of the *Full Cohort* are provided in Supplementary File II). Fifty-five patients (0.0%) (2 of which were cases exposed to a high dose) had SPS located within non-overlapping regions and were excluded from the analysis. Among the remaining 404,074 patients, we matched 119,857 patients (29.7%) initiated on a high dose statin to 119,857 patients (29.7%) initiated on a low dose statin based on their individual SPS; selected patients formed the *Matched SPS Sub-Cohort* (Figure 1). This sub-cohort was comprised of 119,931 male patients (50.0%) and the average age was 64.7 years (SD 11.2) (Table 2). Balance (SDD < 0.100) was obtained for all 19 examined patient characteristics, including the only covariate not entered within the SPS model (dispensation of acetaminophen).

Characteristics of patients included within the Matched hdPS Sub-Cohort

Of the 404,129 patients included within the *Full Cohort*, none were classified as diabetic at the cohort entry date. Diabetes was identified in 12,978 patients (3.2%) within the 2-years follow-up. Patients' diabetes status at 2-years follow-up was used within the hdPS algorithm to estimate patients' hdPS (hdPS distributions of the *Full Cohort* are provided in Supplementary File III). Three hundred and one patients (0.0%) (7 of which were cases exposed to a high

dose and 1 of which was a case exposed to a low dose) had hdPS located within non-overlapping regions and were excluded from the analysis. Among the remaining 403,828 patients, we matched 116,014 patients (28.7%) initiated on a high dose statin to 116,014 patients (28.7%) initiated on a low dose statin based on their individual hdPS; selected patients formed the *Matched hdPS Sub-Cohort* (Figure 1).

Patients included within the *Matched hdPS Sub-Cohort* were on average 64.6 years old (SD 11.2) and 116,688 of them were males (50.3%) (Table 3). Balance was obtained in all 19 examined patient characteristics, whether or not they were forced within the hdPS model.

Performance of the SPS and hdPS in adjusting for confounding by indication

Figure 2 shows the direct comparison of the SDD for the examined patient characteristics within the *Full Cohort*, the *Matched SPS Sub-Cohort* and the *Matched hdPS Sub-Cohort*. Results indicate the use of both the SPS and hdPS methods created more balanced matched sub-cohorts than the unmatched *Full Cohort*. Although the *Matched SPS Sub-Cohort* provided greater balance on four of the 19 examined patient characteristics (history of MI, hypercholesterolemia, history of PVD and dispensation of acetaminophen), overall, the *Matched hdPS Sub-Cohort* achieved the most balanced sub-cohort.

All three measures of associations obtained within the nested case-controls studies indicated that higher cumulative a80-DDD in the 180 days prior to the index date were associated with higher odds of developing diabetes within 2-years follow-up. For each additional 100 a80-DDD dispensed in the 180 days prior to the index date, the OR=1.413 (95%CI 1.325 – 1.507)

in the case-control study nested within the *Matched SPS Sub-Cohort* and OR=1.419 (95%CI 1.328 – 1.517) in the case-control study nested within the *Matched hdPS Sub-Cohort*. Although results obtained within both sub-cohorts were similar, both point estimates were lower than the point estimate obtained in the case-control study nested within the *Full Cohort* (OR=1.719 [95%CI 1.603 – 1.845] per 100 a80-DDD dispensed in the 180 days prior to the index date).

DISCUSSION

As expected, overall patient profiles within the *Full Cohort* showed imbalance on many key baseline characteristics suggesting the presence of confounding by indication. Such results would tend to indicate the presence of bias within measures of associations estimated within the *Full Cohort*.

In their original paper, Schneeweiss *et al.*⁷ assessed the performance of the hdPS method by comparing measures of associations adjusted for with the hdPS method to the results of a randomized controlled trial. By showing that the adjusted measures of association were closer to the gold standard result than the crude measure of association, they showed that hdPS method had improved the adjustment for confounding within their study. Performance of the hdPS method has been assessed by others using the same approach and their results also supported its use.¹²⁻¹⁴ Although the measures of association obtained in the case-control studies nested within both matched sub-cohorts were closer to the null (OR=1.413 [95%CI 1.325 – 1.507] per 100 a80-DDD in the 180 days prior to their index date) in the case-control study nested within the *Matched SPS Sub-Cohort* and OR=1.419 [95%CI 1.328 – 1.517] per

100 a80-DDD in the 180 days prior to their index date in the case-control study nested within the *Matched hdPS Sub-Cohort*) than in the case-control study nested within the *Full Cohort* (OR=1.719 [95%CI 1.603 – 1.845] per 100 a80-DDD in the 180 days prior to their index date), it is impossible to assess which measure of association is closer to the true value since no gold standard regarding the cumulative dose-dependent effect of statin on the risk of developing diabetes is available.

Unlike in the comparison of the obtained measures of association, identification of a gold standard comparator is not required to assess the level of balance achieved within matched sub-cohorts. Based on this performance criterion, we showed that use of either method created balanced matched sub-cohorts (i.e. SDD were < 0.1 for all patient characteristics in both matched sub-cohort). When directly comparing both sub-cohorts, use of the hdPS method was favored since 14 out of the 19 examined patient characteristics were more balanced within the *Matched hdPS Sub-Cohort* than within the *Matched SPS Sub-Cohort*.

Our study has strengths. *First*, we compared the SPS and hdPS method in a large cohort of incident statin users showing substantial imbalance suggesting the potential for confounding by indication. As such, this provided an excellent situation in which to compare the performance of both methods.

Second, our conclusions favored the hdPS method when our study design should have favored the SPS method since 18 of the 19 covariates examined were included within the SPS model, while in the hdPS method, we only forced five investigator-selected covariates (only

demographic, socio-economic and medical resource utilization variables were forced within the hdPS model), all remaining covariates were selected by the hdPS algorithm (n=500).⁷ Therefore, the hdPS method corrected for the remaining 14 covariates that were not entered in the model as well as for additional covariates solely through the use of the hdPS algorithm.

Our study has several limitations. *First*, we compared patients on a relatively small number of baseline patient characteristics. It is possible that the performance observed within the 19 prespecified patient characteristics may not be representative of the overall performance regarding all potential patient characteristics. However, these variables were selected because we believe they could lead to confounding by indication and our results show that the hdPS method achieved substantial balance within all of these even though most were not forced within the hdPS model.

Second, we defined unbalance as $SDD > 0.1$. Although this cut-off is frequently used in identifying important unbalance between patient characteristics,^{2,10,16} other values could have been used. Regardless of the cut-off value chosen, our results indicate that the hdPS method outperformed the SPS method in achieving the most balanced sub-cohort.

Third, no mechanism of action by which statins could cause diabetes has been identified. Although we compared both methods using a specific time window of exposure definition (i.e. sum of all a80-DDD dispensed to cases and matched controls in the 180 days prior to their index date), we cannot claim that this exposure definition reflects the true mechanism of

action. It is possible that the results obtained, had we used the true mechanism of action, could have differed from those obtained within this study.

Finally, we only examined the relative performance of the SPS and hdPS methods within a single context; the results obtained within this study may not be representative of the results obtained within other studies focusing on other contexts.

In conclusion, we recommend comparing the SPS and hdPS methods by means of their relative ability to select balanced sub-cohorts over their adjustment potential within ethiological studies. Although both methods adequately adjusted for confounding by indication, the hdPS method was the dominant method within our study. Such results support the use of the hdPS method in subsequent observational studies.

REFERENCES

1. Groenwold RH, Hak E, Hoes AW. Quantitative assessment of unobserved confounding is mandatory in nonrandomized intervention studies. *J Clin Epidemiol.* Jan 2009;62(1):22-28.
2. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research.* 2011;46(3):399-424.
3. Shrank WH, Patrick AR, Alan Brookhart M. Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *J Gen Intern Med.* 2011;26(5):546-550.
4. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.* Nov-Dec 2009;29(6):661-677.
5. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55.
6. Black CM, Tadrous M, Cadarette SM. Diffusion of methodological innovation in pharmacoepidemiology: high-dimensional propensity score co-authorship network analysis. *CAPT.* Vol 21. Toronto: J Popul Ther Clin Pharmacol; 2013:e138.
7. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional Propensity Score Adjustment in Studies of Treatment Effects Using Health Care Claims Data. *Epidemiology.* 2009;20(4):512-522.

8. Belitser SV, Martens EP, Pestman WR, Groenwold RHH, de Boer A, Klungel OH. Measuring balance and model selection in propensity score methods. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(11):1115-1129.
9. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in medicine*. Nov 10 2009;28(25):3083-3107.
10. Mamdani M, Sykora K, Li P, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. Apr 23 2005;330(7497):960-962.
11. Ali MS, Groenwold RHH, Pestman WR, et al. Propensity score balance measures in pharmacoepidemiology: a simulation study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014:n/a-n/a.
12. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;69:549-557.
13. Polinski JM, Schneeweiss S, Glynn RJ, Lii J, Rassen JA. Confronting “confounding by health system use” in Medicare Part D: comparative effectiveness of propensity score approaches to confounding adjustment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:90-98.
14. Rassen JA, Glynn RJ, Brookhart MA, Schneeweiss S. Covariate Selection in High-Dimensional Propensity Score Analyses of Treatment Effects in Small Samples. *American Journal of Epidemiology*. 2011;173(12):1404-1413.

15. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. Jun 22 2011;305(24):2556-2564.
16. Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:315-322.
17. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346(may23 4):f2610-f2610.
18. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348(may29 6):g3244-g3244.
19. Wang K-L, Liu C-J, Chao T-F, et al. Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012.
20. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):1118-1124.
21. Guertin JR, Rahme E, LeLorier J. Use of continuous exposure variables when examining dose-dependent pharmacological effects – Application to the association between exposure to higher statin doses and the incidence of diabetes.

22. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceutical Statistics*. 2011;10(2):150-161.
23. Sturmer T, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study. *Am J Epidemiol*. Oct 1 2010;172(7):843-854.
24. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC medical research methodology*. Jan 25 2005;5(1):5.

Table 1. Demographic characteristics and comorbidity status of the *Full Cohort* at baseline

	<i>Low dose</i>	<i>High dose</i>	<i>Standardized</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>differences</i>
	264,947 (100.0)	139,182 (100.0)	
Age, mean (SD)*	65.6 (10.9)	64.5 (11.3)	0.098
Male sex	118,262 (44.6)	74,702 (53.7)	0.181
At least 5 medical outpatient visits	170,234 (64.3)	77,032 (55.4)	0.182
At least 1 hospitalisation	59,591 (22.5)	45,777 (32.9)	0.234
Myocardial infarction	15,056 (5.7)	18,899 (13.6)	0.270
Stroke	7150 (2.7)	5480 (3.9)	0.069
Hypertension	110,508 (41.7)	59,705 (42.9)	0.024
Dislipidemia	88,458 (33.4)	47,005 (33.8)	0.008
Peripheral vascular disease	5446 (2.1)	3338 (2.4)	0.023
Congestive heart failure	11,337 (4.3)	8830 (6.3)	0.092
Coronary artery bypass graft	3589 (1.4)	3189 (2.3)	0.070
Percutaneous coronary intervention	7742 (2.9)	14,089 (10.1)	0.295

Dispensation of loop diuretics	16,612 (6.3)	10,188 (7.3)	0.042
Dispensation of acetaminophen	47,399 (17.9)	24,994 (18.0)	0.002
Dispensation of calcium blockers	64,569 (24.4)	32,192 (23.1)	0.029
Dispensation of beta-blockers	77,669 (29.3)	49,147 (35.3)	0.128
Dispensation of angiotensin receptor blockers	35,741 (13.5)	25,325 (18.2)	0.129
Dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitors	52,563 (19.8)	36,030 (25.9)	0.144
At least 5 different drugs dispensed	151,395 (57.1)	84,503 (60.7)	0.073

Comorbidity status, drug dispensations and medical utilization rates were assessed in the year prior to the cohort entry date. Standardized differences are defined as the between group difference as a proportion of the pooled standard deviation of the two groups.

*At the cohort entry date

Table 2. Demographic characteristics and comorbidity status of the *Matched SPS Sub-Cohort* at baseline

	<i>Low dose</i>	<i>High dose</i>	<i>Standardized</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>differences</i>
	119,857 (100)	119,857 (100)	
Age, mean (SD)*	64.6 (11.2)	64.8 (11.2)	0.021
Male sex	59,690 (49.8)	60,241 (50.3)	0.009
At least 5 medical outpatient visits	68,696 (57.3)	69,017 (57.6)	0.005
At least 1 hospitalisation	29,527 (24.6)	31,129 (26.0)	0.031
Myocardial infarction	8457 (7.1)	8527 (7.1)	0.002
Stroke	3824 (3.2)	4219 (3.5)	0.018
Hypertension	49,335 (41.2)	50,719 (42.3)	0.023
Dislipidemia	38,760 (32.3)	38,887 (32.4)	0.002
Peripheral vascular disease	2374 (2.0)	2691 (2.3)	0.018
Congestive heart failure	5412 (4.5)	5852 (4.9)	0.017
Coronary artery bypass graft	1756 (1.5)	1988 (1.7)	0.016
Percutaneous	5255 (4.4)	4805 (4.0)	0.019

coronary intervention			
Dispensation of loop diuretics	7202 (6.0)	7775 (6.5)	0.020
Dispensation of acetaminophen†	21,070 (17.6)	21,142 (17.6)	0.002
Dispensation of calcium blockers	26,878 (22.4)	27,928 (23.3)	0.021
Dispensation of beta-blockers	35,805 (29.9)	36,741 (30.7)	0.017
Dispensation of angiotensin receptor blockers	21,228 (17.7)	21,776 (18.2)	0.012
Dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitors	25,537 (21.3)	26,484 (22.1)	0.019
At least 5 different drugs dispensed	69,608 (58.1)	70,087 (58.5)	0.008

Comorbidity status, drug dispensations and medical utilization rates were assessed in the year prior to the cohort entry date. Standardized differences are defined as the between group difference as a proportion of the pooled standard deviation of the two groups.

*At the cohort entry date

†Only variable not included within the final SPS model

Table 3. Demographic characteristics and comorbidity status of the *Matched hdPS Sub-Cohort* at baseline

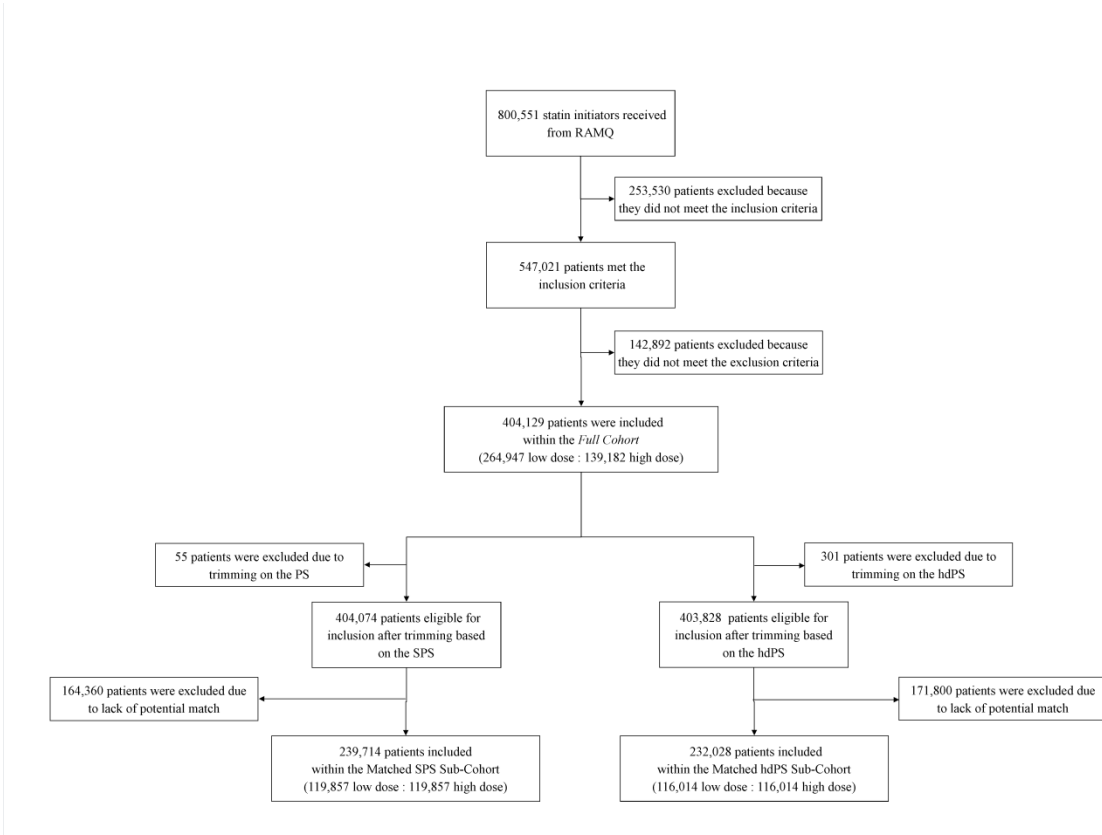
	<i>Low dose</i>	<i>High dose</i>	<i>Standardized</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>differences</i>
	116,014 (100.0)	116,014 (100.0)	
Age, mean (SD)*	64.6 (11.2)	64.6 (11.2)	0.002
Male sex	58,194 (50.2)	58,494 (50.4)	0.005
At least 5 medical outpatient visits	66,453 (57.3)	66,390 (57.2)	0.001
At least 1 hospitalisation	28,265 (24.4)	28,604 (24.7)	0.007
Myocardial infarction	7558 (6.5)	7995 (6.9)	0.015
Stroke	3620 (3.1)	3897 (3.4)	0.013
Hypertension	48,268 (41.6)	48,474 (41.8)	0.004
Dislipidemia	37,486 (32.3)	37,841 (32.6)	0.007
Peripheral vascular disease	2293 (2.0)	2671 (2.3)	0.023
Congestive heart failure	5198 (4.5)	5479 (4.7)	0.012
Coronary artery bypass graft	1670 (1.4)	1661 (1.4)	0.001
Percutaneous	4590 (4.0)	4846 (4.2)	0.011

coronary intervention			
Dispensation of loop diuretics	7139 (6.2)	7256 (6.3)	0.004
Dispensation of acetaminophen	20,038 (17.3)	20,231 (17.4)	0.004
Dispensation of calcium blockers	26,510 (22.9)	26,716 (23.0)	0.004
Dispensation of beta-blockers	33,901 (29.2)	34,389 (29.6)	0.009
Dispensation of angiotensin receptor blockers	20,345 (17.5)	20,876 (18.0)	0.012
Dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitors	24,472 (21.1)	25,289 (21.8)	0.017
At least 5 different drugs dispensed	66,600 (57.4)	66,820 (57.6)	0.004

Comorbidity status, drug dispensations and medical utilization rates were assessed in the year prior to the cohort entry date. Standardized differences are defined as the between group difference as a proportion of the pooled standard deviation of the two groups.

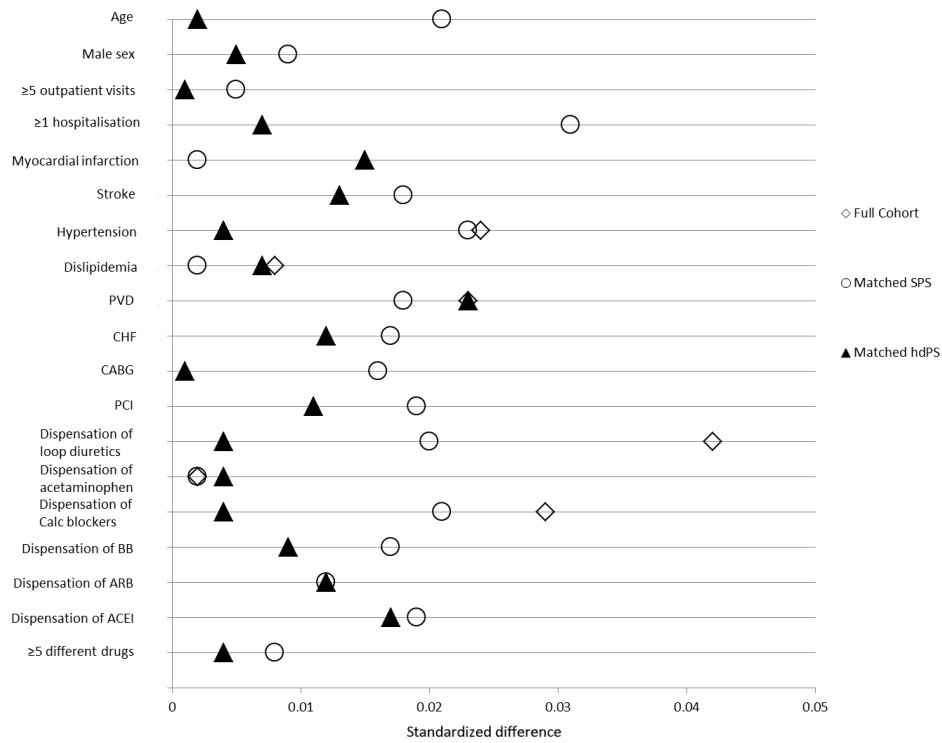
*At the cohort entry date

Figure 1. Patient flow-chart within the study.



Legend for Figure 1. hdPS, High-dimensional propensity score; SPS, Standard propensity score

Figure 2. Comparison of the level of balance achieved using the standardized differences obtained within the *Full Cohort*, the *Matched SPS Sub-Cohort* and the *Matched hdPS Sub-Cohort* the examined patient characteristics.



Legend for Figure 2. ACEI, Angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, Angiotensin receptor blockers; BB, Beta-blockers; CABG, Coronary artery bypass graft; Calc blockers, Calcium blockers; CHF, Congestive heart failure; hdPS, High-dimensional propensity score; PCI, Percutaneous coronary intervention; PVD, Peripheral vascular disease; SPS, Standard propensity score

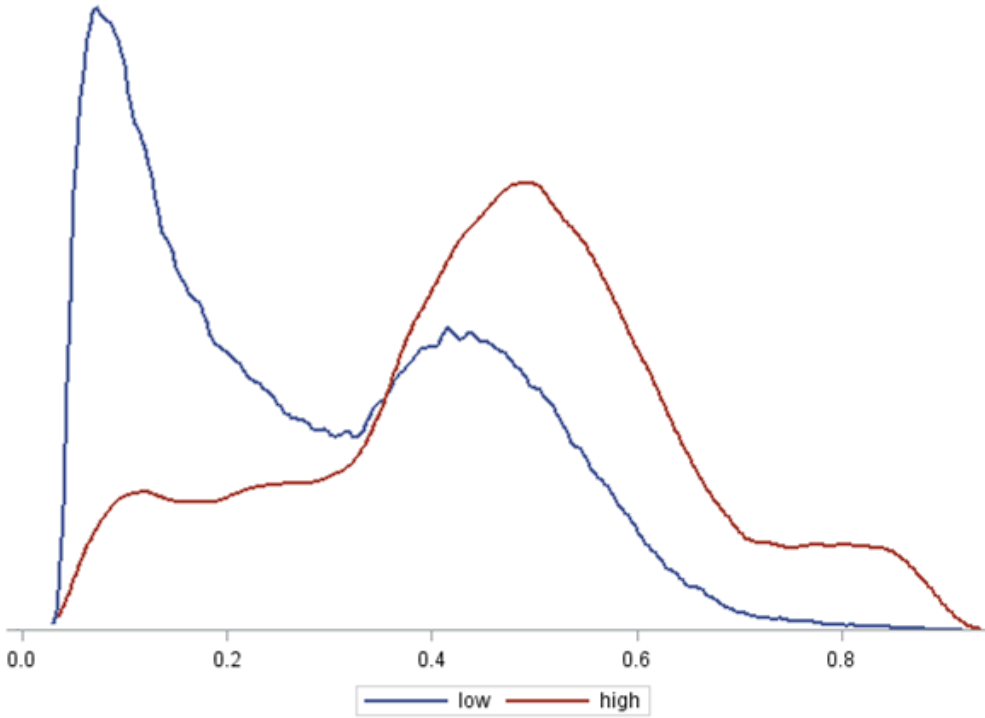
Supplementary file 1. Univariable associations with the diabetes outcome of the variables included within the propensity score model.

Variable	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age (per year)	1.001 (1.000 – 1.003)	0.1061
Male sex	0.914 (0.882 – 0.946)	<0.0001
Year of entry within cohort		
1998	0.848 (0.759 – 0.947)	
1999	1.004 (0.902 – 1.117)	
2000	1.088 (0.979 – 1.210)	
2001	1.272 (1.147 – 1.411)	
2002	1.315 (1.191 – 1.452)	
2003	1.437 (1.304 – 1.583)	<0.0001
2004	1.533 (1.394 – 1.686)	
2005	1.580 (1.434 – 1.742)	
2006	1.611 (1.462 – 1.775)	
2007	1.814 (1.649 – 1.995)	
2008	1.913 (1.738 – 2.105)	
2009	Reference	
Does not receive a guaranteed income supplement*	0.775 (0.748 – 0.803)	<0.0001
At least 5 outpatient visits	1.045 (1.008 – 1.084)	0.0161
At least 1 hospitalization	0.929 (0.892 – 0.968)	0.0004
Myocardial infarction	0.809 (0.756 – 0.867)	<0.0001
Stroke	0.915 (0.824 – 1.016)	0.0948
Hypertension	1.191 (1.150 – 1.233)	<0.0001
Dislipidemia	0.618 (0.593 – 0.644)	<0.0001
Peripheral vascular disease	0.989 (0.876 – 1.115)	0.8510

Congestive heart failure	1.102 (1.020 – 1.191)	0.0134
Coronary artery bypass graft	0.792 (0.680 – 0.921)	0.0025
Percutaneous coronary intervention	0.869 (0.800 – 0.943)	0.0008
Dispensation of a loop diuretics	1.500 (1.412 – 1.593)	<0.0001
Dispensation of calcium blockers	1.335 (1.284 – 1.387)	<0.0001
Dispensation of beta-blockers	1.158 (1.117 – 1.202)	<0.0001
Dispensation of an angiotensin receptor blockers	1.571 (1.505 – 1.640)	<0.0001
Dispensation of an angiotensin converting enzyme inhibitor	1.416 (1.361 – 1.472)	<0.0001
At least 5 different drug dispensations	1.620 (1.560 – 1.682)	<0.0001

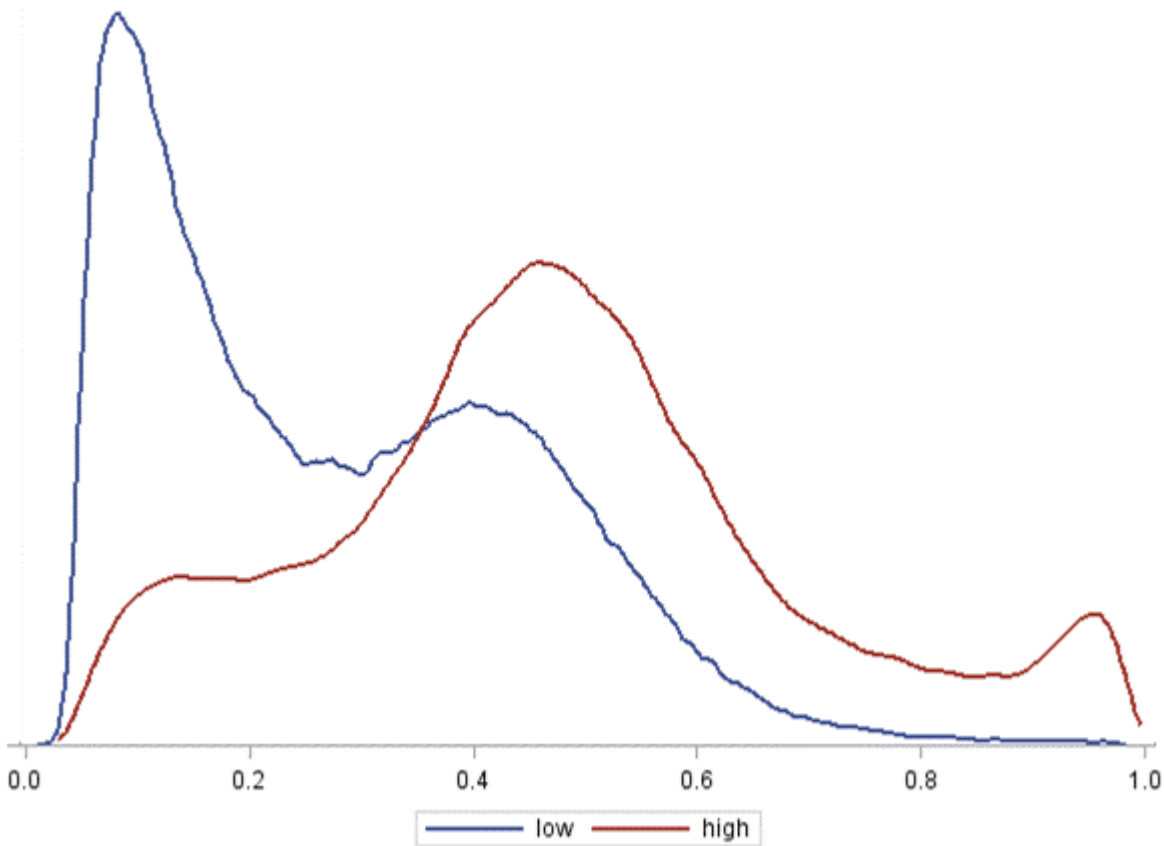
*This variable was used to determine an individual's poverty status.

Supplementary File II. Standard propensity score distributions of the *Full Cohort*.



Three hundred eighty-five individuals (0.1%) in the low dose group had standard propensity scores over 0.8.

Supplementary File III. High-dimensional propensity score distributions of the *Full Cohort*.



One thousand one hundred and forty individuals (0.4%) in the low dose group had high-dimensional propensity scores over 0.8.

Chapitre 8. Article III : Performance of the high-dimensional propensity score in adjusting for unmeasured confounders

Co-auteurs: Jason Robert Guertin, Elham Rahme, Jacques LeLorier

Cet article présente l'évaluation de la performance de l'hdPS dans l'ajustement pour des facteurs confondants masqués dans le cadre d'une étude étiologique examinant le risque de diabète chez des patients exposés aux statines. Cet article sera soumis à *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Performance of the high-dimensional propensity score in adjusting for unmeasured confounders

Running head: hdPS-adjustment of hidden confounders

Jason R Guertin, MSc¹, Elham Rahme, PhD^{2,3}, Jacques LeLorier, MD, PhD¹

¹Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology unit, Research Center of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada, ²Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada, ³Department of Medicine, McGill University, Montreal, Canada

Address for Correspondence and Reprints:

Key Words: Confounding by indication, Propensity Scores, High-dimensional Propensity Scores, Unmeasured confounders

Acknowledgement:

This study was financially supported in part by the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES), a collaborating centre of the Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN) that is funded by the Canadian Institutes of Health Research (Grant Number DSE-111845). This study was made possible through data sharing agreements between CNODES and the provincial government of Quebec. The opinions, results, and conclusions reported in this paper are those of the authors. No endorsement by the province is intended or should be inferred. We would like to also

thank the CNODES investigators and collaborators for their contribution in developing the study protocol evaluated in this paper.

JRG is a recipient of a CIHR Frederick Banting and Charles Best Doctoral Award.

Conflict of Interest:

None to declare

Abstract

Purpose: High-dimensional propensity scores (hdPS) can adjust for known measured confounders but it remains unclear if they can adjust for known unmeasured confounders. Known measured confounders which are hidden to the hdPS algorithm should be similar to known unmeasured confounders. Our goal was to identify if the hdPS method could adjust for hidden confounders.

Method: The hdPS algorithm was used to estimate two hdPS; the first version (hdPS-1) was estimated using data provided by six data dimensions and the second version (hdPS-2) was estimated using data provided from only two of the six data dimensions. Two matched sub-cohorts were created by matching one patient initiated on a high dose statin to one patient initiated on a low dose statin based on either hdPS-1 (*Matched hdPS Full Info Sub-Cohort*) or hdPS-2 (*Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort*). Performances of both hdPS were compared by means of the standardized differences (SDD) regarding 19 characteristics (data on eight of the 19 characteristics were hidden to the hdPS algorithm when estimating the hdPS-2).

Results: Eight out of the 19 characteristics were shown to be unbalanced within the unmatched cohort. Matching on either hdPS achieved balance on all 19 characteristics. SDD obtained within the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort* compared to those obtained within the *Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort* were lower for 16 out of the 19 characteristics.

Conclusion: Our results indicate that the hdPS method was able to adjust for hidden confounders supporting the claim that the hdPS method can adjust for at least some unmeasured confounders.

The high-dimensional propensity score (hdPS) has been used in different contexts and within multiple databases for the control of confounding by indication and it has been shown to be superior to the propensity score in this regards.¹⁻⁶ The superior performance of the hdPS is generally attributed to the greater number (default n=500) of covariates drawn from the database, to include in the final hdPS model.⁵ However, the performance of the hdPS has not been assessed when information regarding some of these potential confounders within the examined database is limited.

Our aim was to assess the impact of limited information regarding potential confounders on the performance of the hdPS. To achieve this goal, we compared the performance of the hdPS in a scenario where the algorithm had full access to all of the data contained within a database to its performance in a scenario where only partial data were available to the algorithm.

The administrative database situation in Quebec, Canada provides an interesting setting in which to examine this issue. There are two distinct medico-administrative databases available in Quebec; the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) database (physician and pharmacists billing data) and the *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière* (MED-ECHO) database (hospital discharge data). RAMQ and MED-ECHO data may overlap, however they differ on their source of information (e.g., only the RAMQ database provides outpatient data) that may be more detailed in specific areas (e.g., the MED-ECHO database provides more detailed

and more precise information regarding patients' entry date/separation date as well as in-hospital diagnoses and therapeutic and diagnostic procedures).⁷⁻¹⁰

To test the performance of the hdPS under conditions of limited information regarding potential confounders, we examined the association between the risk of diabetes and exposure to high versus low statin doses.^{6,11-17} Assessing this association in a Quebec incident statin user population may be hindered by the presence of confounding by indication since patients started on a higher statin dose have been shown to be sicker and at higher risk for diabetes than those started on a lower dose.

We compared the performance of the hdPS within two scenarios: 1) the algorithm used in the hdPS estimation had full access to all the data provided by both the MED-ECHO and RAMQ databases, and 2) the algorithm had full access to the data provided by the MED-ECHO database but no access to the data provided by the RAMQ database with the exception of data regarding patients' exposure (initial statin dose) and outcome (incidence of diabetes). One of the uses of hdPS is to select a matched sub-cohort from the main cohort (all patients initiated on statins) where the characteristics of patients who received treatment A (high dose statins) are similar to the characteristics of patients who received treatment B (low dose statins).⁵ That is, we assessed the performance of the hdPS on its ability to select a balanced sub-cohort when it is used as a matching criterion.^{6,18-22} The performance of the restricted information hdPS was assessed by comparing the balance achieved with this method to the balance achieved when all information was available to the algorithm.

Methods

Data sources

The different data sources used within this study have been described elsewhere.¹⁷ Briefly, we obtained data on a cohort of 800,551 new statin users from RAMQ. For this study, we used data from both the RAMQ database (i.e., Demographic database, Medical Services and Claims database and Pharmaceutical database) and from the MED-ECHO databases (i.e., Hospitalisation – Description database, Hospitalisation – Diagnoses database and Hospitalisation – Intervention database). Patient records were linked across all databases by use of a unique identification number which was encrypted to protect patient confidentiality. Access to data was granted by the *Commission d'accès à l'information* and the protocol was approved by the *Centre hospitalier de l'Université de Montréal's* ethics' committee.

Full Cohort

The *Full Cohort* used within this study has been described elsewhere.^{6,17} Briefly, it was comprised of 404,129 patients newly initiated on a statin (either simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rosuvastatin) between January 1st 1998 and December 31st 2010. Patients were defined as having been newly initiated on a statin if they did not receive any statin dispensation in the year prior to the date of first statin dispensation (hereby defined as the cohort entry date).

Identification of the initial statin therapy group

All patients were categorized into two groups based on the daily statin dose of their first statin dispensation.¹² Patients initiated on a daily dose of ≥ 10 mg of rosuvastatin, ≥ 20 mg of atorvastatin or ≥ 40 mg of simvastatin formed the high dose group and the remaining patients formed the low dose group.

Identification of the study outcome

Onset of diabetes at 2-years follow-up was used as our study outcome. Patients were defined as cases if they received either a dispensation of a drug used in the treatment of diabetes (WHO ATC A10) or a diagnosis of diabetes (ICD-9 code: 250.x; ICD-10 codes: E10.x – E14.x) within the 2 years following the cohort entry date, all other patients were considered to be diabetes-free.

High-dimensional propensity score method

Two distinct hdPS models were created and resulting hdPS were calculated for all patients included in the *Full Cohort*. Both models were created using the default setting of the hdPS SAS macro v.1.^{5,23}

Six potential data dimensions were defined using the data collected from the year prior to the cohort entry date: 1) drugs dispensed in an outpatient setting, 2) physician claims for procedures codes, 3) physician claims for diagnostic codes, 4) specialty of the physician providing care, 5) hospitalisation discharge data for inpatient procedure codes and 6) hospitalisation discharge data for inpatient diagnostic code.

Full information model

The first hdPS model (hereby defined as *hdPS Full Info* model) was created by selecting the top 500 covariates contained within all 6 data dimensions. In addition to these 500 covariates, the following covariates were forced within the *hdPS Full Info* model: patients' sex, age, poverty level status (yes versus no) at the cohort entry date, year of entry within the cohort (as a categorical variable), and ≥ 1 hospitalisation, ≥ 5 outpatient visits, ≥ 5 distinct drugs dispensed to the patient, all within the year prior to the cohort entry date. The resulting *hdPS Full Info model* was used to estimate each patient's hdPS-1.

Hidden information model

The second hdPS model (hereby defined as the *hdPS Hidden Info* model) was created by selecting the top 500 covariates contained within the 2 data dimensions provided from the MED-ECHO database (the 4 data dimensions provided by RAMQ were hidden to the algorithm). In addition to these 500 variables, the following covariates were forced within the *hdPS Hidden Info* model: patients' sex, age and poverty level status (yes versus no) at the cohort entry date, the year of entry within the cohort (as a categorical variable) and ≥ 1 hospitalisation in the year prior to the cohort entry date. Within this model, hospitalisation status (≥ 1 hospitalisation yes vs no) was assessed solely from data available within the MED-ECHO database. Outpatient medical resource utilization and outpatient drug dispensation covariates, forced within the previous model, were excluded from this list since they were based on information solely available within the RAMQ

database. The resulting *hdPS Hidden Info* model was used to estimate each patient's hdPS-2.

Creation of the Matched Sub-Cohorts

Trimming was performed and patients located within non-overlapping regions of the hdPS-1 distribution were excluded,²⁴⁻²⁶ all other patients were eligible for inclusion within the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort*. Patients initiated on a high dose were matched to patients initiated on a low dose using a greedy, nearest neighbor 1:1 matching algorithm. Matching occurred if the difference in the logit of hdPS-1 between nearest neighbors was within a caliper width equal to 0.2 times the SD of the logit of the hdPS-1.²⁷ Patients selected by the matching algorithm were included within the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort*. These two steps were reproduced using hdPS-2 in order to create the *Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort*.

Statistical analyses

Patients' baseline characteristics within both sub-cohorts were assessed using the information provided from the full database. Standardized differences (SDD), defined as the between group difference as a proportion of the pooled standard deviation (SD) of both groups, were used to compare patients' baseline characteristics between patients included in the high dose group versus those included in the low dose group within both matched sub-cohorts.^{20,22} SDD < 0.1 are generally assumed to indicate good balance between groups.^{22,28} Discrete data are presented in absolute values and percentages and

continuous data are presented as mean (\pm SD). All statistics were performed using SAS version 9.3 (Cary, North Carolina).

RESULTS

Description of the Full Cohort

Figure 1 shows the flow chart of patients from their inclusion within the *Full Cohort* to their inclusion within the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort* and the *Matched Hidden Info Only Sub-Cohort*.

The *Full Cohort* is comprised of 404,129 patients, 264,947 patients (65.6%) of which were in the low dose group while the remaining 139,182 patients (34.4%) were in the high dose group; as mentioned previously, patients in the high group were different and overall sicker than those in the low group. Specifically, 8 of the 19 examined patient characteristics (i.e. sex, ≥ 5 outpatient medical visits, ≥ 1 hospitalisation, history of myocardial infarction, history of percutaneous coronary intervention, dispensation of beta-blockers, dispensation of angiotensin receptor blockers [ARB], dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitors [ACEI]) were unbalanced (SDD > 0.1) within the *Full Cohort*.⁶

Description of the selected data dimensions

Table 1 shows the number of potential covariates, with and without the assessment of recurrence, within each of the 6 data dimensions considered within this study. The 4 data dimensions provided from the RAMQ database (n without assessment of recurrence =

2758 [71.6%], n with assessment of recurrence = 5011 [81.0%]) contained a greater number of potential covariates than the 2 data dimensions provided from MED-ECHO database (n without assessment of recurrence = 1096 [28.4%], n with assessment of recurrence = 1174 [19.0%]).

Incidence of diabetes at 2-years follow-up

Of the 404,129 patients included within the *Full Cohort*, none were classified as diabetic at the cohort entry date. Diabetes was identified in 12,978 patients (3.2%) within the 2-years follow-up. Patients' diabetes status at 2-years follow-up was used within the hdPS algorithm to estimate patients' hdPS-1 and hdPS-2.

Characteristics of the patients included within the Matched hdPS Full Info Sub-Cohort

Using data contained within the 6 potential high-dimensions, we created the *hdPS Full Info* model which was used to estimate patients' hdPS-1 (hdPS-1 distributions of the Full Cohort are provided in the Supplementary File I). Three hundred and one patients (0.0%) (7 of which were cases exposed to a high dose and 1 was a case exposed to a low dose) had hdPS-1 located within non-overlapping regions and were excluded from the analysis. Among the remaining 403,828 patients, we matched 116,014 patients (28.7%) from the high dose group to 116,014 patients (28.7%) from the low dose group based on their individual hdPS-1; selected patients formed the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort* (Figure 1).

Patients included within the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort* were on average 64.6 years old (SD 11.2) and 116,688 of them were males (50.3%) (Table 2). Balance (SDD < 0.1) was obtained in all 19 examined patient characteristics.

Characteristics of the patients included within the Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort

Using data from the 2 data dimensions selected from the MED-ECHO database, we created the *hdPS Hidden Info* model to estimate each patient's individual hdPS-2 (hdPS-2 distributions of the Full Cohort are provided in the Supplementary File II). Sixty-six patients (0.0%) (2 of which were cases exposed to a high dose and 2 of which were cases exposed to a low dose) had hdPS-2 located within non-overlapping regions and were excluded from the analysis. Among the remaining 404,063 patients, we matched 119,376 patients (29.5%) from the high dose group to 119,376 patients (29.5%) from the low dose group based on their individual hdPS-2; selected patients formed the *Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort* (Figure 1). Of note, 189,226 (79.2%) of the 238,752 patients selected within the *Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort* were also selected within the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort*. About half of patients included within this sub-cohort were male (n=120,238 [50.4%]) and the average age was 64.5 years old (SD 11.2) (Table 3). Balance within this sub-cohort was obtained for all 19 examined patient characteristics, including those which were hidden to the hdPS algorithm (i.e., ≥ 5 outpatient medical visits, dispensation of loop diuretics, dispensation of acetaminophen, dispensation of calcium blockers, dispensation of beta blockers, dispensation of ARB, dispensation of ACEI and ≥ 5 different drugs dispensed).

Relative performance of the two matched sub-cohorts

SDD obtained within both matched sub-cohorts are shown within Figure 2. The *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort* was shown to achieve better balance on 16 of the 19 examined patient characteristics. Better balance was achieved within the *Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort* for two of the remaining three examined patient characteristic and the one remaining characteristic was as balanced within both matched sub-cohorts.

Discussion

Our results show that matching on the *hdPS Hidden Info* model achieved balance on all 19 examined patient characteristics. This result shows that the hdPS algorithm was able to adjust for imbalance regarding patient characteristics, some of which were unavailable to the hdPS algorithm. Among these, some were very important variables regarding outpatient medical visits and drug dispensations which can be highly associated with both the choice of treatment and the risk of diabetes.

As expected the hdPS algorithm had access to a greater number of potential covariates to build the *hdPS Full Info* model (n=3854 potential covariates) than when building the *hdPS Hidden Info* model (n=1096 [28.4%] potential covariates). This difference implied that 431 (86.2%) covariates selected within the *hdPS Full Info* model had to be replaced by the algorithm when it built the *hdPS Hidden Info* model.

The main strength of our study is that it provides support to the claim that the hdPS should be able to adjust for at least some unmeasured confounders. In their original paper, Schneeweiss and colleagues⁵ hinted that some of the covariates selected by the hdPS algorithm may not be direct confounders but may actually be proxies of unmeasured confounders. Although adjusting for a perfect proxy of an unmeasured confounder is equivalent to directly adjusting for this confounder,²⁹ it remained unclear if the hdPS could truly adjust for a confounder not present within the examined database. Four important known confounders (i.e., ≥ 5 medical outpatient visits, dispensation of beta-blockers, dispensation of ARB and dispensation of ACEI; all shown to be unbalanced within the *Full Cohort*)⁶ were not available to the *hdPS hidden info* model. Our results show that this model was able to achieve balance within all examined patient characteristics, including the four previously mentioned (Table 3). Such a results is of significant value since the PS technique may not adjust for variables not included within the PS model.³⁰ However, we were unable to identify which covariates selected by the hdPS algorithm were used as proxies for these four confounders.

Our study has limitations. *First*, since our study shows that hdPS was able to control for measured confounders which were unavailable to the hdPS algorithm in the restricted data setting, it is reasonable to think that the algorithm is also able to control for some unmeasured confounders. Of note, the ability of hdPS to control for unmeasured confounders may be specific to these data and this specific study and may not be true in other settings.

Second, we only examined a limited number of patient characteristics. Although balance was achieved within both sub-cohorts regarding all 19 examined patient characteristics, we cannot guarantee that this balance would be achieved in other patient characteristics or in other unmeasured confounders.

Finally, we did not examine the relative performance of the two matched sub-cohorts in regards to the measure of association (i.e., risk ratio, odds ratio or hazard ratio) which would have been obtained in an eventual etiological study. To do so would require the existence of a “gold standard”, providing the nature and magnitude of the “true” association, to which we could compare our results.²⁻⁵ We consider that the quality of the match is a good marker of the performance of the hdPS models particularly since it is not limited by the lack of a gold standard.^{6,18-22}

In conclusion, our results show that, within the confines of our study, the hdPS was able to adequately adjust for confounders which were hidden to the algorithm. Such results support the claim that the hdPS can adjust for unmeasured confounders and further support its use in future observational studies.

REFERENCE

1. Black CM, Tadrous M, Cadarette SM. Diffusion of methodological innovation in pharmacoepidemiology: high-dimensional propensity score co-authorship network analysis. *CAPT*. Vol 21. Toronto: J Popul Ther Clin Pharmacol; 2013:e138.
2. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;69:549-557.
3. Polinski JM, Schneeweiss S, Glynn RJ, Lii J, Rassen JA. Confronting “confounding by health system use” in Medicare Part D: comparative effectiveness of propensity score approaches to confounding adjustment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:90-98.
4. Rassen JA, Glynn RJ, Brookhart MA, Schneeweiss S. Covariate Selection in High-Dimensional Propensity Score Analyses of Treatment Effects in Small Samples. *American Journal of Epidemiology*. 2011;173(12):1404-1413.
5. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional Propensity Score Adjustment in Studies of Treatment Effects Using Health Care Claims Data. *Epidemiology*. 2009;20(4):512-522.
6. Guertin JR, Rahme E, LeLorier J. Head to head comparison of the standard propensity score and the high-dimensional propensity score matching methods.

7. Gouvernement du Québec. Banque de données ministérielles MED-ÉCHO. 2014; <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-msss/Pages/med-echo.aspx>. Accessed 2014-08-04.
8. Gouvernement du Québec. Services pharmaceutiques. 2014; <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-regie/Pages/services-pharmaceutiques.aspx>. Accessed 2014-08-04.
9. Gouvernement du Québec. Services médicaux rémunérés à l'acte. 2014; <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-regie/Pages/services-medicaux-remuneres-acte.aspx>. Accessed 2014-08-04.
10. Monfared AAT, LeLorier J. Accuracy and validity of using medical claims data to identify episodes of hospitalizations in patients with COPD. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006;15(1):19-29.
11. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346(may23 4):f2610-f2610.
12. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348(may29 6):g3244-g3244.
13. Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:315-322.

14. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. Jun 22 2011;305(24):2556-2564.
15. Wang K-L, Liu C-J, Chao T-F, et al. Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012.
16. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):1118-1124.
17. Guertin JR, Rahme E, LeLorier J. Use of continuous exposure variables when examining dose-dependent pharmacological effects – Application to the association between exposure to higher statin doses and the incidence of diabetes.
18. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Nov-Dec 2009;29(6):661-677.
19. Ali MS, Groenwold RHH, Pestman WR, et al. Propensity score balance measures in pharmacoepidemiology: a simulation study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014:n/a-n/a.
20. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in medicine*. Nov 10 2009;28(25):3083-3107.

21. Belitser SV, Martens EP, Pestman WR, Groenwold RHH, de Boer A, Klungel OH. Measuring balance and model selection in propensity score methods. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(11):1115-1129.
22. Mamdani M, Sykora K, Li P, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. Apr 23 2005;330(7497):960-962.
23. Pharmacoepidemiology Toolbox. 2011; <http://www.drugapi.org/dope-downloads/>. Accessed 2014-08-04.
24. Rosenbaum PR, Rubin DB. The bias due to incomplete matching. *Biometrics*. Mar 1985;41(1):103-116.
25. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol*. May 2006;59(5):437-447.
26. Sturmer T, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study. *Am J Epidemiol*. Oct 1 2010;172(7):843-854.
27. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceutical Statistics*. 2011;10(2):150-161.

28. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research*. 2011;46(3):399-424.
29. Woolridge JM. *Econometric analysis of cross section and panel data*. Cambridge: MIT Press; 2001.
30. Brooks JM, Ohsfeldt RL. Squeezing the Balloon: Propensity Scores and Unmeasured Covariate Balance. *Health Services Research*. 2012:n/a-n/a.

Table 1. Number of covariates available within each data dimension provided from the two Quebec medico-administrative databases.

Data dimension	Number of potential covariates available within the data dimension*	Number of potential covariates available following the assessment of recurrence of the covariate within the data dimension
<i>RAMQ database</i>		
Outpatient drug dispensations	524	1320
Inpatient and outpatient diagnostic codes	1202	1986
Inpatient and outpatient procedure codes	993	1610
Speciality of the physician	39	95
<i>MED-ECHO database</i>		
Inpatient diagnostic codes	843	915
Inpatient procedure codes	253	259

MED-ECHO, *Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière* ; RAMQ, *Régie de l'assurance maladie du Québec*

The *hdPS Full Info* model was created from the information present within all 6 data dimensions while the *hdPS Hidden Info* model was limited to the information present within the 2 data dimension provided by MED-ECHO.

*Any covariate not present within at least 100 patients is excluded by the hdPS algorithm and was therefore not included within this table

Table 2. Demographic characteristics and comorbidity status of the *Matched hdPS Full Info Sub-Cohort* at baseline

	<i>Low dose group</i>	<i>High dose group</i>	<i>Standardized</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>differences</i>
	116,014 (100.0)	116,014 (100.0)	
Age, mean (SD)*	64.6 (11.2)	64.6 (11.2)	0.002
Male sex	58,194 (50.2)	58,494 (50.4)	0.005
At least 5 medical outpatient visits	66,453 (57.3)	66,390 (57.2)	0.001
At least 1 hospitalisation	28,265 (24.4)	28,604 (24.7)	0.007
Myocardial infarction	7558 (6.5)	7995 (6.9)	0.015
Stroke	3620 (3.1)	3897 (3.4)	0.013
Hypertension	48,268 (41.6)	48,474 (41.8)	0.004
Dislipidemia	37,486 (32.3)	37,841 (32.6)	0.007
Peripheral vascular disease	2293 (2.0)	2671 (2.3)	0.023
Congestive heart failure	5198 (4.5)	5479 (4.7)	0.012
Coronary artery bypass graft	1670 (1.4)	1661 (1.4)	0.001
Percutaneous coronary	4590 (4.0)	4846 (4.2)	0.011

intervention			
Dispensation of loop diuretics	7139 (6.2)	7256 (6.3)	0.004
Dispensation of acetaminophen	20,038 (17.3)	20,231 (17.4)	0.004
Dispensation of calcium blockers	26,510 (22.9)	26,716 (23.0)	0.004
Dispensation of beta-blockers	33,901 (29.2)	34,389 (29.6)	0.009
Dispensation of angiotensin receptor blockers	20,345 (17.5)	20,876 (18.0)	0.012
Dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitors	24,472 (21.1)	25,289 (21.8)	0.017
At least 5 different drugs dispensed	66,600 (57.4)	66,820 (57.6)	0.004

Comorbidity status, drug dispensations and medical utilization rates were assessed in the year prior to the cohort entry date. Standardized differences are defined as the between group difference as a proportion of the pooled standard deviation of the two groups.

*At the cohort entry date

Table 3. Demographic characteristics and comorbidity status of the *Matched hdPS Hidden Info Sub-Cohort* at baseline

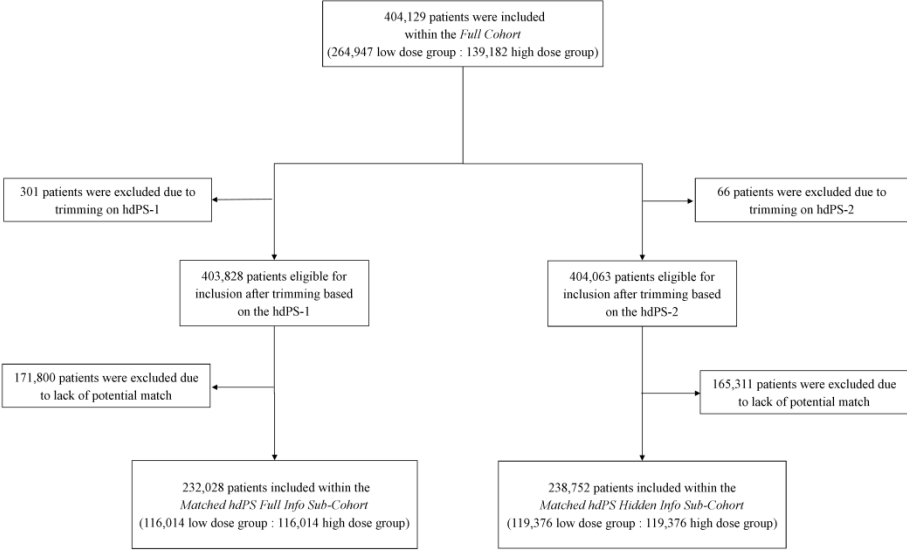
	<i>Low dose group</i>	<i>High dose group</i>	<i>Standardized</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>differences</i>
	119,376 (100.0)	119,376 (100.0)	
Age, mean (SD)*	64.5 (11.2)	64.6 (11.1)	0.012
Male sex	59,870 (50.2)	60,368 (50.6)	0.008
At least 5 medical outpatient visits	69,706 (58.4)	67,866 (56.9)	0.031
At least 1 hospitalisation	28,176 (23.6)	29,679 (24.9)	0.029
Myocardial infarction	7427 (6.2)	8605 (7.2)	0.039
Stroke	3515 (2.9)	3961 (3.3)	0.021
Hypertension	49,608 (41.6)	49,833 (41.7)	0.004
Dislipidemia	38,734 (32.5)	38,328 (32.1)	0.007
Peripheral vascular disease	2248 (1.9)	2742 (2.3)	0.029
Congestive heart failure	4977 (4.2)	5804 (4.9)	0.033
Coronary artery bypass graft	1550 (1.3)	1717 (1.4)	0.012
Percutaneous	4541 (3.8)	5324 (4.5)	0.033

coronary intervention			
Dispensation of loop diuretics	6852 (5.7)	7604 (6.4)	0.026
Dispensation of acetaminophen	20,600 (17.3)	20,743 (17.4)	0.003
Dispensation of calcium blockers	26,961 (22.6)	27,501 (23.0)	0.011
Dispensation of beta-blockers	32,994 (27.6)	37,067 (31.1)	0.075
Dispensation of angiotensin receptor blockers	20,479 (17.2)	21,877 (18.3)	0.031
Dispensation of angiotensin converting enzyme inhibitors	24,286 (20.3)	26,996 (22.6)	0.055
At least 5 different drugs dispensed	68,169 (57.1)	69,442 (58.2)	0.022

Comorbidity status, drug dispensations and medical utilization rates were assessed in the year prior to the cohort entry date. Standardized differences are defined as the between group difference as a proportion of the pooled standard deviation of the two groups.

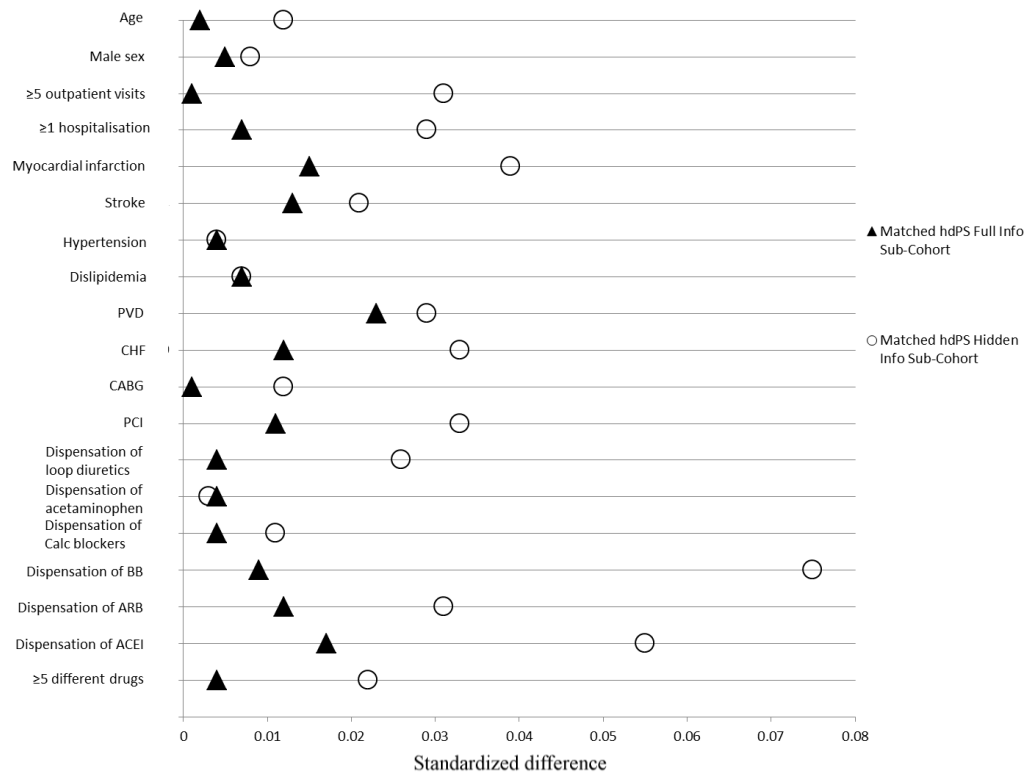
*At the cohort entry date

Figure 1. Patient flow-chart within the study.



Legend for Figure 1. hdPS, High-dimensional propensity score

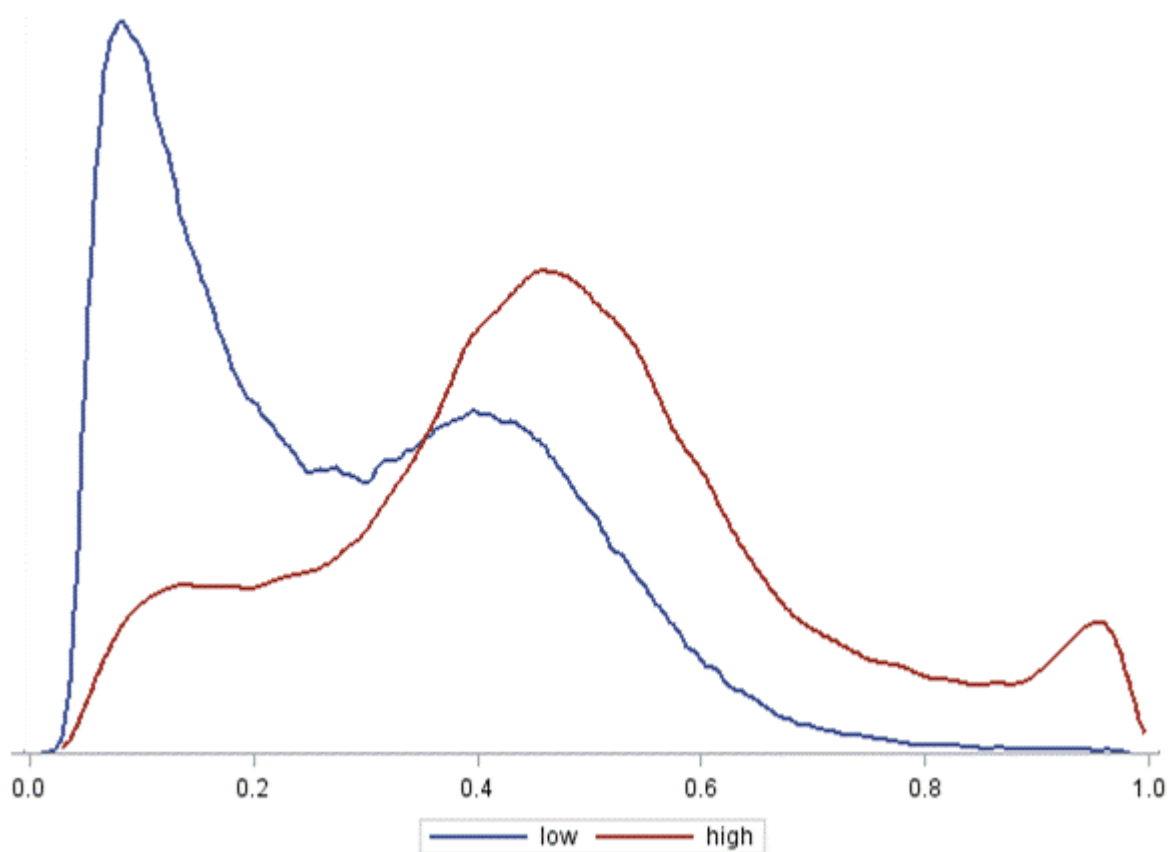
Figure 2. Head-to-head comparison of the standardized differences obtained within the two matched sub-cohorts



Legend for Figure 2. hdPS; high-dimensional Propensity Score

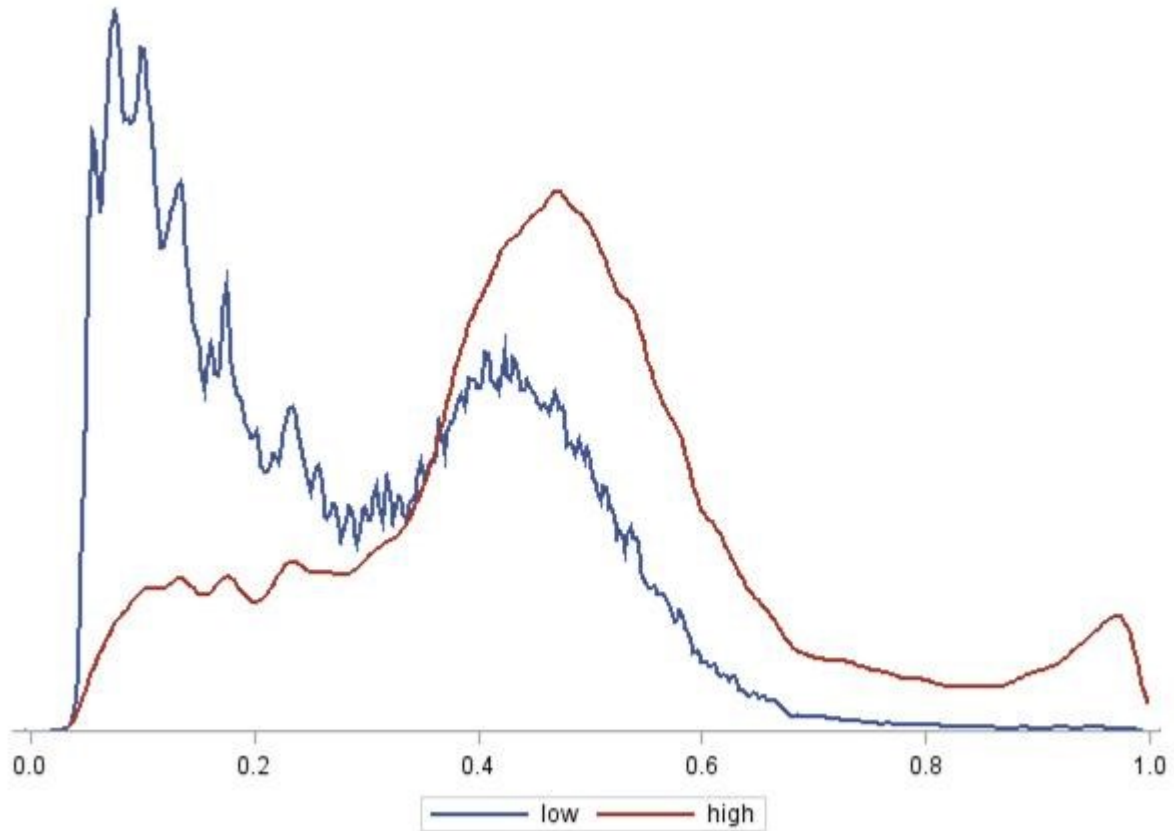
Standardized differences < 0.1 are assumed to indicate balance; all 19 patient characteristics were considered to be balanced within all three sub-cohorts.

Supplementary File I. High-dimensional propensity scores based on the Full Information model distributions of the *Full Cohort*.



One thousand one hundred and forty individuals (0.4%) in the low dose group had high-dimensional propensity scores over 0.8.

Supplementary File II. High-dimensional propensity scores based on the Hidden Information model distributions of the *Full Cohort*.



Nine hundred and thirty-nine individuals (0.4%) in the low dose group had high-dimensional propensity scores over 0.8.

Chapitre 9. Discussion

Comme je l'ai mentionné au chapitre 1, le but de ma thèse était d'évaluer la performance de l'hdPS dans le cadre d'une étude observationnelle examinant l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète. J'avais initialement prévu d'entreprendre trois articles méthodologiques, où chaque article aurait évalué la performance générale de l'hdPS ou aurait cherché à simplifier l'algorithme de l'hdPS. Cependant, suite à une série d'événements, j'ai été contraint d'y inclure un volet cherchant à identifier la mesure d'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète dans le cadre d'une étude observationnelle (Article I). Même si je crois que cet article est pertinent et mérite d'être inclus dans ma thèse, les résultats et conclusions de cet article diffèrent de ceux posés dans le cadre de l'évaluation de la performance de l'hdPS. Dans cette optique, j'ai décidé de séparer ce chapitre en deux sections distinctes où chaque section sera dédiée aux réflexions que j'ai posées face à chacun des deux volets de ma thèse. Suite à ce retour sur les articles de ma thèse, je conclurai ce chapitre avec une réflexion générale vis-à-vis les problématiques liées à l'utilisation de l'hdPS dans le cadre d'études observationnelles basées sur des données médico-administratives.

9.1 Retour sur l'Article I

Il arrive fréquemment que les résultats d'études observationnelles utilisant une mesure d'exposition basée sur l'approche par ITT soient comparés aux résultats d'ERC; l'idée sous-jacente semblant être que si les résultats de l'étude observationnelle étaient similaires à ceux de l'ERC, les résultats obtenus dans le cadre observationnel seraient valides.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Cependant, il existe plusieurs raisons pouvant expliquer pourquoi les résultats d'études observationnelles peuvent différer des résultats de l'ERC (p. ex., l'observance non parfaite au traitement sur lequel le patient est initié à l'entrée à l'étude).²³⁻²⁶ Malgré le fait qu'il est connu que l'observance aux statines est faible,^{163, 196-199} la majorité des études observationnelles ayant examiné l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète ont utilisé une mesure d'exposition basée sur l'approche par ITT.^{163, 164, 166} En plus des limites générales de

cette mesure d'exposition, l'utilisation de celle-ci est particulièrement problématique dans le cadre de l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète, car le mécanisme d'action par lequel l'exposition aux statines pourrait augmenter le risque de diabète, s'il existe, est toujours inconnu.

Étant donné ce fait, nous avons décidé de suivre les recommandations d'Abrahamowicz et collègues et d'entreprendre une nouvelle étude étiologique dans laquelle nous avons examiné trois mécanismes d'action distincts.¹⁸⁹ Tout comme les résultats des différentes méta-analyses déjà entreprises sur ce sujet, nos résultats indiquent que l'exposition aux hautes doses de statines est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de diabète.¹³⁸ Cependant, selon nos résultats, la mesure d'exposition assumant un effet dose-dépendant et réversible dans le temps (c.-à-d., la dose cumulative d'ae80-DDD dispensée au patient dans les 180 jours précédant sa date index) était la mesure d'exposition, parmi celles examinées, reflétant le plus adéquatement les données que nous avons analysées. Comme j'ai indiqué dans l'Article I, ce résultat n'était pas influencé par le choix de l'appariement des témoins au cas (Tableau 5 p.209).

Ce résultat est très important pour les autres études entreprises dans cette thèse, car il illustre le fait qu'il aurait été inapproprié d'évaluer la performance de l'hdPS en utilisant la mesure d'exposition basée sur l'approche par ITT.^{3, 18, 20, 216}

Cependant, ce résultat illustre une lacune majeure de cette méthode, soit le fait qu'elle ne nous permet pas d'identifier quel est le vrai mécanisme d'action par lequel l'exposition aux statines cause le diabète. D'un certain point de vue, il sera toujours impossible d'examiner l'ensemble des mesures d'exposition envisageables dans le cadre d'une seule étude étiologique. Cette lacune est amplifiée par le fait que plusieurs hypothèses doivent être posées pour chacune des mesures d'exposition considérées (voir section 5.1.7). Évidemment, la validité des résultats obtenus dans toute étude utilisant ce type d'approche méthodologique, incluant l'Article I, sera limitée par la plausibilité des mesures d'exposition considérées et les hypothèses posées. Malgré ces lacunes importantes, je considère qu'il est plus conservateur d'examiner plusieurs mesures d'exposition dans le cadre d'une même étude que d'utiliser une mesure d'exposition par défaut (c.-à-d., la mesure d'exposition basée sur l'approche par ITT) lorsque le mécanisme d'action du médicament est ignoré.

Tableau 5. Comparaison des résultats des modèles de régression logistiques conditionnelles en fonction du critère d'appariement des témoins

Mesure d'exposition	Appariement aléatoire		Appariement avec contrainte vis-à-vis la date d'entrée dans la cohorte	
	OR ajusté (IC 95%)	AIC	OR ajusté (IC 95%)	AIC
Approche par ITT	1,11 (1,07 – 1,15)	105 673	1,11 (1,07 – 1,16)	104 688
Effet dose-dépendant et irréversible dans le temps (par 100 ae80-DDD dispensé au patient)	1,13 (1,09 – 1,17)	105 656	1,14 (1,10 – 1,18)	104 667
Effet dose-dépendant et réversible dans le temps (par 100 ae80-DDD dispensé au patient dans les 180 jours précédant la date index)	1,42 (1,32 – 1,54)	105 631	1,45 (1,34 – 1,57)	104 640

ae80-DDD : Dose définie journalière équivalente à une dose journalière de 80 milligrammes d'atorvastatine; AIC : Critère d'information d'Akaike ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; ITT : Intention de traiter ; OR : Rapport de cotes

9.2 Retour sur les Articles II et III

Comme indiqué en début de chapitre, l'objectif des Articles II et III était d'évaluer la performance de l'hdPS à contrôler pour le biais d'indication dans le cadre d'études observationnelles basées sur des banques de données médico-administratives. Comme identifié à la section 2.2.6, le biais d'indication est une des plus grandes limites des études observationnelles et peut être causé par tous les types de facteurs confondants (c.-à-d., connus et mesurés, connus et non mesurés, inconnus et mesurés et inconnus et non mesurés). Une des méthodes les plus fréquemment utilisées pour contrôler pour ce biais est le PS.^{8, 12, 18} Même si les PS permettent l'ajustement de plusieurs facteurs confondants, ils sont limités par le fait qu'ils permettent uniquement l'ajustement pour des facteurs confondants connus et mesurés.^{CXXV 2, 8, 37, 38, 46, 86, 111} À la différence des PS, les hdPS ne seraient pas limités à ce type de facteurs confondants et pourraient donc, d'un point théorique, être plus performants que les PS dans l'ajustement pour le biais d'indication.

Dans un premier temps, nous avons cherché à identifier si la performance de l'hdPS était supérieure à la performance du PS dans l'ajustement de facteurs confondants connus et mesurés (Article II). Comme identifié à la section 5.2.4, nous avons décidé d'examiner la performance de ces deux scores de propension en fonction de deux critères : 1) leur capacité

^{CXXV} Malgré le fait que certains auteurs identifient que les PS ne peuvent pas ajuster pour des variables non incluses dans le modèle permettant d'estimer le PS des patients,¹¹¹ il est possible que certaines des covariables exclues dans ce modèle soit corrélées à celles incluses. Si tel est le cas, ce PS pourrait ajuster pour les variables incluses et celles exclues, étant donné que certaines variables incluses pourraient agir comme proxis de celles exclues. Cependant, il est peu probable que les variables incluses dans le modèle soient des proxis de l'ensemble des variables exclues vu que les modèles permettant d'estimer le PS des patients contiennent relativement peu de covariables.

d'ajustement des mesures d'association et 2) leur capacité à sélectionner des sous-cohortes équilibrées lorsqu'ils sont utilisés comme critère d'appariement.

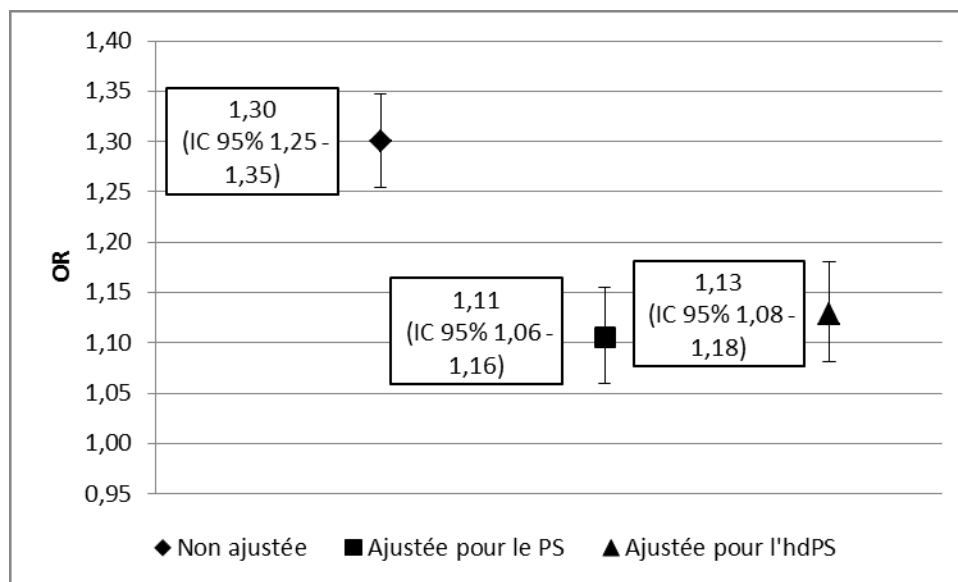
Tel que je l'ai identifié à la section 5.2.4.1, nous avons entrepris cette première évaluation en reproduisant le devis de l'Article I, mais en sélectionnant uniquement la mesure d'exposition basée sur un effet dose-dépendant et réversible dans le temps. Les résultats de cette comparaison soutiennent que le PS et l'hdPS peuvent ajuster, au moins partiellement, pour le biais d'indication étant donné que les mesures d'association ajustées différaient de la mesure d'association non ajustée (« *crude measure of association* »). Cependant, il nous est impossible d'identifier quelle méthode était la plus performante vu qu'il n'existe pas d'étalon d'or auquel nous pourrions comparer ces deux résultats.

Certains pourraient dire que cette comparaison aurait été possible si nous avions sélectionné la mesure d'exposition basée sur l'approche par ITT puisqu'elle aurait pu être comparée aux résultats de la méta-analyse de Preiss et collègues.¹³⁸ Malgré le fait que je considère cette mesure d'exposition inappropriée dans le contexte de l'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète, j'ai décidé d'entreprendre cette comparaison pour les bienfaits de cette discussion (Figure 11 p.212).

Comme nous pouvons l'observer dans ces analyses additionnelles, les mesures d'association ajustées pour le PS ou pour l'hdPS se distancent de la mesure d'association non ajustée pour se rapprocher de la valeur nulle soutenant ainsi l'idée que ces deux méthodes ont pu, au moins partiellement, ajuster pour le biais d'indication. Lorsque nous comparons ces résultats aux résultats de la méta-analyse de Preiss et collègues (OR = 1,12 [IC 95% 1,04 – 1,22]) nous aurions tendance à identifier que l'ajustement pour l'hdPS est la méthode ayant permis le meilleur ajustement. Cependant, comme je l'ai identifié à la section précédente, plusieurs facteurs peuvent limiter la comparaison entre les résultats d'une étude observationnelle et les résultats d'une ERC (ou d'une méta-analyse d'ERC). La similitude entre ces deux résultats ne garantit pas que la mesure d'association ajustée pour l'hdPS représente la vraie mesure d'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète. Face à cette limite, je considère toujours qu'il est plus approprié d'évaluer la performance des deux méthodes en fonction du deuxième critère que nous avons évalué (c.-à-d., la capacité des deux méthodes à sélectionner des sous-cohortes équilibrées lorsqu'elles sont utilisées comme

critère d'appariement), car ce critère examine uniquement la performance des deux méthodes vis-à-vis le biais d'indication.

Figure 11. Comparaison de la capacité d'ajustement du score de propension et du score de propension à hautes dimensions des mesures d'association



Indépendamment du premier critère, lorsque nous examinons la performance des deux méthodes en fonction du deuxième critère nous pouvons conclure que la méthode de l'hdPS est plus performante que la méthode du PS dans sa capacité à ajuster pour le biais d'indication (14 comparaisons en faveur de l'hdPS, quatre comparaisons en faveur du PS et une comparaison indiquant que les deux méthodes sont aussi performantes). Par contre, cette conclusion est limitée par le fait que les SDD ont été développées afin d'identifier si une covariable était correctement contrôlée dans une cohorte et non pour identifier si une méthode d'ajustement était plus performante qu'une autre. La définition de supériorité que nous avons choisie pour cette étude est peut-être erronée car elle ignore cette distinction. Cependant, je ne crois pas que la méthode de l'hdPS devait être supérieure à la méthode du PS afin de démontrer sa supériorité dans le cadre de cet article. Les résultats de l'Article II démontrent que l'hdPS a pu ajuster pour tous les facteurs confondants examinés, qu'ils aient été forcés ou

non dans le modèle permettant d'estimer l'hdPS des patients. Or, ce résultat soutient le fait que la méthode de l'hdPS, à la différence de la méthode du PS, peut contrôler pour des facteurs confondants inconnus tant que ceux-ci soient mesurés dans la banque de données.

Malgré cette conclusion favorable à la méthode de l'hdPS, les résultats de cet article ne permettent pas d'identifier si cette méthode peut ajuster pour des facteurs confondant non mesurés. Si nous avons voulu répondre à cette question dans le cadre de l'Article II, nous aurions été obligés d'entreprendre une étude de validation interne (voir section 2.2.2.1) afin d'identifier si la distribution d'un facteur confondant non mesuré (p. ex., le tabagisme ou l'indice de masse corporelle) était correctement ajustée ($SDD < 0,10$) dans la sous-cohorte de patients appariée en fonction de l'hdPS. Cependant, cette approche n'était pas envisageable pour des raisons de confidentialité des données.^{33, 41}

Face à ce problème, nous avons décidé d'utiliser une approche différente et de créer des facteurs confondants non mesurés en masquant des facteurs confondants connus et mesurés (Article III). Malgré le fait que ces facteurs confondants ne sont pas réellement non mesurés, ceux-ci devraient être équivalents à des facteurs confondants non mesurés.

Selon nos résultats, la méthode de l'hdPS a pu ajuster pour l'ensemble des 19 covariables examinées incluant les huit qui étaient masquées à l'algorithme de l'hdPS. Ce résultat soutient le fait que l'hdPS peut ajuster pour des facteurs confondants non mesurés. Par contre, nous sommes incapables d'identifier comment la méthode de l'hdPS a pu ajuster pour ces facteurs confondants masqués. Compte tenu du fonctionnement de la méthode de l'hdPS, l'hypothèse la plus probable est que l'algorithme a identifié des proxys des facteurs confondants masqués dans la banque de données de MED-ECHO. Malheureusement, il nous est impossible d'identifier si cette hypothèse se révélerait être vraie, car nous ne pouvons pas identifier quelle covariable ou quels ensembles de covariables ont agi comme proxys des facteurs confondants masqués. Malgré ce fait, il est fort probable que la banque de données de MED-ECHO contienne des proxys pour ces facteurs confondants masqués car ils étaient tous liés au suivi médical des patients. Compte tenu de cette limite de notre étude, il nous est impossible d'identifier si cette méthode permet d'ajuster pour des facteurs confondants non mesurés non liés au suivi médical (p. ex., la consommation d'alcool ou l'indice de masse corporelle).

Historiquement, seules les variables instrumentales permettaient l'ajustement des facteurs confondants non mesurés. Compte tenu de la difficulté à identifier des variables instrumentales dans le cadre d'études observationnelles, je considère que le fait que la méthode de l'hdPS permette aussi de contrôler, au moins partiellement, pour ce type de facteurs confondants comme étant le résultat le plus important de ma thèse.

9.3 Réflexion vis-à-vis les forces et faiblesses du score de propension à hautes dimensions

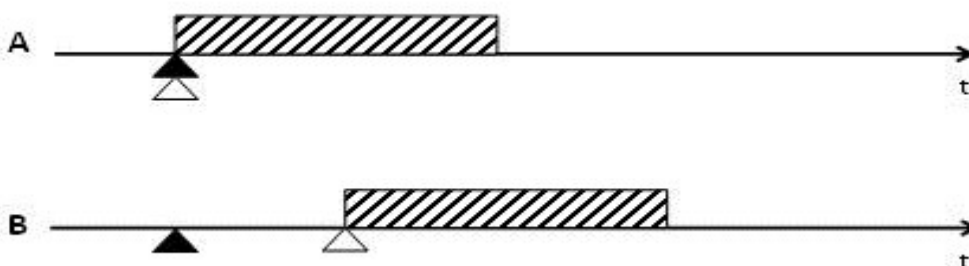
Au-delà d'un retour sur les résultats et discussions des articles de ma thèse, j'aimerais conclure ce chapitre en identifiant certaines problématiques vis-à-vis l'utilisation des PS et hdPS dans le cadre d'études observationnelles que j'ai identifiées au cours de mon doctorat.

La première problématique que j'ai identifiée porte sur la temporalité de l'information utilisée pour estimer le PS et l'hdPS des patients. Comme identifié aux sections 2.2.6.1 et 2.2.6.2, le PS et l'hdPS cherchent à estimer la probabilité d'un individu à être initié sur un traitement A versus un traitement B en fonction des caractéristiques observées au moment d'être initié sur le traitement. Indirectement, ce concept cherche à reproduire le fait que le médecin traitant examine le profil du patient et son historique médical au moment de lui prescrire le traitement A ou B afin d'identifier le meilleur traitement pour ce patient. Cependant, dans le contexte des bases de données québécoises, le moment où le patient reçoit sa première dispensation du traitement choisi n'est pas nécessairement la journée où le patient a reçu la prescription de la part du médecin traitant (Figure 12 p.215).

Puisque certains patients ayant reçu une prescription n'iront pas chercher leur dispensation auprès d'un pharmacien,^{217, 218} tout PS ou hdPS estimé grâce aux bases de données médico-administratives québécoises reflètent la propension d'un patient à recevoir une dispensation pour un traitement A ou B de la part d'un pharmacien conditionnelle à une liste de caractéristiques observées au moment de recevoir ce traitement. Cette distinction peut être importante, car, même si certains événements (p. ex., dispensation d'un autre médicament, diagnostic posé par un médecin) pourraient influencer le choix de traitements, si ceux-ci sont survenus suite à la prescription du traitement d'intérêt, ceux-ci peuvent être indépendants du

choix de traitement^{CXXVI}. Or, leur pertinence dans le modèle de régression permettant d'estimer le PS ou l'hdPS est questionnable.

Figure 12. Représentation graphique de la suite logique entre la prescription par le médecin du médicament et la prise de celui-ci par le patient



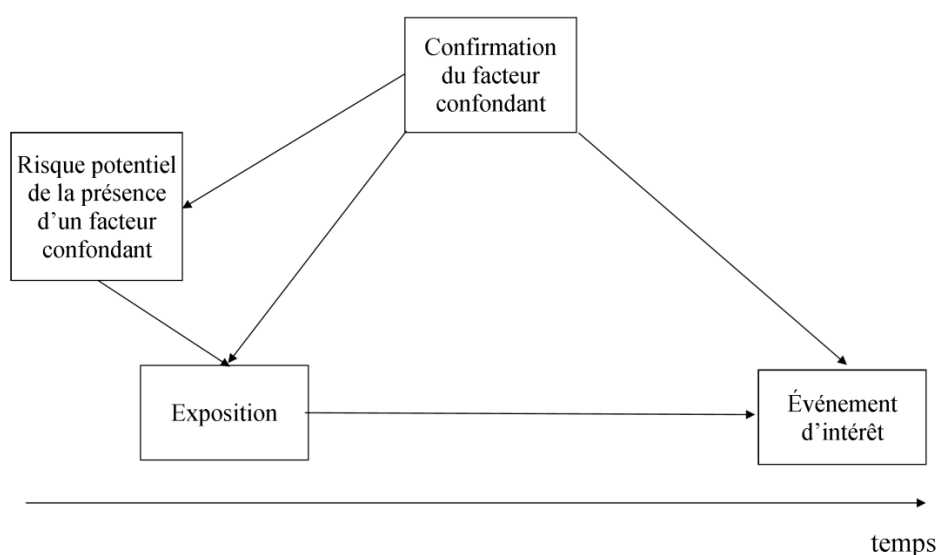
Le triangle noir représente la date de la prescription du médicament par le médecin. Le triangle blanc représente la date de la dispensation du médicament par le pharmacien. Le rectangle hachuré représente la durée pendant laquelle le patient prend le médicament dispensé. La figure 12A présente le cas idéal pour identifier la prise d'un médicament, c.-à-d., le jour où le patient reçoit sa prescription, celui-ci va chercher la dispensation et commence la prise de la médication. La figure 12B présente la situation où le patient reçoit la prescription au temps zéro, mais celui-ci attend avant d'aller chercher la dispensation. Lorsque celui-ci reçoit la dispensation, il commence la prise de la médication.

La situation inverse est aussi possible. Il se peut qu'au moment de prescrire un traitement que le médecin sache que le patient serait sous investigation pour une maladie, mais que l'acte médical permettant de confirmer ou infirmer (p. ex., une gastroscopie) ce diagnostic n'ait pas encore été posé. Malgré le fait que la maladie soit uniquement soupçonnée, il se peut que ce soupçon influence le choix de traitement (Figure 13 p.216). Si le patient va chercher sa dispensation avant de subir ce test médical, la temporalité de l'information enregistrée dans la base de données n'indiquera jamais que cet événement futur ait pu influencer le choix de traitement. Même si je crois qu'il sera difficile d'intégrer ces deux types d'information (c.-à-

^{CXXVI} Cette formulation a été choisie afin de considérer que certains événements survenus suite à la prescription du médicament puissent influencer le patient à aller chercher sa dispensation. Cependant, il est évident que ces événements n'auront pas influencé le choix du traitement qui aura été prescrit au patient par le médecin.

d., événement survenu entre la prescription et la dispensation du traitement ou l'événement futur pouvant influencer le choix de traitement) lors de l'estimation du PS des patients, je crois que ceux-ci peuvent au moins être considérés par l'investigateur. Cependant, vu la quantité d'information considérée par l'algorithme de l'hdPS, je ne crois pas qu'ils peuvent être pris en considération lors de l'estimation de l'hdPS des patients.

Figure 13. Exemple hypothétique d'un facteur confondant futur pouvant influencer le choix traitement



Cet exemple fictif assume qu'au moment d'initier le traitement, le patient est sous investigation pour la présence ou non d'une comorbidité qui est un facteur confondant connu de l'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt.

La dernière problématique que j'ai identifiée concerne la qualité de l'information contenue dans les bases de données médico-administratives. Malgré le fait que toute étude observationnelle (y compris les trois études entreprises lors de ce doctorat) puisse être affectée par un biais d'information, je crois que l'utilisation de la méthode de l'hdPS amplifie grandement ce risque. Comme l'algorithme de l'hdPS examine l'ensemble de la base de données, il est impossible d'utiliser les méthodes traditionnelles permettant le contrôle pour le biais d'information (c.-à-d., les études de validation internes ou les analyses de sensibilité) afin de corriger/valider l'ensemble de l'information contenue dans la banque de données.

Conclusion

Le biais d'indication est une des plus grandes limites des études observationnelles. Tous les types de facteurs confondants sont liés à ce biais. Malgré le fait qu'il est relativement facile d'ajuster pour des facteurs confondants connus et mesurés, il est relativement difficile d'ajuster pour les autres types de facteurs confondants. Dans ce contexte, étant donné que la méthode de l'hdPS pouvait, selon les créateurs de la méthode, ajuster pour tous les types de facteurs confondants, elle pourrait éliminer le risque du biais d'indication lors d'études observationnelles basées sur des données médico-administratives. Ces revendications étaient basées sur le fait que plusieurs auteurs avaient démontré que les mesures d'association ajustée pour l'hdPS des patients lors d'études observationnelles s'apparentaient aux mesures d'association obtenues lors d'ERC. Cependant, je considérais et considère toujours que cette comparaison est grandement limitée et qu'elle ignore le fait que la méthode de l'hdPS ajuste uniquement pour le biais d'indication.

Or, j'ai décidé d'entreprendre cette thèse avec une vision plus neutre vis-à-vis la performance de l'hdPS face au biais d'indication. Malgré mes réticences, j'ai décidé d'entreprendre une évaluation en deux temps de sa performance : 1) en fonction de sa capacité à ajuster la mesure d'association d'une étude et 2) en fonction de la capacité de l'hdPS à sélectionner des sous-cohortes de patients présentant des caractéristiques similaires lorsque l'hdPS est utilisé comme critère d'appariement. J'ai entrepris cette évaluation dans le contexte de la problématique du risque accru de diabète chez les patients exposés aux statines.

Cependant, avant d'entreprendre l'évaluation de la performance de l'hdPS en fonction du premier critère d'évaluation, j'ai dû entreprendre une nouvelle étude étiologique examinant le risque de diabète chez un groupe de patients exposés aux statines. Cette étude était nécessaire afin d'identifier la mesure d'exposition à utiliser lors de l'évaluation de la performance de l'hdPS (premier critère d'évaluation). Je considère que cette étude est importante, car elle m'a permis d'identifier que la mesure d'exposition basée sur l'approche par ITT, qui aurait normalement été sélectionnée pour l'évaluation de la performance de l'hdPS, était inférieure aux deux autres mesures d'expositions examinées dans le cadre de

cette thèse dans l'évaluation de la mesure d'association entre l'exposition aux statines et le risque de diabète.

Suite à l'identification de la meilleure mesure d'exposition parmi les trois examinées (c.-à-d., celle incluse dans le modèle régression présentant le plus faible AIC) pour cette association spécifique, j'ai pu entreprendre l'évaluation de la performance de l'hdPS. Dans un premier temps, j'ai identifié que la méthode de l'hdPS était supérieure à la méthode du PS, car elle permet l'ajustement non seulement de facteurs confondants connus, mais aussi des facteurs confondants inconnus à l'investigateur tant que ceux-ci soient mesurés dans la banque de données utilisée.

Malgré l'importance de ce premier résultat, le résultat le plus important de ma thèse demeure certainement celui de l'Article III où j'ai identifié que la méthode de l'hdPS pourrait ajuster pour certains types de facteurs confondants non mesurés. Étant donné qu'il existe toujours la possibilité qu'un facteur confondant soit non mesuré dans une banque de données médico-administratives, le fait que cette méthode peut ajuster pour ce type de facteurs confondants est un résultat majeur. Cependant, il m'a été impossible d'identifier comment cette méthode a pu ajuster pour les facteurs confondants masqués dans le cadre de l'Article III et si elle peut ajuster pour tous les types de facteurs confondants non mesurés.

Étant donné cette limite importante, je crois qu'il est nécessaire d'entreprendre une étude de validation interne des données afin d'identifier si la méthode de l'hdPS permet réellement l'ajustement de tous les types de facteurs confondants non mesurés. Je crois que l'étude des facteurs qui influencent l'observance au traitement avec des statines (OBSTAT), actuellement en cours au moment d'écrire cette thèse, pourrait remplir ce rôle si nous obtenons l'autorisation de jumeler les patients inclus dans cette étude aux patients ayant été identifiés par la RAMQ, ce qui n'est pas garanti. Malgré cette difficulté, si nous arrivons à jumeler ces patients, il serait possible de reproduire l'approche méthodologique utilisée dans le cadre de l'Article III et identifier si l'hdPS-1 et l'hdPS-2 ont effectivement permis l'ajustement de ces facteurs confondants dorénavant mesurés.

Pour conclure, la méthode de l'hdPS ne permet pas de contrôler pour toutes les limites et tous les biais auxquels peut faire face une étude observationnelle. Mais, compte tenu de

l'ampleur du biais d'indication dans le cadre des études observationnelles et de la performance de la méthode de l'hdPS dans l'ajustement de celui-ci, je considère que cette méthode devrait être fortement considérée lors de toute future étude observationnelle basée sur des données médico-administratives.

Bibliographie

1. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*. 1999;10(1):37-48.
2. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
3. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional Propensity Score Adjustment in Studies of Treatment Effects Using Health Care Claims Data. *Epidemiology*. 2009;20(4):512-22.
4. Ali MS, Groenwold RHH, Pestman WR, Belitser SV, Roes KCB, Hoes AW, et al. Propensity score balance measures in pharmacoepidemiology: a simulation study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014:n/a-n/a.
5. Arbogast PG, Ray WA. Performance of Disease Risk Scores, Propensity Scores, and Traditional Multivariable Outcome Regression in the Presence of Multiple Confounders. *American Journal of Epidemiology*. 2011;174(5):613-20.
6. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Statistics in medicine*. 2008;27(12):2037-49.
7. Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating relative risks. *Journal of clinical epidemiology*. 2008;61(6):537-45.
8. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research*. 2011;46(3):399-424.
9. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceutical Statistics*. 2011;10(2):150-61.
10. Austin PC, Mamdani MM, Stukel TA, Anderson GM, Tu JV. The use of the propensity score for estimating treatment effects: administrative versus clinical data. *Statistics in medicine*. 2005;24(10):1563-78.

11. Belitser SV, Martens EP, Pestman WR, Groenwold RHH, de Boer A, Klungel OH. Measuring balance and model selection in propensity score methods. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(11):1115-29.
12. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *American journal of epidemiology*. 2006;163(12):1149-56.
13. Groenwold RH, de Vries F, de Boer A, Pestman WR, Rutten FH, Hoes AW, et al. Balance measures for propensity score methods: a clinical example on beta-agonist use and the risk of myocardial infarction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(11):1130-7.
14. Kelcey B. Covariate Selection in Propensity Scores Using Outcome Proxies. *Multivariate Behavioral Research*. 2011;46(3):453-76.
15. Shah BR, Laupacis A, Hux JE, Austin PC. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *Journal of clinical epidemiology*. 2005;58(6):550-9.
16. Sturmer T, Schneeweiss S, Avorn J, Glynn RJ. Adjusting effect estimates for unmeasured confounding with validation data using propensity score calibration. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):279-89.
17. Wyss R, Girman CJ, LoCasale RJ, Alan Brookhart M, Stürmer T. Variable selection for propensity score models when estimating treatment effects on multiple outcomes: a simulation study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22(1):77-85.
18. Polinski JM, Schneeweiss S, Glynn RJ, Lii J, Rassen JA. Confronting “confounding by health system use” in Medicare Part D: comparative effectiveness of propensity score approaches to confounding adjustment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:90-8.
19. Black CM, Tadrous M, Cadarette SM. Diffusion of methodological innovation in pharmacoepidemiology: high-dimensional propensity score co-authorship network analysis. *CAPT; Toronto: J Popul Ther Clin Pharmacol*; 2013. p. e138.
20. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;69:549-57.

21. Rassen JA, Glynn RJ, Brookhart MA, Schneeweiss S. Covariate Selection in High-Dimensional Propensity Score Analyses of Treatment Effects in Small Samples. *American Journal of Epidemiology*. 2011;173(12):1404-13.
22. Joffe MM. Exhaustion, automation, theory, and confounding. *Epidemiology*. 2009;20(4):523-4.
23. Sorensen HT, Lash TL, Rothman K. Beyond Randomized Controlled Trials: A Critical Comparison of Trials with Nonrandomized Studies. *Hepatology*. 2006;44:1075-82.
24. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 1999;319(7205):312-5.
25. Stampfer MJ. ITT for observational data: worst of both worlds? *Epidemiology*. 2008;19(6):783-4; discussion 9-93.
26. Danaei G, Tavakkoli M, Hernán MA. Bias in Observational Studies of Prevalent Users: Lessons for Comparative Effectiveness Research From a Meta-Analysis of Statins. *American Journal of Epidemiology*. 2012.
27. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *Journal of hypertension*. 2008;26(8):1602-11.
28. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72.
29. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008;371(9628):1927-35.
30. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(5):291-303.
31. Glossary. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. 5th ed: John Wiley & Sons, Ltd.; 2012. p. 921-30.

32. García Rodríguez LA, Pérez Gutthán S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:419-25.
33. Sturmer T, Glynn RJ, Rothman KJ, Avorn J, Schneeweiss S. Adjustments for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic database studies using external information. *Med Care*. 2007;45(10 Supl 2):S158-65.
34. Chen Y, Briesacher BA. Use of instrumental variable in prescription drug research with observational data: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(6):687-700.
35. Rassen JA, Brookhart MA, Glynn RJ, Mittleman MA, Schneeweiss S. Instrumental variables II: instrumental variable application-in 25 variations, the physician prescribing preference generally was strong and reduced covariate imbalance. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(12):1233-41.
36. Ward A, Johnson PJ. Addressing Confounding Errors When Using Non-Experimental, Observational Data to Make Causal Claims. *Synthese*. 2008;163(3):419-32.
37. Klungel OH, Martens EP, Psaty BM, Grobbee DE, Sullivan SD, Stricker BH, et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1223-31.
38. McMahon AD. Approaches to combat with confounding by indication in observational studies of intended drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12(7):551-8.
39. Martens EP, Pestman WR, de Boer A, Belitser SV, Klungel OH. Instrumental variables: application and limitations. *Epidemiology*. 2006;17(3):260-7.
40. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart MA, Kaci L, Wang PS. Assessing residual confounding of the association between antipsychotic medications and risk of death using survey data. *CNS Drugs*. 2009;23(2):171-80.
41. Groenwold RH, Hoes AW, Nichol KL, Hak E. Quantifying the potential role of unmeasured confounders: the example of influenza vaccination. *Int J Epidemiol*. 2008;37(6):1422-9.
42. Greenland S, Morgenstern H. Confounding in health research. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:189-212.

43. Szklo M, Nieto FJ. Stratification and Adjustment: Multivariate Analysis in Epidemiology. *Epidemiology: beyond the basics*. 2nd ed: Jones and Bartlett Publishers, LLC; 2007. p. 227-96.
44. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989;79(3):340-9.
45. Szklo M, Nieto FJ. Basic Study Design in Analytical Epidemiology. *Epidemiology: beyond the basics*. 2nd ed: Jones and Bartlett Publishers, LLC; 2007. p. 3-43.
46. Seeger JD, Kurth T, Walker AM. Use of propensity score technique to account for exposure-related covariates: an example and lesson. *Medical care*. 2007;45(10 Supl 2):S143-8.
47. Bland JM, Altman DG. Matching. *BMJ*. 1994;309(6962):1128.
48. Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, et al. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(6):749-54.
49. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(12):1503-10.
50. Brookhart MA, Stürmer T, Glynn RJ, Rassen J, Schneeweiss S. Confounding Control in Healthcare Database Research: Challenges and Potential Approaches. *Medical Care*. 2010;48(6):S114-S20 10.1097/MLR.0b013e3181d8e3e3.
51. Margolis KL, Lihong Q, Brzyski R, Bonds DE, Howard BV, Kempainen S, et al. Validity of diabetes self-reports in the Women's Health Initiative: comparison with medication inventories and fasting glucose measurements. *Clinical trials*. 2008;5(3):240-7.
52. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling Confounding When Studying Large Pharmacoepidemiologic Database: A Case Study of Two-Stage Sampling Design. *Epidemiology*. 1998;9(3):309-15.
53. Schaubel D, Hanley J, Collet JP, Boivin JF, Sharpe C, Morrison HI, et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am J Epidemiol*. 1997;146(5):450-8.
54. Wacholder S, Carroll RJ, Peck D, Gail MH. The partial questionnaire design for case-control studies. *Stat Med*. 1994;13(5-7):623-34.

55. Walker AM. Anamorphic analysis: sampling and estimation for covariate effects when both exposure and disease are known. *Biometrics*. 1982;38(4):1025-32.
56. Zhao LP, Lipsitz S. Designs and analysis of two-stage studies. *Stat Med*. 1992;11(6):769-82.
57. Schill W, Jockel KH. The analysis of case-control studies under validation subsampling. *European journal of clinical nutrition*. 1993;47 Suppl 2:S34-41.
58. Arah OA, Chiba Y, Greenland S. Bias formulas for external adjustment and sensitivity analysis of unmeasured confounders. *Ann Epidemiol*. 2008;18(8):637-46.
59. Greenland S. Sensitivity analysis, Monte Carlo risk analysis, and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Anal*. 2001;21(4):579-83.
60. Schneeweiss S, Glynn RJ, Tsai EH, Avorn J, Solomon DH. Adjusting for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic claims data using external information: the example of COX2 inhibitors and myocardial infarction. *Epidemiology*. 2005;16(1):17-24.
61. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Soranna D, Heiman F, et al. External adjustment for unmeasured confounders improved drug–outcome association estimates based on health care utilization data. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2012;65(11):1190-9.
62. Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis of biases. *Int J Epidemiol*. 1996;25(6):1107-16.
63. Rosebaum PR, Rubin DB. Assessing Sensitivity to an Unobserved Binary Covariate in an Observational Study with Binary Outcome. *J R Statist Soc*. 1983;45(2):212-8.
64. Greenland S. The impact of prior distributions for uncontrolled confounding and response bias: a case study of the relation of wire codes and magnetic fields to childhood leukemia. *Journal of the American Statistical Association*. 2003;98:47-54.
65. Cabral MD, Luiz RR. Sensitivity analysis for unmeasured confounders using an electronic spreadsheet. *Rev Saude Publica*. 2007;41(3):446-52.
66. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *International Journal of Epidemiology*. 2000;29:722-9.
67. Newhouse JP, McClellan M. Econometrics in outcomes research: the use of instrumental variables. *Annu Rev Public Health*. 1998;19:17-34.

68. Park TR, Brooks JM, Chrischilles EA, Bergus G. Estimating the effect of treatment rate changes when treatment benefits are heterogeneous: antibiotics and otitis media. *Value Health*. 2008;11(2):304-14.
69. Salkever DS, Slade EP, Karakus M, Palmer L, Russo PA. Estimation of antipsychotic effects on hospitalization risk in a naturalistic study with selection on unobservables. *The Journal of nervous and mental disease*. 2004;192(2):119-28.
70. Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, Schneeweiss S. Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable. *Epidemiology*. 2006;17(3):268-75.
71. Schneeweiss S, Solomon DH, Wang PS, Rassen J, Brookhart MA. Simultaneous assessment of short-term gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an instrumental variable analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3390-8.
72. Cain LE, Cole SR, Greenland S, Brown TT, Chmiel JS, Kingsley L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on incident AIDS using calendar period as an instrumental variable. *Am J Epidemiol*. 2009;169(9):1124-32.
73. Tadrous M, Gagne JJ, Stürmer T, Cadarette SM. Disease risk score as a confounder summary method: systematic review and recommendations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22(2):122-9.
74. Miettinen O. Stratification by Multivariate Confounder Score. *Am J Epidemiol*. 1976;104:609-20.
75. Pike MC, Anderson J, Day N. Some insights into Miettinen's multivariate confounder score approach to case-control study analysis. *Epidemiology and community health*. 1979;33(1):104-6.
76. Cook EF, Goldman L. Performance of tests of significance based on stratification by a multivariate confounder score or by a propensity score. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(4):317-24.
77. Glynn RJ, Gagne JJ, Schneeweiss S. Role of disease risk scores in comparative effectiveness research with emerging therapies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:138-47.
78. Walker AM. Confounding by indication. *Epidemiology*. 1996;7(4):335-6.

79. Suissa S. The Transnational study of oral contraceptive cardiovascular safety: history and science. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62(6):588-93.
80. Glynn RJ, Schneeweiss S, Sturmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):253-9.
81. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *American journal of epidemiology*. 2003;158(9):915-20.
82. Schneeweiss S, Patrick AR, Sturmer T, Brookhart MA, Avorn J, Maclure M, et al. Increasing levels of restriction in pharmacoepidemiologic database studies of elderly and comparison with randomized trial results. *Medical care*. 2007;45(10 Supl 2):S131-42.
83. Woolridge JM. *Econometric analysis of cross section and panel data*. Cambridge: MIT Press; 2001.
84. Greenland S, Robins JM. Confounding and misclassification. *Am J Epidemiol*. 1985;122(3):495-506.
85. Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol*. 1980;112(4):564-9.
86. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2009;29(6):661-77.
87. Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(5):1128-35.
88. Huang I, Frangakis C, Dominici F, Diette GB, Wu AW. Application of a Propensity Score Approach for Risk Adjustment in Profiling Multiple Physician Groups on Asthma Care. *Health Serv Res*. 2006;40(1):253-78.
89. Imbens GW. The role of the propensity score in estimating dose-response functions. *Biometrika*. 2000;87(3):706-10.
90. Posner MA. *Extending Propensity Scores: Polychotomous Outcomes, Sample Selection, and Incorrect Model Specification*. 2004.
91. Sparapani R, Laud P. *Multiple Treatments and Propensity Scores*. 2005.

92. Heinze G, Juni P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. *European heart journal*. 2011;32(14):1704-8.
93. Judkins DR, Morganstein D, Zador P, Piesse A, Barrett B, Mukhopadhyay P. Variable selection and raking in propensity scoring. *Statistics in medicine*. 2007;26(5):1022-33.
94. Patrick AR, Schneeweiss S, Brookhart MA, Glynn RJ, Rothman KJ, Avorn J, et al. The implications of propensity score variable selection strategies in pharmacoepidemiology: an empirical illustration. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(6):551-9.
95. Weitzen S, Lapane KL, Toledano AY, Hume AL, Mor V. Principles for modeling propensity scores in medical research: a systematic literature review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;13(12):841-53.
96. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(5):437-47.
97. Weitzen S, Lapane KL, Toledano AY, Hume AL, Mor V. Weaknesses of goodness-of-fit tests for evaluating propensity score models: the case of the omitted confounder. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(4):227-38.
98. Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM. A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Statistics in medicine*. 2007;26(4):734-53.
99. Robins JM, Mark SD, Newey WK. Estimating exposure effects by modelling the expectation of exposure conditional on confounders. *Biometrics*. 1992;48(2):479-95.
100. Greenland S. Quantifying biases in causal models: classical confounding vs collider-stratification bias. *Epidemiology*. 2003;14(3):300-6.
101. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med*. 2007;26(1):20-36.
102. Myers JA, Rassen JA, Gagne JJ, Huybrechts KF, Schneeweiss S, Rothman KJ, et al. Effects of adjusting for instrumental variables on bias and precision of effect estimates. *Am J Epidemiol*. 2011;174(11):1213-22.

103. Perkins SM, Tu W, Underhill MG, Zhou XH, Murray MD. The use of propensity scores in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000;9(2):93-101.
104. Stürmer T, Wyss R, Glynn RJ, Brookhart MA. Propensity scores for confounder adjustment when assessing the effects of medical interventions using nonexperimental study designs. *Journal of Internal Medicine.* 2014:n/a-n/a.
105. Sturmer T, Wyss R, Glynn RJ, Brookhart MA. Propensity scores for confounder adjustment when assessing the effects of medical interventions using nonexperimental study designs. *J Intern Med.* 2014;275(6):570-80.
106. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, Strom BL. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *American journal of epidemiology.* 2003;158(3):280-7.
107. Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Statistics in medicine.* 2006;25(12):2084-106.
108. Austin PC. A Tutorial and Case Study in Propensity Score Analysis: An Application to Estimating the Effect of In-Hospital Smoking Cessation Counseling on Mortality. *Multivariate Behavioral Research.* 2011;46(1):119-51.
109. Rubin DB, Thomas N. Matching Using Estimated Propensity Scores: Relating Theory to Practice. *Biometrics.* 1996;52(1):249-64.
110. Joffe MM, Rosenbaum PR. Invited commentary: propensity scores. *American journal of epidemiology.* 1999;150(4):327-33.
111. Brooks JM, Ohsfeldt RL. Squeezing the Balloon: Propensity Scores and Unmeasured Covariate Balance. *Health Services Research.* 2012:1-21.
112. Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period - application to control of the health worker survivor effect. *Mathematical modelling.* 1986;7:1393-512.
113. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11(5):550-60.

114. Joffe MM, Ten Have TR, Feldman HI, Kimmel SE. Model Selection, Confounder Control, and Marginal Structural Models: Review and New Applications. *The American Statistician*. 2004;58(4):272-9.
115. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(4):323-37.
116. Important Notes for Version 244 and Later - Please Read [2014-08-05]. Available from: .
117. Rassen JA, Wang S, Seeger JD, Schneeweiss S. Use of Confounders' Time Patterns to Improve Bias Adjustment with High-Dimensional Propensity Scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(Suppl. 3):1-481.
118. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing β -agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *European Respiratory Journal*. 1994;7(9):1602-9.
119. Bross ID. Spurious effects from an extraneous variable. *Journal of chronic diseases*. 1966;19(6):637-47.
120. Sturmer T, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Treatment effects in the presence of unmeasured confounding: dealing with observations in the tails of the propensity score distribution--a simulation study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(7):843-54.
121. *Pharmacoepidemiology Toolbox* Boston, MA: Brigham and Women's Hospital; 2011 [2014-08-04]. Available from: .
122. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103(3):357-62.
123. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2195-207.
124. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(20):1301-7.

125. Sampson UK, Linton MF, Fazio S. Are statins diabetogenic? *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(4):342-7.
126. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
127. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, White CM. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1359-62.
128. Sattar N, M.-J. T. Statins are diabetogenic - Myth or reality? *Artherosclerosis Supplements.* 2012;13:1-10.
129. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9364):1149-58.
130. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New England Journal of Medicine.* 1998;339(19):1349-57.
131. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes care.* 2003;26(10):2713-21.
132. Jick SS, Bradbury BD. Statins and newly diagnosed diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(3):303-9.
133. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *The New England journal of medicine.* 2007;357(22):2248-61.
134. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet.* 2002;360(9326):7-22.

135. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1924-9.
136. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1400-2.
137. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein or Dyslipidemia: Results From the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and Meta-Analysis of Women From Primary Prevention Trials. *Circulation*. 2010;121(9):1069-77.
138. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64.
139. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
140. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(23):2998-3007.
141. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;279(20):1615-22.
142. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9542):1155-63.
143. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.

144. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9.
145. Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J*. 2000;1(12):810-20.
146. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *Qjm*. 2011;104(2):109-24.
147. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation*. 1995;91(10):2528-40.
148. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. *Am J Cardiol*. 1993;72(14):1031-7.
149. Yokoi H, Nobuyoshi M, Mitsudo K, Kawaguchi A, Yamamoto A, Investigators AS. Three-year follow-up results of angiographic intervention trial using an HMG-CoA reductase inhibitor to evaluate retardation of obstructive multiple atheroma (ATHEROMA) study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005;69(8):875-83.
150. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1535-45.
151. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(14):1425-35.
152. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial

infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(19):2437-45.

153. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-59.

154. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(11):1307-16.

155. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.

156. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in C, Homocysteine Collaborative G, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9753):1658-69.

157. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.

158. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Archives of internal medicine*. 2012;172(2):144-52.

159. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials*. 1998;19(1):61-109.

160. Preiss D, Sattar N. Pharmacotherapy: Statins and new-onset diabetes—the important questions. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(4):190-2.

161. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. 2012 [07-09-2014]. Available from: .

162. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn R. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012(380):565-71.

163. Wang K-L, Liu C-J, Chao T-F, Huang C-M, Wu C-H, Chen S-J, et al. Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012.
164. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):1118-24.
165. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(8):1123-30.
166. Ko DT, Wijeyundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:315-22.
167. Hux JE, Ivis F, Flintoft V, Bica A. Diabetes in Ontario: determination of prevalence and incidence using a validated administrative data algorithm. *Diabetes Care*. 2002;25(3):512-6.
168. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013;346(may23 4):f2610-f.
169. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348(may29 6):g3244-g.
170. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of atorvastatin and pravastatin on glucose tolerance in diabetic rats mildly induced by streptozotocin. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2003;26(12):1681-4.
171. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2006;13(3):123-9.
172. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS letters*. 2001;507(3):357-61.
173. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, Motomura K, Kato T, Takahashi A, et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2006;13(6):329-35.

174. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006;49(8):1881-92.
175. Navarese EP, Szczesniak A, Kolodziejczak M, Gorny B, Kubica J, Suryapranata H. Statins and Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: is there a Rationale for Individualized Statin Therapy? *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2013;14(2):79-87.
176. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15(7):815-9.
177. Belalcazar LM, Raghavan VA, Ballantyne CM. Statin-induced diabetes: will it change clinical practice? *Diabetes Care*. 2009;32(10):1941-3.
178. Kumana CR, Tse HF, Lau CP. Letter: viewing JUPITOR with a clear perspective. *Evid Based Med*. 2009;14(3):70.
179. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Lipid-lowering agents and new onset diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(12):1965-70.
180. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet*. 2010;375(9716):700-1.
181. Eisenberg T, Wells MT. Statins and risk of incident diabetes. *Lancet*. 2010;375(9732):2140; author reply 1-2.
182. Rizzo M, Spinass GA, Rini GB, Berneis K. Is diabetes the cost to pay for a greater cardiovascular prevention? *Int J Cardiol*. 2010;144(2):309-10.
183. Byrne CD, Wild SH. Increased risk of glucose intolerance and type 2 diabetes with statins. *BMJ*. 2011;343(aug08 1):d5004-d.
184. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJ, Westendorp RG, Trompet S. The controversies of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):875-81.
185. Sadhu JS, Rich MW. Efficacy and Safety of Statins in Older Adults. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2012;6:372-9.
186. Watts GF, Ooi EM. Balancing the cardiometabolic benefits and risks of statins. *Lancet*. 2012;380:541.

187. van Gaalen RD, Abrahamowicz M, Buckeridge DL. The impact of exposure model misspecification on signal detection in prospective pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014.
188. Abrahamowicz M, Bartlett G, Tamblyn R, du Berger R. Modeling cumulative dose and exposure duration provided insights regarding the associations between benzodiazepines and injuries. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2006;59(4):393-403.
189. Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Statistics in medicine.* 2012;31(11-12):1014-30.
190. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7404):1423.
191. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005;95 Suppl 1:S144-50.
192. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *The New England journal of medicine.* 2000;342(25):1878-86.
193. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *The New England journal of medicine.* 2000;342(25):1887-92.
194. Hernan MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology.* 2008;19(6):766-79.
195. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340(c869).
196. Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1998;279(18):1458-62.

197. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(4):455-61.
198. Dorais M, Chirovsky D, Ambegaonkar B, Sazonov V, Davies G, Grant S, et al. Utilization patterns of extended-release niacin in Canada: analysis of an administrative claims database. *The Canadian journal of cardiology*. 2010;26(7):e229-35.
199. Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH, Wright JM, Glynn RJ, Sutherland J, et al. Statin Adherence and Risk of Accidents: A Cautionary Tale. *Circulation*. 2009;119(15):2051-7.
200. Nguyen PV, Biron P. Extrapolated NNTs and NNHs may be inaccurate and misleading. *BMJ*. 2014;349:g4980.
201. Dormuth CR. The Effect of High Potency Statins on the Risk of Incident Diabetes in Post-Myocardial Infarction Patients - Analytical protocol v.2.0. 2012.
202. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346.
203. Morin B, Veilleux S. Devis de la demande 20110298A - Impact de l'exposition aux statines sur le risque d'insuffisance rénale aiguë. 2011.
204. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Current controlled trials in cardiovascular medicine*. 2001;2(5):205-7.
205. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC medical research methodology*. 2005;5(1):5.
206. Simpson WG. Statins and risk of incident diabetes. *Lancet*. 2010;375(9732):2140; author reply 1-2.
207. World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index [July 23rd 2014]. Available from: .
208. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *Journal of clinical epidemiology*. 1992;45(6):613-9.

209. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical care*. 2005;43(11):1130-9.
210. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *American journal of epidemiology*. 2002;156(9):813-23.
211. Quantin C, Abrahamowicz M, Moreau T, Bartlett G, MacKenzie T, Tazi MA, et al. Variation over time of the effects of prognostic factors in a population-based study of colon cancer: comparison of statistical models. *American journal of epidemiology*. 1999;150(11):1188-200.
212. Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Rakel A, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta diabetologica*. 2014.
213. Perreault S. Persistence with Treatment in Newly Treated Middle-Aged Patients with Essential Hypertension. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(9):1401-8.
214. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in medicine*. 2009;28(25):3083-107.
215. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. 2005;330(7497):960-2.
216. Rassen JA, Schneeweiss S. Using high-dimensional propensity scores to automate confounding control in a distributed medical product safety surveillance system. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21 Suppl 1:41-9.
217. Craghead RM, Wartski DM. An evaluative study of unclaimed prescriptions. *Hosp Pharm*. 1991;26(7):616-7, 32.
218. Skegg DC. Evaluating the safety of medicines, with particular reference to contraception. *Statistics in medicine*. 2001;20(23):3557-69.

