

Université de Montréal

**Étude de l'impact de la prise de médicaments
dans le traitement de l'arthrite juvénile sur les
événements néfastes à l'accouchement chez la
mère et son bébé**

par

Justine Zehr

Département de mathématiques et de statistique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en statistique

1^{er} septembre 2016

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Étude de l'impact de la prise de médicaments dans le traitement de l'arthrite juvénile sur les événements néfastes à l'accouchement chez la mère et son bébé

présenté par

Justine Zehr

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pierre Duchesne

(président-rapporteur)

Christian Léger

(directeur de recherche)

Marie-Pierre Sylvestre

(codirecteur)

David Haziza

(membre du jury)

Mémoire accepté le

1 Septembre 2016

SOMMAIRE

La plupart des femmes ayant été atteintes d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) continuent de souffrir d'arthrite à l'âge adulte. Certains des médicaments utilisés dans le traitement de l'arthrite tels que les corticostéroïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés durant la grossesse. Le but de ce mémoire est d'estimer l'impact de la prise de ces médicaments sur les événements néfastes à l'accouchement chez ces femmes et leur bébé.

Des données administratives sur les prescriptions de médicaments et les hospitalisations d'une cohorte de 1756 femmes ayant souffert d'AJI sont utilisées. Elles ont permis de reconstruire l'historique de consommation de médicaments contre l'arthrite chez les femmes durant la grossesse et l'année précédente. Pour ce faire, deux sous-cohortes de femmes ayant souffert d'AJI ont été formées : une pour la période grossesse et une autre pour la grossesse et l'année précédant celle-ci.

Les événements d'intérêt étaient : malformations congénitales, complications néonatales, complications maternelles et petit poids pour l'âge gestationnel. Les proportions de cas présentant l'un de ces événements variaient entre 11,52% et 37,08%. Les médicaments ont été modélisés en terme d'utilisation ou de durée totale de consommation durant la période d'étude.

Pour chaque événement, des modèles logistiques ont été estimés pour mesurer l'association entre la prise de médicaments et l'événement, en ajustant pour des variables de confusion potentielles : hypertension avant la grossesse, âge à l'accouchement et obtention du diplôme de secondaire.

La consommation de corticostéroïdes semble augmenter statistiquement significativement le risque de présenter des malformations congénitales mais n'avoir aucun impact sur les autres événements. Aucun lien statistiquement significatif n'a été observé entre la consommation de AINS et les événements d'intérêt.

Mots clés : Pharmaco-épidémiologie, Données administratives, Grossesse, Arthrite juvénile idiopathique, Corticostéroïdes, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Régression logistique.

SUMMARY

Most women diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA) continue to suffer from arthritis in adulthood. Some of the drugs used to treat arthritis such as corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are not recommended during pregnancy. The objective of this thesis is to estimate the impact of these drugs on adverse birth outcomes in women previously diagnosed with JIA and their baby.

Administrative data on drug prescriptions and hospitalizations in a cohort of 1756 women with a history of JIA were used to determine individual histories of drug use for the treatment of arthritis during pregnancy and during the year leading to the pregnancy. Two sub-cohorts of women who suffered from JIA were created : one corresponding to the pregnancy and the other to the pregnancy and the year leading to the pregnancy.

The events of interest were : congenital anomalies, neonatal adverse outcomes, maternal adverse outcomes and small for gestational age babies. Proportions of the events ranged between 11,52% and 37,08%. Drugs were modelled in terms of use or duration of use during each of the study periods.

Logistic regression models were fitted to measure the association between drugs and each of the events, adjusting for the following potential confounding variables : hypertension before pregnancy, maternal age and graduating from high school.

The consumption of corticosteroids was associated with a statistically significant increased risk of congenital anomalies but had no impact on the other adverse events. No statistically significant associations were observed between consumption of NSAIDs and the adverse events of interest.

Keywords : Pharmacoepidemiology, Administrative data, Pregnancy, Juvenile idiopathic arthritis, Corticosteroids, Non-steroidal anti-inflammatory drug, Logistic regression.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	v
Summary	vii
Liste des figures	xiii
Liste des tableaux	xvii
Liste des abréviations et notations	xxi
Remerciements	1
Introduction	3
Chapitre 1. Étude cas-témoin	9
1.1. Qu'est ce que l'arthrite juvénile idiopathique?	9
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	9
Les anti-arthritiques rhumatoïdes modificateurs de la maladie	10
Les corticostéroïdes	10
1.2. Étude cas-témoins	11
1.2.1. Objectifs	11
1.2.2. Composition de l'échantillon	11
1.2.3. Données	11
1.2.3.1. Source des données	11
1.2.3.2. Données hospitalières	12
1.2.4. Résultats	13
Chapitre 2. Étude pharmaco-épidémiologique	15
2.1. Objectifs	15
2.2. Jeux de données	16
2.2.1. Données sur les périodes d'admissibilité sur la RAMQ	16
2.2.2. Données pharmaceutiques	17

2.3.	Sélection des médicaments	17
2.4.	Échantillon	18
Chapitre 3.	Méthodologie	21
3.1.	Statistiques descriptives	21
3.1.1.	Variables sociodémographiques et cliniques.....	21
3.1.2.	Variables liées aux médicaments	22
3.2.	Modélisation.....	26
3.2.1.	Biais de confusion et ajustement	27
3.2.2.	Vérification de la linéarité.....	28
3.2.3.	Modèles de régression logistique avec comme variables explicatives les variables indicatrices de prise de médicaments	32
3.2.4.	Modèles de régression logistique avec comme variables explicatives les durées totales de prise de médicaments	35
	Modèle d'interaction des durées	35
	Modèles mixtes durée-indicatrice	36
Chapitre 4.	Analyses descriptives.....	39
4.1.	Variables sociodémographiques et cliniques.....	39
4.2.	Variables d'intérêt	44
4.3.	Variables explicatives liées à la prise de médicaments.....	47
4.3.1.	Indicatrices	47
4.3.2.	Durées totales	50
4.4.	Sélection des variables de confusion	54
4.5.	Limites de l'étude.....	57
Chapitre 5.	Résultats de modélisation.....	61
5.1.	Vérification de la linéarité.....	61
	Cohorte grossesse	61
	Cohorte grossesse-1	63
5.2.	Modèles de régression logistique.....	64
5.2.1.	Cohorte grossesse	65

5.2.1.1.	Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives	65
5.2.1.2.	Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives	67
	Modèle incluant les durées totales des deux familles de médicaments	67
	Modèles mixtes durée-indicatrice	69
5.2.2.	Cohorte grossesse-1	72
5.2.2.1.	Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives	73
5.2.2.2.	Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives	74
	Modèle incluant les durées totales des deux familles de médicaments	74
	Modèles mixtes durée-indicatrice	75
5.2.3.	Analyse de sensibilité.....	78
Chapitre 6.	Interprétation et discussion	81
6.1.	Malformation congénitale.....	82
6.2.	Complications néonatales.....	87
6.3.	Complications maternelles.....	90
6.4.	Petit poids pour l'âge gestationnel.....	94
Conclusion	99
Bibliographie	103
Annexe A.	Graphiques de la prise de médicaments de chaque participante	A-i
Annexe B.	Modèles avec le terme d'interaction	B-i
B.1.	La cohorte grossesse.....	B-i
B.1.1.	Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives.....	B-i
B.1.2.	Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives.....	B-iv

B.1.2.1.	Modèle d'interaction des durées	B-iv
B.1.2.2.	Modèles mixtes durée-indicatrice	B-vii
B.2.	La cohorte grossesse-1	B-xiii
B.2.1.	Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives	B-xiii
B.2.2.	Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives	B-xvi
B.2.2.1.	Modèle d'interaction des durées	B-xvi
B.2.2.2.	Modèles mixtes durée-indicatrice	B-xix

LISTE DES FIGURES

2.1	Taille des échantillons à chaque étape de sélection.....	20
3.1	Chevauchement de deux prescriptions.....	24
3.2	Durée totale de consommation dans le cas où les prescriptions sont pour le même médicament ou le médicament et son générique.....	25
3.3	Durée totale de consommation dans le cas où les prescriptions sont pour deux médicaments différents.....	25
3.4	Nuage de points de Y sur X	30
3.5	Les observations réparties en 10 intervalles.....	30
3.6	Graphique des proportions de succès par intervalle.....	31
3.7	Ajustement des moyennes regroupées avec la fonction linéaire.....	31
5.1	Vérification de la linéarité entre l'âge à l'accouchement et les différents événements d'intérêt dans la cohorte grossesse.....	62
5.2	Vérification de la linéarité entre l'âge à l'accouchement et les différents événements d'intérêt dans la cohorte grossesse-1.....	63
5.3	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	66
5.4	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	68
5.5	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt.....	70
5.6	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt.....	72

5.7	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrice de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	73
5.8	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	75
5.9	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt.....	76
5.10	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt.....	78
B.1	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	B-ii
B.2	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	B-v
B.3	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt.....	B-viii
B.4	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt.....	B-xi
B.5	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	B-xiv
B.6	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt.....	B-xvii
B.7	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt.....	B-xx

B.8	Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt	B-xxiii
-----	--	---------

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Répartition des différents médicaments selon les familles auxquelles ils appartiennent	18
4.1	Statistiques descriptives des variables sociodémographiques et cliniques continues	40
4.2	Statistiques descriptives des variables sociodémographiques et cliniques discrètes	41
4.3	Proportion de femmes ayant accouché avant/après 2005	42
4.4	Statistiques descriptives de la variable <i>A un diplôme de secondaire</i>	43
4.5	Statistiques descriptives des variables d'intérêt	45
4.6	Nombre minimum d'événements nécessaire en fonction du nombre de variables explicatives par modèle	46
4.7	Tableaux croisés des variables indicatrices avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse	48
4.8	Tableaux croisés des variables indicatrices avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse-1	49
4.9	Statistiques descriptives des durées totales (en jours) de consommation de corticostéroïdes et de AINS parmi celles qui en ont pris	54
4.10	Tableaux croisés des variables de confusion avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse	55
4.11	Tableaux croisés des variables de confusion avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse-1	56
4.12	Répartition des femmes ayant fait de l'hypertension avant leur grossesse selon qu'elles aient eu des complications maternelles ou non	57
6.1	Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Malformation congénitale</i>	83

6.2	Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Malformation congénitale</i>	85
6.3	Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Complications néonatales</i>	88
6.4	Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Complications néonatales</i>	89
6.5	Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Complications maternelles</i> 91	
6.6	Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Complications maternelles</i>	93
6.7	Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Petit poids pour l'âge gestationnel</i>	95
6.8	Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante <i>Petit poids pour l'âge gestationnel</i>	97
B.1	Résultats des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt	B-iii
B.2	Résultats des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt	B-vi
B.3	Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt	B-ix
B.4	Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt	B-xii
B.5	Résultats des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt	B-xv
B.6	Résultats des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt	B-xviii

- B.7 Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt B-xxi
- B.8 Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt..... B-xxiv

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET NOTATIONS

- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJI : Arthrite juvénile idiopathique
ARMM : Anti-arthritiques rhumatoïdes modificateurs de la maladie
DIN : Drug Identification Number
IC : Intervalle de confiance
ISQ : Institut de la statistique du Québec
MED-ÉCHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
PPAG : Petit poids pour l'âge gestationnel
RAMQ : Régie d'assurance maladie du Québec
RC : Rapport de cotes
RR : Risque relatif

REMERCIEMENTS

Le chemin a été long entre le début de la rédaction et le point final du mémoire, et sans le soutien et l'aide de certaines personnes, je ne suis pas sûre que j'y serais arrivée. Pour cette raison je tiens tout spécialement à les remercier.

Je voudrais commencer par remercier ma famille et plus particulièrement mon père. Ils m'ont soutenue tout au long de la rédaction, ils m'ont remotivée quand je voulais baisser les bras, ils m'ont encouragée quand j'avançais, ils ont ressenti avec moi l'excitation de la dernière ligne droite... En bref, ils ont partagé mes joies et mes larmes pendant ce parcours pas toujours facile.

Je souhaiterais également remercier mes amis. Mes amis de l'université d'un côté, ceux qui sont passés par là où je passe, qui ont su trouver les mots pour me rassurer quand je doutais de moi, qui ont partagé leurs expériences pour m'en faire profiter et surtout qui me comprenaient car eux aussi savaient par quoi je passais. Mes amis de l'extérieur d'un autre côté, ceux qui se demandent comment j'ai bien pu me lancer là dedans. Malgré ça ils sont toujours restés derrière moi, ils ont été une oreille attentive quand j'en avais besoin mais ils m'ont aussi permis de prendre de la distance et de me changer les idées quand c'était nécessaire.

Les dernières personnes et pas des moindres que je souhaiterais tout spécialement remercier sont mes co-directeurs, Marie-Pierre et Christian, qui m'ont suivi tout au long de ce mémoire. Ils pensaient s'embarquer pour un an de supervision mais finalement l'aventure a duré près de deux ans. Deux années pendant lesquelles ils ont été (très) patients et ont gardé confiance en moi et en ce projet. Ils ont su trouver les mots pour me faire avancer, pour me remettre sur le bon chemin quand je m'en éloignais et finalement pour me permettre de finir ce mémoire.

INTRODUCTION

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est une forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant au moins une articulation et qui touche les enfants de tous âges, du nourrisson à l'adolescent (jusqu'à 16 ans) [1]. La maladie est un peu plus répandue chez les filles que chez les garçons et, dans plus de la moitié des cas, les femmes ayant souffert d'AJI souffriront d'arthrite à l'âge adulte [5]. Une première étude rétrospective cas-témoins conduite par Debbie Feldman, professeure à l'École de réadaptation de l'Université de Montréal, a été menée avec comme objectif principal de déterminer si les femmes ayant eu l'AJI présentaient plus de complications obstétriques et néonatales que la population générale des femmes enceintes. Cependant, cette étude ne permet pas de distinguer les effets possibles de la maladie de ceux de la médication prise par plusieurs femmes ayant souffert d'AJI. En effet, différents types de médicaments sont proposés aux personnes atteintes d'AJI afin d'atténuer les symptômes liés à la maladie : les corticostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-arthritiques rhumatoïdes modificateurs de la maladie (ARMMs). Ces médicaments sont généralement pris tout au long de la vie, souvent de façon intermittente, et en particulier, certaines femmes continuent d'en consommer alors qu'elles tentent de concevoir un bébé ou sont enceintes. Dû au fait que peu d'études ont été menées concernant les effets de ces médicaments pendant la grossesse, l'objectif de ce mémoire est de voir l'impact de la prise de ces médicaments sur les événements néfastes à l'accouchement chez la mère et son bébé tels que les malformations congénitales.

Outre la consommation de médicaments, d'autres paramètres peuvent entrer en jeu dans la survenue de ces événements néfastes. Des paramètres socio-démographiques tels que l'âge de la mère à l'accouchement [22] [11] ou bien son statut social [27], mais aussi son historique médical avant la grossesse, par exemple faisait-elle de l'hypertension ou avait-elle du diabète avant de tomber enceinte. Ces paramètres jouent le rôle de variables de confusion du fait qu'elles peuvent avoir un effet d'une part sur les événements à l'accouchement et d'autre part sur la

consommation de médicaments, notamment les variables médicales. Ces variables sont donc à prendre en considération dans les analyses pour éviter que l'effet de la variable de confusion sur l'événement d'intérêt ne soit faussement attribué au médicament simplement en raison de sa corrélation avec la variable de confusion et donc éviter un biais de confusion dans les résultats.

Afin de répondre à la question de recherche, nous nous sommes basés sur la cohorte formée des femmes atteintes d'AJI (cas) de l'étude rétrospective cas-témoin mentionnée précédemment. Cette cohorte est composée de 1756 femmes résidant au Québec, ayant eu un premier accouchement entre le 1er janvier 1983 et le 31 décembre 2010 et ayant eu un diagnostic d'AJI avant l'âge de 16 ans. Il a fallu ensuite recueillir les informations liées aux complications obstétriques et néonatales rencontrées à l'accouchement, les prescriptions de médicaments ainsi que les informations socio-démographiques et cliniques de ces femmes. Ces données nécessaires à l'étude ont pu être rassemblées grâce aux différentes banques de données de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ) et celles de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ). Provenant de différentes sources, les informations de chaque femme étaient réparties dans différentes bases de données et sous différentes formes. Il a donc été nécessaire en premier lieu de trier ces données en ne conservant que celles utiles pour l'étude et de constituer, à partir d'un numéro unique identifiant les femmes et permettant de relier les jeux de données, une seule base de données regroupant toutes les informations recueillies.

Une contrainte s'est cependant imposée à nous concernant la consommation de médicaments et l'historique de chaque femme. En effet, pour les personnes couvertes par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ, il est possible d'avoir accès à toutes leurs prescriptions. Mais comme plusieurs personnes ont une assurance médicaments privée, il n'est possible d'avoir accès à l'ensemble des prescriptions pendant une période donnée que pour celles qui sont couvertes uniquement par la RAMQ pour toute cette période. Ainsi, comme nous voulions l'historique complet de la consommation de médicaments des femmes étudiées, nous avons dû nous limiter à deux périodes d'intérêt pendant lesquelles les femmes seraient exclusivement suivies par l'assurance médicaments de la RAMQ : la grossesse d'une part et la grossesse et l'année précédente d'autre part. Le choix de considérer d'abord la grossesse a découlé naturellement des objectifs de l'étude. Ensuite, l'idée a été d'avoir une plus longue période de suivi au cas où la prise d'un médicament, même arrêtée avant la grossesse, pourrait avoir un impact sur les événements à l'accouchement. Cependant, plus la période aurait été longue, moins de femmes auraient été uniquement sur l'assurance médicaments de la RAMQ pendant cette période. Le choix de la grossesse et l'année précédente

comme seconde période d'intérêt a donc permis d'étendre la période de suivi tout en conservant un nombre raisonnable de femmes dans l'échantillon. Deux cohortes ont été sélectionnées, une pour chaque période d'intérêt : la cohorte grossesse et la cohorte grossesse-1 composées respectivement de 356 et 243 femmes.

Comme mentionné précédemment, différentes variables de confusion sont à prendre en considération pour limiter le biais de confusion, notamment le statut social des femmes de l'échantillon. Parmi les variables socio-démographiques recueillies, plusieurs d'entre elles tentaient de mesurer ce statut. Chacune présentant des avantages et des inconvénients à être utilisée dans les modèles à suivre, une réflexion a été menée pour choisir la variable la plus adéquate. D'un côté, il y avait le nombre d'années de scolarité. Variable auto-déclarée ce qui induit son lot de biais mais aussi soumise à un changement de définition en 2005 (le nombre d'années était directement demandé aux femmes avant 2005 puis, après 2005, le dernier diplôme obtenu a été demandé puis converti en années d'étude), elle présentait l'avantage d'être mesurée au niveau de l'individu. D'un autre côté, il y avait les quintiles social et matériel calculés à partir des six caractères du code postal par la RAMQ selon l'indice de Pampalon [18]. Ces variables étaient un peu plus précises que la scolarité elles représentaient une mesure pour l'ensemble des personnes partageant le même code postal plutôt qu'une mesure individuelle. De plus ces variables présentaient un nombre de données manquantes important, entre 3,09% et 25,93% contre 0% pour la scolarité. L'idée a donc été d'utiliser la scolarité et de créer une nouvelle variable dichotomique selon si la femme a obtenu son diplôme de secondaire ou non pour l'intégrer dans les analyses statistiques.

Concernant les autres variables de confusion ainsi que les événements néfastes à l'accouchement, les statistiques descriptives ont permis de remarquer que certains effectifs étaient relativement petits. Il a donc fallu discuter de critères sur lesquels se baser pour considérer qu'une variable dichotomique ait un trop faible effectif pour être incluse dans les modèles de régression. Dans [28], les auteurs Vittinghoff et McCulloch ont montré que l'estimation des coefficients de régression est généralement acceptable avec un minimum de 5 événements par variable. Nous nous sommes donc basés sur ce critère de 5 événements par variable et par conséquent, certaines variables d'intérêt et de confusion ont dû être abandonnées pour la suite des analyses. La consommation de ARMMs n'a également pas été incluse dans les analyses car trop peu de femmes en avaient pris pour pouvoir détecter un quelconque effet sur les événements à l'accouchement.

Pour ce qui est de la consommation de médicaments, une première variable a d'abord été créée pour savoir si une femme a pris ou non un type de médicament pendant la période étudiée. Cependant, comme il est possible que certains

médicaments fassent effet avec le temps, des graphiques descriptifs ont été faits pour les femmes ayant consommé des médicaments afin de voir la variabilité des durées de consommation. Ayant constaté que la durée de consommation variait d'une femme à l'autre, une nouvelle variable avec la durée totale de consommation pendant la période a été calculée pour modéliser d'une autre façon la prise de médicament.

Une fois toutes les variables sélectionnées, que ce soit les variables d'intérêt ou les variables explicatives (celles liées à la consommation de médicaments et celles de confusion), des modèles de régression logistique ont été ajustés aux données. Il a fallu d'abord vérifier la linéarité entre l'âge à l'accouchement et le logit de la probabilité des événements d'intérêt. À la différence de la régression linéaire où le nuage de points est suffisant, nous avons dû dans ce cas nous inspirer du test de Hosmer-Lemeshow [7] qui est un test statistique pour s'assurer de l'adéquation du modèle de régression logistique.

Trois différents modèles de régression ont ensuite été estimés, chacun avec une modélisation de la consommation de médicaments différente. Le premier modèle incluait les indicatrices de consommation et le second les durées totales de consommation. Dans le premier modèle, si l'interaction est statistiquement significative, le rapport de cotes entre le fait de prendre un médicament ou non dépend de la prise ou non de l'autre médicament. Dans le second modèle, le terme d'interaction statistiquement significatif implique que le rapport de cotes mesurant l'effet de la prise d'un mois supplémentaire du médicament dépend de la durée de consommation de l'autre médicament durant la période d'intérêt. Un troisième modèle a été introduit afin de modifier la modélisation de l'effet d'un second médicament sur un premier. Dans cet autre modèle, le rapport de cotes mesurant l'effet de la prise d'un mois supplémentaire du médicament d'intérêt dépend seulement du fait que l'autre médicament ait été pris ou non durant la période d'intérêt plutôt que de la durée totale de la prise de cet autre médicament. Pour obtenir une telle interprétation, le médicament d'intérêt est modélisé via sa durée alors que l'autre médicament entre dans ce troisième modèle via une indicatrice et l'interaction entre ces deux variables est incluse. Ainsi, l'effet de chacun des deux médicaments est obtenu en ajustant un modèle séparé, soit un pour chaque médicament d'intérêt, plutôt qu'un seul qui combine l'effet des deux médicaments.

Pour chaque événement d'intérêt analysé, une discussion a été faite dans le but de synthétiser l'information de tous les modèles pour chaque événement et d'interpréter les résultats des modèles.

Ce mémoire est organisé en six chapitres. Le premier présente la maladie qu'est l'AJI et le traitement utilisé pour soulager les symptômes. Une courte description de l'étude principale de laquelle découle mon mémoire est faite et les résultats sommaires de cette étude sont également présentés dans ce chapitre.

Le second chapitre énonce les objectifs de ce mémoire et présente les jeux de données utilisés ainsi que les échantillons sur lesquels vont s'appuyer les analyses.

La méthodologie utilisée pour cette étude est expliquée et détaillée au chapitre 3. Les chapitres 4 et 5 présentent respectivement les statistiques descriptives des échantillons et les résultats des analyses statistiques menées par type de modélisation.

Le chapitre 6 compare pour chacun des événements les résultats des différents modèles de régression, les interprète et les discute.

Nous rappellerons dans la conclusion les objectifs de ce mémoire ainsi que les grandes lignes de l'interprétation des résultats que nous avons obtenus. Nous discuterons également des points forts et des limites de cette étude et ce qui aurait été possible d'étudier si ces limites n'avaient pas été présentes.

Finalement, deux annexes sont présentées à la fin de ce mémoire. L'annexe A contient les graphiques de la prise de médicaments de chaque participante dans lesquels les femmes ne sont plus ordonnées selon la date de leur dernière prescription pendant la période d'intérêt, comme c'est le cas dans le chapitre 4, mais plutôt selon si elles ont présenté l'un des événements d'intérêt. Le terme d'interaction n'ayant pas été statistiquement significatif dans aucune des analyses, les résultats des modèles avec interaction sont présentés dans l'annexe B.

Chapitre 1

ÉTUDE CAS-TÉMOIN

1.1. QU'EST CE QUE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE ?

L'AJI est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le système immunitaire ne fonctionne plus normalement et s'attaque aux substances ou aux tissus qui sont normalement présents dans l'organisme qu'il est censé protéger, causant ainsi de l'inflammation et des dommages [1]. Dans le cas de l'AJI, les articulations sont touchées par l'inflammation et deviennent raides, douloureuses et enflées [1]. Elle est l'une des affections chroniques les plus courantes chez les enfants avec une prévalence au Canada de 1 sur 1000 [5].

Il n'existe pas encore de traitement pour guérir l'AJI. Cependant de nouveaux médicaments récemment développés peuvent réduire la douleur, diminuer et même stopper l'inflammation responsable des dommages articulaires et ainsi permettre aux enfants de mener une vie normale. Les médicaments couramment utilisés dans le traitement de l'AJI sont présentés ci-dessous [1, 16].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ayant le moins d'effets secondaires, sont les médicaments de « première ligne » (les premiers à être administrés) utilisés pour atténuer la douleur et l'inflammation causées par l'arthrite.

L'utilisation prolongée de AINS est associée, chez certains patients, avec l'apparition d'hypertension ainsi que la détérioration de l'hypertension déjà présente, en raison de leur action sur la fonction rénale. De la même façon, l'effet des AINS sur la pression artérielle peut augmenter le risque de problèmes cardiovasculaires. Cependant, l'utilisation prolongée des AINS est surtout reconnue pour causer le développement de problèmes gastro-intestinaux pouvant être fatals, tels que les ulcères, perforations et saignements [23].

Les AINS sont disponibles avec ordonnance ou en vente libre et bien qu'il ne soit pas conseillé de prendre ces médicaments pendant la grossesse, ceux en vente libre sont tout de même moins forts que ceux prescrits sur ordonnance.

Les anti-arthritiques rhumatoïdes modificateurs de la maladie

Les anti-arthritiques rhumatoïdes modificateurs de la maladie (ARMMs traditionnels) font partie des médicaments de « deuxième ligne » (en cas d'échec ou de résistance au premier traitement, d'autres lignes de traitement peuvent être proposées). Les ARMMs traditionnels agissent réellement dans la réduction et même l'arrêt de l'inflammation, stoppant par le fait même la progression de la maladie. Cependant, un suivi médical de près doit être fait en raison des effets secondaires que peuvent provoquer ces médicaments.

En effet, l'utilisation de ARMMs est associée avec des effets secondaires tels que la nausée, les éruptions cutanées, les infections buccales et une atteinte à la moelle osseuse. De plus, l'utilisation du méthotrexate, un des ARMMs le plus couramment utilisé pour traiter l'arthrite sévère [26], est associée avec des complications sévères mais rares, telles que la cirrhose hépatique ou la pneumonie interstitielle. Certains patients se plaignent aussi de maux de tête et de fatigue. Finalement, certains ARMMs tels que le méthotrexate et le leflunomide sont des tératogènes, c'est-à-dire des substances pouvant mener à des malformations du fœtus durant la grossesse. On recommande de cesser tout traitement de méthotrexate et leflunomide avant la conception [23, 13].

Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont utilisés pour maîtriser l'inflammation, mais ne permettent pas de ralentir l'évolution des lésions articulaires. Pouvant causer des effets secondaires assez forts, les corticostéroïdes ne sont utilisés que dans certaines situations, à court terme et à un dosage le plus bas possible.

Les effets secondaires associés à la prise de corticostéroïdes incluent l'atrophie cutanée, et plusieurs affectations des articulations, telles que la nécrose avasculaire des os, l'ostéoporose et les tendinopathies. De plus, les utilisateurs fréquents de corticostéroïdes se plaignent de gain de poids et de dépôts adipeux autour du visage. La prednisone, un corticostéroïde souvent utilisé, peut aussi mener à une hausse de la pression artérielle et de la glycémie, augmentant du fait même le risque de cataractes [23, 17].

1.2. ÉTUDE CAS-TÉMOINS

1.2.1. Objectifs

Les effets de l’AJI à l’accouchement sur la mère et le bébé constituent un sujet peu connu bien que cette maladie fasse partie de la grande famille de l’arthrite et que des études aient déjà été menées pour d’autres formes d’arthrite. Par exemple les femmes atteintes d’arthrite rhumatoïde seraient plus à risque que les femmes non atteintes de souffrir de prééclampsie durant la grossesse, d’avoir un bébé prématuré ou de petit poids pour son âge gestationnel [14, 21]. Une étude rétrospective cas-témoins en cours de publication conduite par Debbie Feldman a donc été faite avec comme objectif premier de déterminer si les femmes ayant eu l’AJI avaient des expériences néonatales et maternelles plus défavorables que la population générale des femmes enceintes. Mon mémoire étant une étude secondaire de cette étude, la suite de ce chapitre décrit brièvement l’étude originale.

1.2.2. Composition de l’échantillon

L’échantillon de l’étude originale est constitué de 1756 femmes résidant au Québec, ayant eu un diagnostic d’AJI (les cas) et, respectant un rapport de 4 témoins pour 1 cas, 7024 femmes sans diagnostic d’AJI (les témoins). Les cas ont été sélectionnés parmi les femmes ayant eu un premier accouchement (incluant les mortinaissances) entre le 1^{er} janvier 1983 et le 31 décembre 2010 et ayant eu un diagnostic d’AJI avant l’âge de 16 ans. Pour chaque cas, quatre femmes sans diagnostic d’AJI avec la même date d’accouchement (± 3 mois), le même groupe d’âge (<20, 20-24, 25-29, 30-34 et 35 ans et plus) et la même région de résidence (déterminée par les trois premiers caractères du code postal) ont été sélectionnées pour ainsi former la cohorte témoins.

1.2.3. Données

1.2.3.1. *Source des données*

Les données nécessaires pour l’étude ont été collectées à partir de la base de données de la Régie d’assurance maladie du Québec (RAMQ). La RAMQ est un régime public d’assurance maladie et médicaments qui s’adresse aux Québécois. Bien que les résidents du Québec soient essentiellement tous couverts pour l’assurance maladie, une personne peut être couverte par l’assurance médicaments de la RAMQ à différents moments non consécutifs de sa vie, alternant ainsi avec des couvertures d’assurance privée. La Régie met à disposition au ministère de la santé et des services sociaux et aux chercheurs sa banque d’informations qui

comprend un ensemble de renseignements sur la prestation et l'évolution des soins et des services de santé [12]. Il peut s'agir par exemple des périodes de couverture par la RAMQ, ou encore des prescriptions de médicaments.

Parmi les banques de données de la RAMQ se trouve la banque MED-ÉCHO (Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle HOspitalière) qui contient les données relatives aux séjours hospitaliers survenus dans les centres hospitaliers québécois. Ces données incluent notamment les résultats néonataux et maternels au moment de l'accouchement dans l'un des centres hospitaliers. Pour chaque femme, un identifiant numérique anonymisé permet de lier les différentes bases de données.

1.2.3.2. *Données hospitalières*

Le jeu de données utilisé pour cette étude est une base de données qui contient différentes mesures prises à l'accouchement obtenues à partir de la banque de données MED-ÉCHO. Ce jeu de données contient également des variables socio-démographiques soit calculées par la RAMQ, soit provenant de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ). Les variables d'intérêt sont les suivantes :

- Numéro banalisé de l'individu : ce numéro permettra par la suite de faire le lien entre les informations contenues dans les différents jeux de données pour une même participante ;
- Malformation congénitale : diagnostic ou non de malformations congénitales majeures dans les douze premiers mois de vie du bébé ;
- Complications néonatales : cette variable rassemble différents événements liés au bébé au moment de la naissance, incluant entre autres les malformations congénitales ou mort-né, elle vaut 1 si au moins un des événements a eu lieu, 0 sinon ;
- Complications maternelles : cette variable rassemble différents événements liés à la mère au moment de l'accouchement tels que le diabète, l'hypertension ou l'éclampsie, elle vaut 1 si au moins un des événements a eu lieu, 0 sinon ;
- PPAG (Petit Poids pour l'Âge Gestationnel) : poids inférieur ou non au 10^{ème} centile pour les bébés du même âge gestationnel ;
- Prématuré : âge gestationnel inférieur à 37 semaines ou non ;
- Mort-né : mort ou non du nourrisson avant l'expulsion ou l'extraction complète (au Québec, peu importe la période de gestation, seuls les mort-nés de 500 grammes ou plus sont enregistrés) ;
- Éclampsie pré-grossesse : présence ou non d'éclampsie avant le début de la grossesse ;

- Hypertension pré-grossesse : présence ou non (0 ou 1) d’hypertension avant le début de la grossesse ;
- Diabète pré-grossesse : présence ou non (0 ou 1) de diabète avant le début de la grossesse ;
- Quintiles matériel et social : composantes matérielle (associée à la scolarité, l’emploi et le revenu sur le territoire québécois) et sociale (associée à la structure familiale et l’état matrimonial) de l’indice de défavorisation. Ces variables ont été calculées par la RAMQ selon l’indice de Pampalon à partir de la géographie induite par les six caractères du code postal [18] ;
- Le niveau de scolarité de la mère à l’accouchement : il s’agit du nombre d’années d’étude complétées avec succès ;
- L’âge de la mère à l’accouchement.

1.2.4. Résultats

Les résultats de cette première étude [9] révèlent que les femmes ayant souffert d’AJI, en comparaison aux femmes du groupe témoin, ont un risque plus élevé de donner naissance à un bébé qui est prématuré avec un risque relatif (RR) ajusté de 1,20 et un intervalle de confiance (IC) au niveau 95% de [1,01;1,42] et qui a un petit poids pour l’âge gestationnel (RR ajusté de 1,19, IC 95% : [1,04;1,37]). De plus, elles ont un risque encore plus grand d’accoucher d’un bébé ayant une malformation congénitale majeure (RR ajusté de 6,51, IC 95% : [5,05;8,39]).

Bien que ces résultats suggèrent une association entre l’AJI et différents problèmes obstétricaux et néonataux, elle ne permet pas de distinguer les effets possibles de la maladie de ceux de la médication prise par plusieurs femmes ayant souffert d’AJI. En effet, certaines médications prises par les femmes ayant souffert d’AJI peuvent causer des problèmes obstétricaux et néonataux [4, 19]. Il est donc important d’évaluer l’association entre les médicaments pris pour le traitement de l’AJI et les problèmes obstétricaux et néonataux subis par les femmes ayant souffert d’AJI afin de voir si l’AJI pose un risque à la grossesse et au nouveau-né au-delà des risques encourus par la prise de médicaments durant la grossesse. Ce mémoire est l’étude pharmaco-épidémiologique sur la cohorte cas de l’étude originale afin d’explorer les effets de la médication sur des résultats néonataux futurs.

Chapitre 2

ÉTUDE PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Selon Begaud, la pharmaco-épidémiologie est une discipline mettant en application les méthodes et/ou raisonnements épidémiologiques pour évaluer l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments [3].

2.1. OBJECTIFS

La médication mentionnée dans la section 1.1, dont les effets secondaires à long terme sont plus ou moins connus, est souvent prise tout au long de la vie. Quand arrive le moment pour une femme de tomber enceinte ou d'envisager de l'être, il est préférable pour elle de consulter un professionnel de la santé afin de discuter de la suite du traitement de l'AJI et plus généralement de la prise de n'importe quel médicament, sur ordonnance ou en vente libre.

Peu d'études ont été menées concernant les effets de ces médicaments pendant la grossesse, cependant il a été remarqué en particulier qu'il existait un lien entre la prise de AINS et les risques de fausse couche pendant la première moitié de la grossesse [8]. De plus, on sait qu'une douleur aigüe et persistante qui n'est pas traitée efficacement pendant la grossesse peut mener à la dépression, à l'anxiété ainsi qu'à une pression sanguine plus élevée que la normale [2] d'où l'importance de peser sérieusement les bienfaits et les risques possibles de la prise de tels médicaments pendant la grossesse et à l'accouchement. Pour ces raisons, une femme ayant souffert d'AJI est susceptible de prendre ces médicaments peu avant la grossesse et pendant la grossesse et il est donc légitime de se demander si la prise de médicaments à cette période n'aura pas d'effets néfastes au moment de l'accouchement, que ce soit pour la mère ou pour le bébé.

Pour cette étude, l'objectif est donc de savoir si la prise de médicaments dans le traitement de l'AJI est associée avec une proportion d'événements négatifs plus élevée lors de l'accouchement et lors de la première année de vie du bébé que chez les femmes ne prenant pas de médicament.

Nous nous intéresserons à la prise de médicaments pendant deux périodes d'intérêt. D'une part, le fait de prendre des médicaments pendant la grossesse peut avoir des effets néfastes sur le bébé et donc la grossesse sera la première période d'intérêt considérée. Et d'autre part, il se peut qu'une femme ayant arrêté la médication peu avant la conception ait encore des traces des médicaments dans son corps ou que son système biologique, modifié par la prise de médicaments, ne soit pas tout à fait revenu « à la normale » avant la conception. De ce fait, la seconde période d'intérêt sera la grossesse et l'année précédant celle-ci.

Dans l'idéal, nous aurions souhaité tenir compte d'une plus grande période avant la grossesse et pourquoi pas remonter jusqu'au diagnostic de la maladie. Cependant, comme nous le verrons dans les prochaines sections, les femmes composant notre échantillon doivent être intégralement suivies par l'assurance médicaments de la RAMQ pendant la période d'intérêt afin d'avoir l'historique complet de sa consommation de médicaments et de ce fait, nous aurions perdu trop de cas pour mener les analyses.

2.2. JEUX DE DONNÉES

Comme mentionné précédemment, les informations liées à l'état de santé (informations pharmaceutiques, hospitalières,...) de chaque femme de l'échantillon proviennent de différentes banques de données de la RAMQ, produisant ainsi différents jeux de données. Ceux-ci sont explicités ci-dessous.

2.2.1. Données sur les périodes d'admissibilité sur la RAMQ

Le premier jeu de données disponible porte sur les périodes d'admissibilité sur l'assurance médicaments de la RAMQ. Au cours de sa vie, une femme peut soit être couverte par l'assurance médicaments de la RAMQ, soit par une assurance privée. Dans le deuxième cas, aucune information concernant la médication pendant cette période de couverture ne sera disponible. Ce jeu de données va donc nous permettre de sélectionner les femmes qui seront complètement couvertes par l'assurance médicaments de la RAMQ pendant les périodes d'intérêt afin de s'assurer de bien avoir tout l'historique de leur prise de médicaments.

Chaque ligne correspond à une période d'admissibilité et, une femme pouvant alterner entre des périodes de couverture par l'assurance médicaments de la RAMQ et des périodes de couverture par une assurance privée, plusieurs lignes peuvent se rapporter à une même femme. Les variables à notre disposition dans ce jeu de données sont les suivantes :

- Numéro banalisé de l'individu ;
- Date de début et date de fin de la période d'admissibilité.

2.2.2. Données pharmaceutiques

Un second jeu de données mis à notre disposition concerne les données pharmaceutiques de la RAMQ. Ce jeu de données contient toutes les prescriptions de médicaments enregistrées des participantes à l'étude qui étaient sous l'assurance médicaments de la RAMQ, chaque ligne correspondant à une prescription pour un médicament.

La prescription fait référence à l'ordonnance prescrite par le praticien. Elle est en partie caractérisée par le médicament prescrit identifié à l'aide d'un code DIN (Drug Identification Number), la date à laquelle l'ordonnance a été délivrée et la durée recommandée de la prise de ce médicament. Ces caractéristiques ainsi que le numéro banalisé de l'individu sont les seules variables d'intérêt parmi celles initialement présentes dans ce jeu de données pharmaceutiques.

2.3. SÉLECTION DES MÉDICAMENTS

Dans le jeu de données pharmaceutiques, toutes les prescriptions de médicaments enregistrées des participantes à l'étude qui étaient sous l'assurance médicaments de la RAMQ sont disponibles. Il peut s'agir autant de médicaments prescrits dans le cadre du traitement de l'AJI comme de médicaments prescrits pour toute autre raison que cette maladie.

Il est donc important d'affiner ce jeu de données et de restreindre la liste des prescriptions aux médicaments d'intérêt. Ceux-ci ont été fournis par l'équipe de D^{re} Feldman et le tableau 2.1 en est la liste. Ils sont classifiés selon l'une des trois familles de médicaments énoncées dans la section 1.1. Plutôt que d'être présentés et appelés par leur nom commercial ou générique, nous utiliserons le numéro qui permet d'identifier ces médicaments, soit le code DIN.

TABLEAU 2.1. Répartition des différents médicaments selon les familles auxquelles ils appartiennent

Catégories	DIN
AINS	02237726, 02289970, 02150425, 02150417, 02150336, 02150328, 02316897, 02316889, 02239941, 02239942, 02290375, 02338580, 01940414, 00881635, 00782459, 00590827, 00632732, 00632724, 00514012, 02039486, 02039494, 02048493, 02048507, 02232317, 0223218, 02242915, 02242914, 02186934, 02242632, 02242658, 02187124, 02324423, 01983873, 02297582, 00611158, 00611166, 00337420, 00337439, 01934139, 02231799, 02231800, 01938126, 02150999, 02150980, 02150964, 00790427, 02172577, 02237011, 00790435, 00842664, 02015951, 02148773, 02150808, 02150824, 02150816, 02245966, 02245967, 02162660, 02162644, 02238639, 02244563, 02343282, 02240867, 02240868, 02301733, 02361795, 02162415, 02162423, 02162466, 02243661, 00642886, 00642894, 02177129, 02177137, 02239536, 00695696, 00695718, 00836230, 00836249, 02154463, 02154420, 00778354, 00778362, 00745588, 00745596
Corticostéroïdes	00271373, 00598194, 00312770, 00021695, 00156876, 00550957, 00232378, 00607517, 02245532, 02230619, 02241229, 02063697, 02231893, 02063719, 02231894, 02063727, 02231895, 02063700, 21695, 27898, 210188, 312770, 374407, 550957, 851744, 1916203, 1987844, 2244293, 2298589, 156876, 716626, 2238465, 2213605, 598194, 232378, 232378, 489158, 502200, 587826, 595799, 607789, 2213672, 2285614, 1964070, 2237247, 2192284, 1974432, 2244292, 851752, 856711, 2221896, 2247098, 2213613, 2213834, 598194, 636460
ARMMs	02246691, 02252600, 02311011, 02017709, 00021261, 01927604, 01927612, 01927620, 02245456, 02245457, 02245458, 1927604, 1927612, 2246691, 2244016, 2242903, 2017709, 02182963, 02244798, 02182750, 00598461, 02064480, 00598488, 02064472, 02256509, 02351676, 02319233, 2241889

2.4. ÉCHANTILLON

Les jeux de données présentés à la section 2.2 rassemblent les informations des femmes qui ont été au moins une fois couvertes par l'assurance médicaments

de la RAMQ parmi toutes les femmes de l'échantillon original ($N=8780$), cas et témoins confondus. Or l'objectif de ce mémoire étant de voir si les médicaments pris dans le traitement de l'AJI ont un effet sur les résultats néonataux, seulement les femmes ayant souffert d'AJI sont d'intérêt. Ainsi l'échantillon sur lequel va s'appuyer l'étude de ce mémoire ne sera composé que des 1756 cas présents parmi les 8780 femmes qui constituent l'échantillon de l'étude cas-témoins.

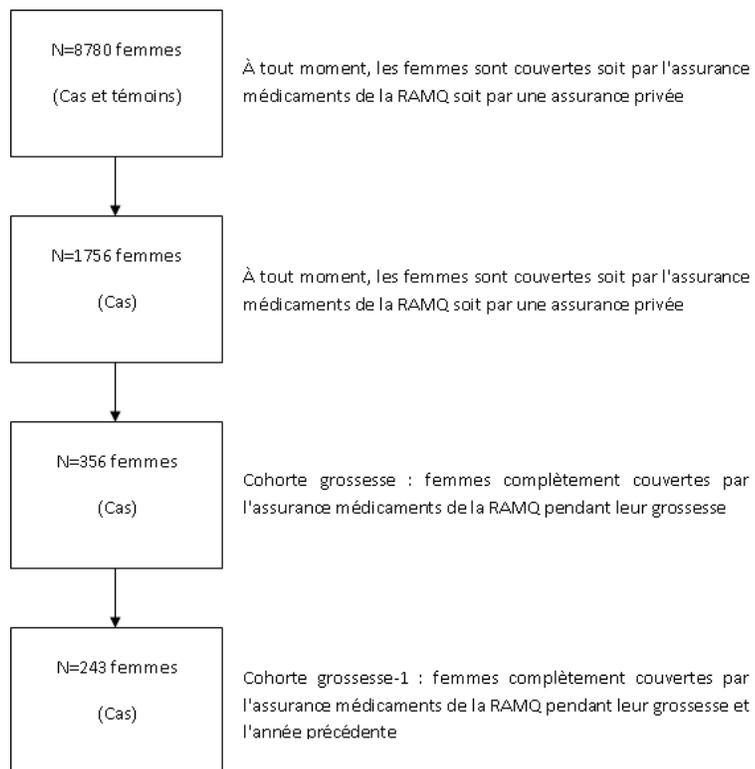
De plus, pendant les deux périodes d'intérêt définies précédemment, il se peut qu'aucune prescription n'apparaisse dans le jeu de données pharmaceutiques pour certaines femmes. Ceci peut être dû au fait que ces femmes n'aient effectivement pas pris de médicaments du tout, ou bien qu'elles aient été sous le régime d'une assurance privée et donc pour qui nous n'aurions pas d'information concernant la prise de médicaments. Or comme nous nous intéressons à l'effet de la prise de médicaments pendant la grossesse d'une part et pendant la grossesse et l'année précédente d'autre part, il est important d'avoir l'historique de la prise de médicaments de chaque femme de l'échantillon pour la période d'intérêt au complet. Pour cela, nous devons nous assurer que les femmes composant les cohortes sur lesquelles les analyses vont reposer sont intégralement sous l'assurance médicaments de la RAMQ pendant la grossesse pour la 1^{ère} cohorte, appelée cohorte grossesse, et pendant la grossesse et l'année précédant la conception pour la 2^{nde}, appelée cohorte grossesse-1.

La sélection des femmes intégralement couvertes par l'assurance médicaments de la RAMQ pendant chacune des deux périodes d'intérêt est possible grâce au jeu de données contenant les périodes d'admissibilité et nous amène à deux cohortes :

- La cohorte grossesse est composée des 356 cas couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ pendant l'intégralité de leur grossesse (20,30% des 1756 cas) ;
- La cohorte grossesse-1 est composée des 243 cas complètement couverts par l'assurance médicaments de la RAMQ pendant l'année précédant la conception et la grossesse (13,80% des 1756 cas).

La figure suivante présente la taille des échantillons à chaque étape de la sélection.

FIGURE 2.1. Taille des échantillons à chaque étape de sélection



Chapitre 3

MÉTHODOLOGIE

Ce chapitre présente la méthodologie statistique utilisée pour répondre aux objectifs de ce mémoire. Les statistiques descriptives et les résultats des analyses seront présentés dans les chapitres suivants.

Les statistiques descriptives et les analyses ont été faites pour deux périodes différentes, durant la grossesse d'une part et durant la grossesse et l'année précédente d'autre part. Cependant, pour simplifier la rédaction dans ce chapitre, nous ferons mention d'une période pour faire référence à l'un ou l'autre des deux cas puisque les analyses sont les mêmes pour les deux périodes.

3.1. STATISTIQUES DESCRIPTIVES

3.1.1. Variables sociodémographiques et cliniques

Tout d'abord, une description générale de chacune des deux cohortes décrites à la section 2.4 ainsi que des femmes ayant souffert d'AJI qui n'appartiennent à aucune des cohortes est faite à partir des variables sociodémographiques (l'âge à l'accouchement, la scolarité, et les quintiles matériel et social) et cliniques (hypertension, diabète, malformations congénitales, complications néonatales et maternelles, PPAG, prématuré, mort-né et éclampsie).

Ces variables sont présentées en termes de moyenne, écart-type, minimum, maximum pour les variables continues et en termes d'effectif et de pourcentage pour les variables discrètes. De plus, pour toutes les variables, le nombre et le pourcentage de données manquantes sont présentés. S'il y a m données manquantes pour les variables discrètes, le pourcentage est alors calculé par rapport au nombre de données disponibles $N - m$ et non par rapport à la taille N du groupe, tandis que le pourcentage de données manquantes est calculé par rapport à N .

Pour toutes ces variables, un test a également été fait entre les femmes ayant souffert d’AJI ayant été impliquées dans les analyses et celles qui ne l’ont pas été afin de comparer les femmes exclusivement sur la RAMQ pendant au moins leur grossesse et celles soit exclusivement sur l’assurance privée soit ayant alterné entre l’assurance privée et la RAMQ. Le premier groupe de femmes correspond aux femmes appartenant à la cohorte grossesse ($N = 356$), la cohorte grossesse-1 étant un sous-ensemble de la cohorte grossesse. Le second correspond au reste des cas qui n’ont pas été analysés, soit les 1756 cas de départ moins les 356 femmes incluses dans les analyses ($N = 1400$). Pour les variables continues, un test de Student d’égalité des moyennes a été fait et pour les variables discrètes, le test du Khi-deux de Pearson.

3.1.2. Variables liées aux médicaments

Dans le jeu de données pharmaceutiques, nous avons toutes les prescriptions de médicaments enregistrées des participantes à l’étude qui étaient sous l’assurance médicaments de la RAMQ. Or, tel que vu à la section 2.3, nous nous intéressons à trois familles de médicaments, soit les corticostéroïdes, les AINS et les ARMMs, qui se déclinent en plusieurs formes et doses de médicaments. Comme les médicaments d’une même famille auront probablement des effets similaires car ils agissent sur les mêmes systèmes et de manière similaire, il est préférable d’utiliser les familles de médicaments comme variables explicatives dans les analyses plutôt que le médicament lui-même.

La prise d’un médicament se définit par la date de début du traitement, sa durée et sa dose. Ainsi, la prise d’un médicament peut être modélisée de différentes façons : par exemple, à l’aide d’une variable indicatrice nous indiquant si le médicament a été pris ou non durant une période donnée, à partir de la durée de prise de ce médicament ou bien à quelle dose le médicament a été pris. Cependant, il n’existe pas encore d’algorithme validé pour calculer une équivalence des doses entre les médicaments, même s’ils appartiennent à la même famille. Faute d’avoir de l’information utilisable pour les analyses concernant les doses de médicaments, nous ne regarderons que la prise ou non du médicament ainsi que la durée de consommation de celui-ci. Dans ces deux cas, nous devons nous servir de l’information présente dans le jeu de données pharmaceutiques pour créer ces variables.

Dans un premier temps, trois variables indicatrices ont été construites afin de savoir si un médicament appartenant à une famille a été pris au moins une fois pendant la période ou non : une pour les corticostéroïdes, une pour les AINS et

une pour les ARMMs. Cette variable modélise la prise de médicament, sans égard pour la dose ni la durée du traitement.

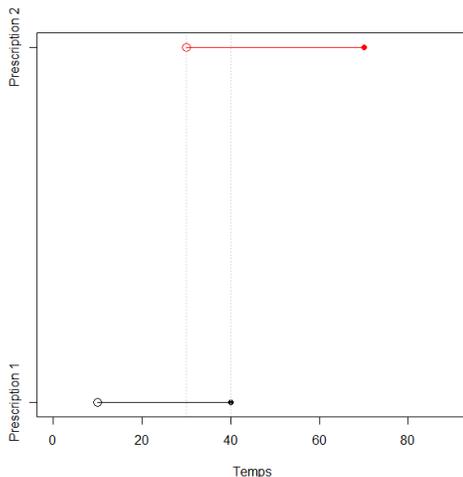
Les tableaux croisés de ces variables indicatrices avec les variables d'intérêt sont présentés pour chacune des deux cohortes. Nous verrons que comme peu de femmes ont pris des médicaments appartenant à la famille des ARMMs durant leur grossesse ainsi que durant leur grossesse et l'année précédente, la variable liée à la prise de ARMMs ne sera pas retenue comme variable explicative dans les modèles statistiques.

Dans un second temps, par souci d'utiliser le maximum d'information à disposition pour la modélisation, nous avons calculé pour chaque participante et pour chaque famille de médicaments la durée totale de prise de ceux-ci pendant la période. Il est en effet possible de poser l'hypothèse que le risque de présenter un événement d'intérêt pourrait augmenter avec la durée de consommation du médicament.

Dans le cas où, pour une participante, les prescriptions de médicaments appartenant à une même famille se suivent sans se chevaucher, c'est-à-dire sans qu'une prescription ne commence avant que l'autre ne soit terminée, la durée totale est simplement la somme des durées des prescriptions. Cependant il se peut que pour quelques cas, des prescriptions de médicaments appartenant à la même famille se chevauchent.

La figure 3.1 présente un exemple de chevauchement de deux prescriptions. Pour l'exemple, sur une période 90 jours, la première prescription commence au jour 10 et se termine au jour 40, alors que la deuxième commence au jour 30 et se termine au jour 70. Les durées de ces prescriptions sont donc 30 et 40 jours respectivement. Le traitement des chevauchements dépend de la nature des médicaments impliqués dans ces deux prescriptions.

FIGURE 3.1. Chevauchement de deux prescriptions



Si les deux prescriptions sont pour le même médicament ou le médicament et son générique (un générique est l'équivalent d'un médicament original qui est tombé dans le domaine public), alors la deuxième prescription a probablement été renouvelée plus tôt mais il est peu probable que la femme ait pris deux fois le médicament pendant cette période de chevauchement. Ainsi, nous faisons l'hypothèse qu'ils n'ont pas été pris en même temps mais plutôt consécutivement. Dans ce cas, la seconde prescription est décalée à la fin de la première pour ne faire qu'une seule prescription dont la durée est la somme des durées des deux prescriptions (figure 3.2).

Cependant, il se peut qu'il s'agisse du chevauchement de prescriptions de deux médicaments complètement différents bien que de la même famille. Puisque l'indication pour chaque médicament prescrit n'est pas disponible dans les données, il ne nous est pas possible d'évaluer si deux médicaments d'une même famille sont prescrits pour usage simultané ou en remplacement l'un de l'autre. Nous avons donc deux possibilités quant à la durée totale (la seconde étant utilisée pour une analyse de sensibilité) :

- Soit nous ignorons l'effet de la double prise du médicament et les jours où il y a prise de deux médicaments ne sont comptés qu'une seule fois (figure 3.3(a)) ;
- Soit nous tenons compte du fait qu'il y ait prise de deux médicaments simultanément et donc nous donnons un poids de deux aux jours où il y a prise de deux médicaments (figure 3.3(b)), ce qui correspond à dédoubler la durée d'utilisation de médicaments correspondant au chevauchement.

Les figures ci-dessous correspondent aux différentes façons de calculer les durées totales selon les médicaments impliqués dans le chevauchement de deux prescriptions à partir de l'exemple illustré à la figure 3.1. Chaque graphique présente le nombre de médicaments pris par la femme au fil de la période de 90 jours et l'aire sous la courbe peut être alors interprétée comme étant la durée totale calculée de ces deux prescriptions.

FIGURE 3.2. Durée totale de consommation dans le cas où les prescriptions sont pour le même médicament ou le médicament et son générique

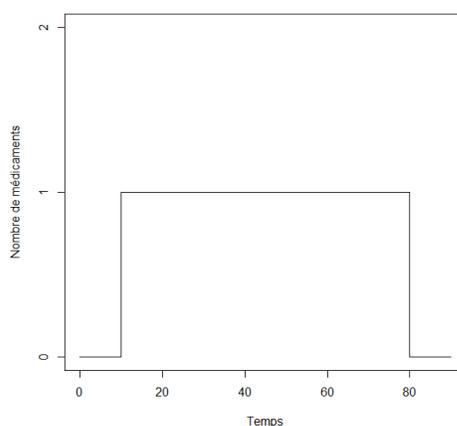
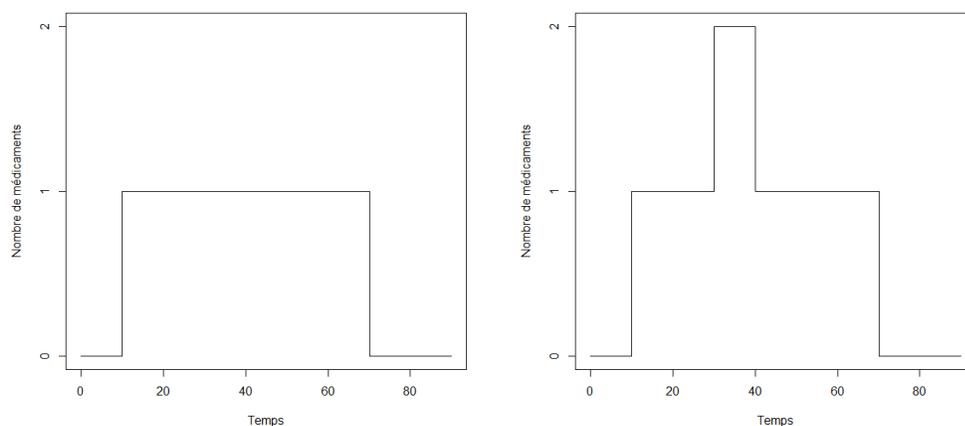


FIGURE 3.3. Durée totale de consommation dans le cas où les prescriptions sont pour deux médicaments différents



(a) Les jours de chevauchement ne sont comptés qu'une seule fois (b) Les jours de chevauchement sont comptés en double

Une fois que les durées totales ont été calculées pour chacune des familles de médicaments, les statistiques descriptives en termes de moyennes, écart-type, minimum et maximum sont présentées pour les deux cohortes.

3.2. MODÉLISATION

Nous nous intéressons à l'association entre la médication prise dans le traitement de l'AJI et différentes complications obstétriques et néonatales. Les variables d'intérêt étant des variables dichotomiques, les modèles utilisés sont des modèles de régression logistique avec comme variables explicatives les variables liées aux médicaments ainsi que des variables socio-démographiques et cliniques. Ces dernières variables sont intégrées aux modèles car elles peuvent potentiellement agir comme variables de confusion de l'association entre la prise de médicaments et les événements d'intérêt comme nous le verrons à la section 3.2.1. Pour ce qui est des variables représentant la prise de médicaments, un terme d'interaction peut être introduit dans les modèles afin de voir si le risque de présenter les événements d'intérêt lors de prise conjointe de AINS et de corticostéroïdes diffère des risques associés à la prise indépendante de chacun des médicaments.

De façon générale, les modèles appliqués aux données prendront la forme :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 Med_1 + \beta_2 Med_2 + \beta_3 Med_1 \times Med_2 + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} Conf_i$$

si le terme d'interaction est inclus dans le modèle, ou la forme :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 Med_1 + \beta_2 Med_2 + \sum_{i=1}^c \beta_{2+i} Conf_i$$

sans le terme d'interaction. Dans les deux cas, $p = P(Y = 1 | Med_1, Med_2, Conf_i)$ est la probabilité que l'événement d'intérêt soit réalisé étant donné les variables explicatives, Med_1 et Med_2 sont soit l'indicatrice soit la durée totale de la consommation de corticostéroïdes et de AINS et $Conf_i$, pour $i = 1, \dots, c$, sont des variables de confusion.

Les sections suivantes présentent les variables de confusion et leur importance dans le modèle ainsi que la vérification de la linéarité entre les événements d'intérêt et certaines variables explicatives pour valider l'utilisation des modèles de régression logistique. Ces modèles seront par ailleurs décrits en détail selon la modélisation de la consommation de médicaments (indicatrice ou durée totale de la consommation) utilisée et l'interprétation des coefficients sera ensuite présentée.

3.2.1. Biais de confusion et ajustement

Une variable de confusion est une variable qui a potentiellement un lien entre la variable d'intérêt et le facteur de risque étudié. Cependant, l'association entre ces trois variables peut être de natures différentes. Appelons X le facteur de risque, Y la variable d'intérêt et C une variable ayant un lien avec X et Y , alors une association possible est

$$X \rightarrow C \rightarrow Y$$

et auquel cas C est une variable intermédiaire, ou bien

$$\begin{array}{ccc} X & \rightarrow & Y \\ & \swarrow \quad \searrow & \\ & C & \end{array}$$

où C est bien une variable de confusion dans ce cas. Ainsi la direction du lien entre les variables est importante, une variable liée au facteur de risque et à la variable d'intérêt ne doit pas être une conséquence du facteur de risque pour être une variable de confusion.

Dans le cas où une variable de confusion existe, son effet avec la variable d'intérêt peut interférer avec celui du facteur de risque et l'estimation de l'effet de X sur Y peut être biaisée par l'omission de l'effet de C dans le modèle. Il est possible de contrôler ce biais de confusion lors de l'analyse statistique en ajustant les modèles bruts avec ces variables de confusion [24].

Pour les analyses statistiques de cette étude, les modèles de régression vont être ajustés selon les variables de confusion potentielles suivantes :

- L'âge à l'accouchement : il pourrait être une variable de confusion car il est connu que d'une part, plus une personne est âgée, plus elle est susceptible de prendre des médicaments et d'autre part, plus elle est âgée, plus elle a de risques d'avoir des problèmes au moment de l'accouchement [22] [11] ;
- De l'hypertension et du diabète : ces variables pourraient causer un biais de confusion car il est possible, par exemple, que l'hypertension ou le diabète d'une femme soient des indicateurs d'une santé moins bonne et donc que la femme est susceptible de prendre plus de médicaments et est plus à risque d'avoir des complications pendant sa grossesse. Dans le cas spécifique de l'hypertension, il est possible que celle-ci soit induite par la consommation prolongée de AINS ou corticostéroïdes, tel qu'expliqué en section 1.1. Cependant, étant donné que la variable *Hypertension* est mesurée à un temps antérieur aux périodes à l'étude (grossesse d'une part et grossesse

- et l'année précédente d'autre part), nous considérons l'hypertension, induite par la prise antérieure de corticostéroïdes ou AINS ou non, comme une indication potentielle de la sévérité de l'état de santé de la personne ;
- La scolarité ou l'un des quintiles matériel ou social : il s'agit d'avoir une approximation du statut économique qui joue un grand rôle dans les événements (les gens ayant un statut économique moins élevé ont, par exemple, plus de chances de mal s'alimenter ou vont moins fréquemment chez le médecin et donc sont plus à risque d'avoir des événements néfastes lors de l'accouchement [27]). Comme ces variables donnent toutes une approximation du statut économique, seulement l'une d'elles sera utilisée comme variable d'ajustement dans les modèles. Nous verrons à la section 4.1 laquelle de ces trois variables sera conservée comme variable explicative dans les modèles de régression logistique.

Dans l'idéal, il aurait été préférable d'avoir davantage de variables de confusion telles que la sévérité de la maladie chez chaque participante pour enlever le maximum de biais mais les variables présentées ci-dessus sont les seules à notre disposition.

3.2.2. Vérification de la linéarité

L'utilisation de modèles de régression logistique repose sur l'hypothèse qu'il existe un lien linéaire entre les variables explicatives et le logit de la probabilité de l'événement d'intérêt, $\log\left(\frac{P(Y=1|X)}{1-P(Y=1|X)}\right)$. Ici, nous cherchons à vérifier l'existence de ce lien entre les événements d'intérêt et les variables explicatives continues. Bien qu'il y ait plusieurs événements d'intérêt et plusieurs variables explicatives dont nous voulons vérifier la linéarité, la méthode présentée ci-dessous est présentée pour un événement d'intérêt Y et une variable explicative X et s'applique séparément à chaque variable continue et chaque variable d'intérêt.

Une importante distinction entre la régression linéaire simple et la régression logistique est qu'en régression linéaire simple, on peut juger de la linéarité de la relation entre Y et X en regardant le nuage de points. En régression logistique, la relation linéaire est entre X et le logit de la probabilité que Y soit égal à 1 et non pas avec la valeur de Y . La seconde difficulté est que comme la relation est linéaire pour le logit de la probabilité, il est préférable que le graphique soit sur l'échelle du logit pour pouvoir plus facilement juger de l'adéquation du modèle en regardant si la relation est linéaire ; il serait beaucoup plus ardu de juger d'un lien linéaire sur l'échelle logit de la probabilité en faisant un graphique sur l'échelle

de la probabilité.

Nous introduisons ici une alternative au nuage de points pour vérifier cette hypothèse. C'est une approche graphique inspirée du test de Hosmer-Lemeshow qui est un test statistique pour s'assurer de l'adéquation du modèle de régression logistique. Ce test consiste à regrouper les observations en g classes d'effectif à peu près égal et de calculer la statistique

$$\chi_{Hosmer-Lemeshow}^2 = \sum_{j=1}^g \frac{(O_j - N_j \bar{\Pi}_j)^2}{N_j \bar{\Pi}_j (1 - \bar{\Pi}_j)}$$

où N_j , O_j et $\bar{\Pi}_j$ représentent respectivement le nombre d'observations, la proportion de succès observée et la probabilité prédite par le modèle de régression logistique de succès dans le j -ième groupe. Cette statistique de test suit asymptotiquement la loi du chi-deux à $g - 2$ degrés de liberté [7].

Afin d'appliquer ce test à nos données, un modèle de régression logistique

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X$$

est d'abord ajusté aux données où $p = P(Y = 1|X)$ et $\hat{\beta}_0$ et $\hat{\beta}_1$ sont les coefficients estimés du modèle selon la méthode du maximum de vraisemblance.

L'idée est ensuite de regrouper les observations ordonnées selon X en G groupes de taille similaire et de calculer les moyennes des X_{i_j} (soit U_i) et des Y_{i_j} (soit V_i), où X_{i_j} et Y_{i_j} sont les valeurs de X et Y de l'observation j du groupe i avec $i = 1, \dots, G$. Les G points de coordonnées $\{U_i, V_i\}$ sont présentés graphiquement. Puis, à partir des coefficients estimés $\hat{\beta}_0$ et $\hat{\beta}_1$ du modèle de régression logistique, nous ajoutons la courbe d'équation

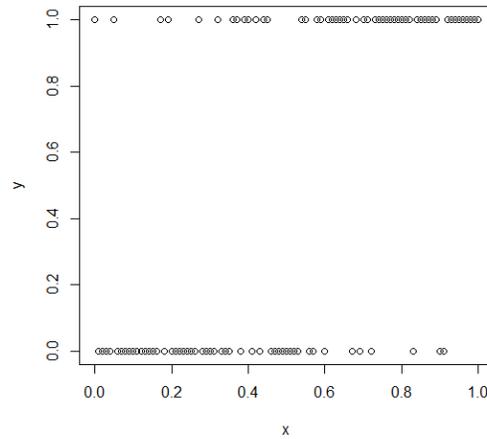
$$y = \frac{\exp(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x)}{1 + \exp(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x)}$$

au graphique.

L'exemple suivant permet d'illustrer la façon dont nous allons procéder. Pour l'exemple, la variable explicative X est composée de cent observations allant de 0 à 1 en incrémentant de 0,01 entre deux observations. À chaque observation X_{i_j} est associé un Y_{i_j} qui prend les valeurs 0 ou 1 avec probabilité

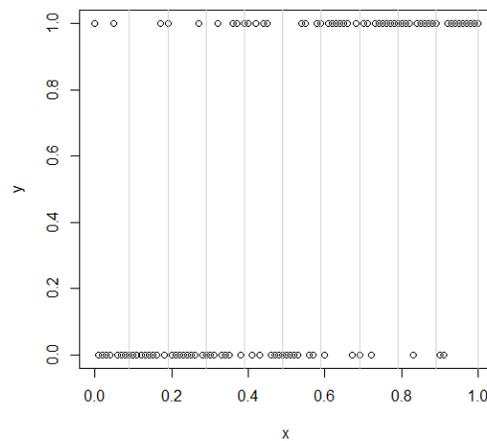
$$P(Y_{i_j} = 1|X_{i_j}) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_{i_j})}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_{i_j})}$$

où $\beta_0 = -2,2$ et $\beta_1 = 4,4$. Le graphique représentant le nuage de points de X en fonction de Y est fait (figure 3.4).

FIGURE 3.4. Nuage de points de Y sur X 

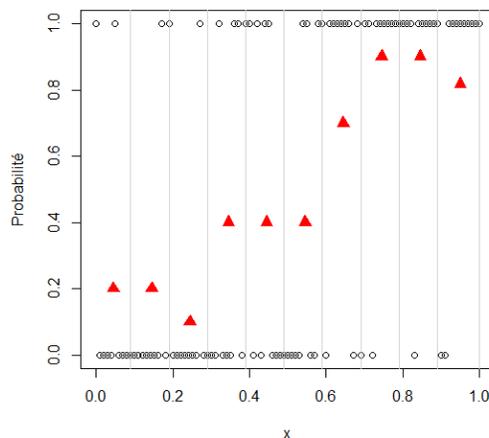
Cependant, étant donné que Y est une variables binaire, nous ne pouvons pas simplement observer le graphique et chercher une quelconque relation linéaire comme c'est le cas pour une régression linéaire simple. Nous allons donc séparer l'axe des abscisses en une dizaine d'intervalles contenant chacun à peu près le même nombre d'observations (figure 3.5).

FIGURE 3.5. Les observations réparties en 10 intervalles



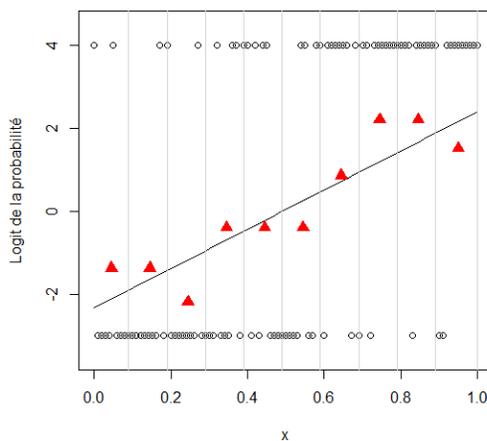
Pour chaque intervalle i , $1 \leq i \leq 10$, la moyenne U_i des X_{i_j} est calculée ainsi que la moyenne V_i des Y_{i_j} qui correspond également à la proportion de succès dans chaque intervalle i . Les points de coordonnées $\{U_i, V_i\}$, représentés par des triangles, sont rajoutés au graphique précédent (figure 3.5).

FIGURE 3.6. Graphique des proportions de succès par intervalle



Comme il est difficile d'évaluer si ces points satisfont un lien logistique, la transformation logit est appliquée aux moyennes V_i , $\text{logit}(V_i) = \log\left(\frac{V_i}{1-V_i}\right)$, et les points de coordonnées $\{U_i, \text{logit}(V_i)\}$ (représentés par des triangles) sont présentés graphiquement à la figure 3.7. Les coefficients estimés obtenus à partir du modèle de régression logistique de Y sur X sont $\hat{\beta}_0 = -2,33$ et $\hat{\beta}_1 = 4,73$. Ainsi la droite d'équation $y = -2,33 + 4,73x$ est également présentée. Les observations d'origine sont laissées sur le graphique mais, comme l'échelle des ordonnées n'est plus comprise entre 0 et 1, elles sont déplacées de part et d'autre du graphique selon si Y_{i_j} égale à 0 ou à 1.

FIGURE 3.7. Ajustement des moyennes regroupées avec la fonction linéaire



Si les triangles ne suivent pas une ligne droite et donc si la linéarité entre X et $\log\left(\frac{P(Y=1|X)}{1-P(Y=1|X)}\right)$ n'est pas vérifiée, il se peut que le graphique suggère une relation autre qu'une droite, par exemple une relation quadratique. Dans ce cas, nous aurions une relation linéaire entre $\log\left(\frac{P(Y=1|X)}{1-P(Y=1|X)}\right)$ et le vecteur (X, X^2) , de telle sorte qu'on ajouterait la variable X^2 au modèle de régression logistique.

3.2.3. Modèles de régression logistique avec comme variables explicatives les variables indicatrices de prise de médicaments

Dans le traitement de l'AJI, il se peut que certaines femmes prennent simultanément des médicaments appartenant à des familles différentes. Or la prise conjointe de médicaments de natures différentes pourrait avoir des effets biologiques additionnels aux effets des médicaments pris séparément. Par exemple, la prise conjointe de AINS et de corticostéroïdes augmente le risque d'effets secondaires au-delà des risques indépendants de chaque médicament, suggérant ainsi que leurs mécanismes d'action puissent interagir [15].

Un premier modèle de régression logistique (3.2.1) est fait en prenant comme facteurs les deux variables indicatrices de corticostéroïde et AINS ainsi que l'interaction entre celles-ci pour expliquer la variable d'intérêt :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \beta_3 I_{corticostéroïde} \times I_{AINS} \quad (3.2.1)$$

où $p = P(Y = 1 | I_{corticostéroïde}, I_{AINS})$ et $I_{corticostéroïde}$ et I_{AINS} sont les variables indicatrices de la prise de corticostéroïdes et de AINS respectivement.

Il s'agit du modèle brut, aucun ajustement n'est effectué. Par la suite, les variables de confusion sont ajoutées au modèle afin de voir l'importance du biais de confusion. Si une des variables X a nécessité une transformation, la variable transformée est ajoutée au modèle de régression logistique.

Si les coefficients de régression des variables associées à la prise de médicaments ne changent pas beaucoup après ajustement, nous pouvons conclure que le biais de confusion dû aux variables de confusion est négligeable.

Le modèle final est obtenu une fois que toutes les variables de confusion aient été ajoutées au modèle :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \beta_3 I_{corticostéroïde} \times I_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} Conf_i \quad (3.2.2)$$

où $p = P(Y = 1 | I_{corticostéroïde}, I_{AINS}, Conf_i)$ et c est le nombre de variables de confusion dans le modèle.

Seul le modèle final (3.2.2) nous intéresse pour l'interprétation des coefficients, les autres modèles nous permettent simplement d'avoir une idée de l'évolution du biais de confusion au fur et à mesure que les variables d'ajustement sont ajoutées.

Les rapports de cotes estimés dont l'interprétation nous intéressent sont ceux liés à la prise de médicaments. En effet, les autres variables sont incluses dans le modèle dans l'unique but de réduire le biais de confusion dans l'association entre la prise de médicaments et les événements d'intérêt.

Pour faciliter l'interprétation et voir concrètement quel est l'effet de la prise d'un médicament, le rapport de cotes est rapporté.

Le rapport de cotes

La cote d'un événement binaire dénoté par $Y = 1$, conditionnellement à un ensemble de variables explicatives X est définie par $\frac{P(Y = 1|X)}{1 - P(Y = 1|X)}$ où $P(Y = 1|X)$ est la probabilité que l'événement Y se produise conditionnellement à X . Ainsi, lorsque nous cherchons à comparer la survenue de cet événement dans deux groupes différents en supposant X fixe dans les deux groupes, le rapport des cotes dans chacun des deux groupes est calculé. Dans notre cas, nous cherchons à comparer les femmes ayant pris au moins une fois un type de médicament et celles n'en ayant pas pris du tout.

Comme la probabilité conditionnelle réelle que l'événement Y arrive est inconnue dans un groupe comme dans l'autre, le rapport de cotes réel ne peut être calculé mais il peut être estimé à partir de la régression logistique. Dans le cas où le modèle précédent est ajusté aux données, la cote de l'événement d'intérêt pour les femmes ayant pris au moins une fois des AINS par exemple ($I_{AINS} = 1$) est estimée par

$$\exp(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 I_{corticostéroïde} + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3 I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \hat{\beta}_{3+i} Conf_i)$$

où $\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$, $\hat{\beta}_2$, $\hat{\beta}_3$ et $\hat{\beta}_{3+i}$ sont les coefficients estimés du modèle (3.2.2) selon la méthode du maximum de vraisemblance. Pour les femmes n'ayant pris aucun AINS ($I_{AINS} = 0$) la cote est estimée par

$$\exp(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \hat{\beta}_{3+i} Conf_i)$$

Le rapport de cotes est alors estimé par

$$\begin{aligned} \hat{RC} &= \frac{\exp(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 I_{corticostéroïde} + \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3 I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \hat{\beta}_{3+i} Conf_i)}{\exp(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \hat{\beta}_{3+i} Conf_i)} \\ &= \exp(\hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3 I_{corticostéroïde}) \end{aligned}$$

Ce rapport de cotes représente les chances de présenter l'événement d'intérêt chez les femmes ayant pris au moins une fois des AINS pendant leur grossesse par rapport à celles n'en ayant pris aucune lorsque les autres variables explicatives (ici $I_{corticostéroïde}$ et $Conf_i$) sont fixes, c'est-à-dire identiques dans les deux groupes. Ainsi, si une femme prend des corticostéroïdes en plus des AINS, le rapport de cotes est estimé par $\exp(\hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_3)$, et si elle ne prend que des AINS, par $\exp(\hat{\beta}_2)$.

Si le terme d'interaction est non statistiquement significatif, c'est-à-dire si β_3 n'est pas statistiquement significativement différent de 0, alors la démarche précédente qui consiste à ajouter une à une les variables de confusion au modèle brut, est répétée sans le terme d'interaction. Ainsi, le modèle brut sans le terme d'interaction est le suivant

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS}$$

et le modèle ajusté est

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{2+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | I_{corticostéroïde}, I_{AINS}, Conf_i)$ et c est le nombre de variables de confusion dans chacun des modèles. Le rapport de cotes pour la prise de AINS est alors estimé par $\exp(\hat{\beta}_2)$, où $\hat{\beta}_2$ est le coefficient estimé dans ce dernier modèle, et ce peu importe la consommation de corticostéroïdes.

Lorsque la proportion d'événements est petite, pas plus de 20%, le rapport de cotes est une bonne approximation du risque relatif [6]. Le risque relatif est défini comme étant le ratio des proportions de la survenue de l'événement dans chaque groupe. Un risque relatif de 2 par exemple montre qu'un groupe a deux fois plus de risque de présenter l'événement que le groupe de référence. Dans notre cas, comme les événements d'intérêt ne sont pas fréquents, nous mentionnerons le risque de présenter ces événements lors de l'interprétation des rapports de cotes.

3.2.4. Modèles de régression logistique avec comme variables explicatives les durées totales de prise de médicaments

Après avoir testé le lien entre la prise ou non de médicaments et les événements d'intérêt, nous souhaitons améliorer la modélisation de l'historique de la prise de médicament en considérant la durée totale de celle-ci pendant la période. Ainsi nous testons l'hypothèse que le risque de présenter l'événement d'intérêt augmente avec la durée totale de prise du médicament pendant la période d'intérêt.

Selon le même principe que dans la section précédente, le modèle non ajusté est d'abord présenté, puis les variables de confusion sont ajoutées une à une au modèle pour arriver au modèle complet.

Lorsque des corticostéroïdes et des AINS sont tous deux consommés pendant la période d'intérêt, alors l'effet de l'un peut dépendre soit de la durée de prise de l'autre, soit de la prise ou non de l'autre. Ainsi, si nous nous intéressons par exemple à l'effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes, la prise de AINS peut être introduite dans le modèle de deux façons :

- soit la variable explicative liée à la prise de AINS est sa durée totale de consommation,
- soit il s'agit de l'indicatrice de la prise de AINS.

Ceci nous amène donc à deux types de modèles différents où l'interaction entre les médicaments est différente.

Modèle d'interaction des durées

Dans ce modèle, les variables explicatives liées à la prise de médicaments sont les durées totales de prise de corticostéroïdes et de AINS pendant la période d'intérêt et l'interaction de ces durées. Le modèle suivant est le modèle complet avec l'interaction des durées :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 X_{\text{AINS}} + \beta_3 X_{\text{corticostéroïde}} \times X_{\text{AINS}} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} \text{Conf}_i$$

où $p = P(Y = 1 | X_{\text{corticostéroïde}}, X_{\text{AINS}}, \text{Conf}_i)$, $X_{\text{corticostéroïde}}$ et X_{AINS} sont les durées totales de prise de corticostéroïdes et de AINS respectivement pendant la période d'intérêt et c est le nombre de variables de confusion dans le modèle.

Ici, si les deux médicaments sont pris pendant la période d'intérêt, alors l'effet de l'un d'eux dépend de la durée de prise de l'autre. Par exemple, $\exp(\hat{\beta}_1)$ mesure le rapport de cotes lorsque la durée totale de prise de corticostéroïdes augmente

d'une journée pour une femme qui ne prend pas de AINS. En revanche, si une femme prend des AINS en plus des corticostéroïdes pendant la période d'intérêt, alors le rapport de cote lorsque la durée totale de prise de corticostéroïdes augmente d'une journée alors qu'elle a pris des AINS pendant X_{AINS} journées est mesuré par $\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3 X_{AINS})$.

Si le terme d'interaction est statistiquement significatif, alors ce modèle est conservé pour l'interprétation. En revanche, si le terme d'interaction est non statistiquement significatif, alors nous revenons au modèle additif sans interaction :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_{corticostéroïde} + \beta_2 X_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{2+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | X_{corticostéroïde}, X_{AINS}, Conf_i)$ et c est le nombre de variables de confusion dans le modèle. Dans ce cas, $\exp(\hat{\beta}_1)$ mesure le rapport de cotes lorsque la durée totale de prise de corticostéroïdes augmente d'une journée, qu'une femme ait pris ou non des AINS pendant la même période d'intérêt.

Modèles mixtes durée-indicatrice

Dans le cas précédent, un seul modèle suffit pour estimer l'effet de la prise de corticostéroïdes et de AINS. Ici, selon l'effet de quelle famille de médicament nous intéressons, le modèle diffère. Ainsi, dans le modèle mixte pour corticostéroïdes, les rapports de cotes associés à la prise de AINS ne nous intéressent pas spécifiquement et inversement dans le modèle mixte pour AINS.

Modèle mixte pour corticostéroïdes

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \beta_3 X_{corticostéroïde} \times I_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | X_{corticostéroïde}, I_{AINS}, Conf_i)$, $X_{corticostéroïde}$ est la durée totale de prise de corticostéroïdes pendant la période d'intérêt, I_{AINS} est l'indicatrice de la prise de AINS et c est le nombre de variables de confusion dans le modèle.

Modèle mixte pour AINS

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_{AINS} + \beta_2 I_{corticostéroïde} + \beta_3 X_{AINS} \times I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | X_{AINS}, I_{corticostéroïde}, Conf_i)$, X_{AINS} est la durée totale de prise de AINS pendant la période d'intérêt, $I_{corticostéroïde}$ est l'indicatrice de la prise de

corticostéroïdes et c est le nombre de variables de confusion dans le modèle.

Dans le cas du modèle mixte pour corticostéroïdes, $\exp(\hat{\beta}_1)$ mesure le rapport de cotes lorsque la durée totale de prise de corticostéroïdes augmente d'une journée pour une femme qui ne prend pas de AINS. En revanche, si une femme prend des AINS en plus des corticostéroïdes pendant la période d'intérêt, alors le rapport de cote lorsque la durée totale de prise de corticostéroïdes augmente d'une journée est mesuré par $\exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_3)$ et ce quel que soit sa consommation de AINS. Pour le modèle mixte pour AINS, l'interprétation des résultats est identique mais concerne l'effet de la prise de AINS.

Si l'interaction est non statistiquement significative dans l'un de ces deux modèles ou les deux, celle-ci est retirée du modèle en question. Dans un modèle ou dans l'autre, en reprenant les notations précédentes sans le terme d'interaction, seul β_1 est alors d'intérêt, que l'autre médicament ait été pris ou non.

Les statistiques descriptives ainsi que les analyses ont été faites avec le logiciel R version 3.1.2.

Chapitre 4

ANALYSES DESCRIPTIVES

4.1. VARIABLES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Les deux tableaux suivants (tableaux 4.1 et 4.2) présentent les statistiques descriptives des variables sociodémographiques et cliniques pour les cohortes grossesse et grossesse-1 telles que définies précédemment ainsi que pour les femmes ayant souffert d'AJI mais n'ayant pas été incluses dans les analyses. Les statistiques descriptives sont présentées en termes de moyenne, écart-type, minimum et maximum pour les variables continues et en termes d'effectif et pourcentage pour les variables discrètes. De plus, pour toutes les variables, le nombre d'observations manquantes dans chaque groupe ainsi que le pourcentage est présenté. Les valeurs-p exactes du test de Student pour les variables continues et du test du Khi-deux de Pearson pour les variables discrètes sont également présentées pour comparer la cohorte grossesse au reste des cas et, lorsqu'elle est significative, celle-ci est en gras dans le tableau.

TABLEAU 4.1. Statistiques descriptives des variables sociodémographiques et cliniques continues

		Cohorte grossesse (<i>N</i> =356)	Cohorte grossesse-1 (<i>N</i> =243)	Reste des cas non étudiés (<i>N</i> =1400)	Valeur-p ¹
Âge à l'accouchement	Moyenne	23,73	24,20	25,05	<0,001
	Écart-type	3,82	3,92	4,37	
	Minimum ; maximum	16 ; 35	16 ; 35	16 ; 40	
	Manquantes (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Scolarité	Moyenne	12,28	12,35	13,41	<0,001
	Écart-type	2,79	2,83	2,77	
	Minimum ; maximum	4 ; 27	6 ; 27	3 ; 22	
	Manquantes (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,14%)	

¹Test de Student entre la cohorte grossesse et le reste des cas non étudiés

TABLEAU 4.2. Statistiques descriptives des variables sociodémographiques et cliniques discrètes

		Cohorte grossesse (N=356)	Cohorte grossesse-1 (N=243)	Reste des cas non étudiés (N=1400)	Valeur-p ²
		Effectif (% ¹)	Effectif (% ¹)	Effectif (% ¹)	
Quintile matériel	1	44 (12,75%)	30 (12,82%)	169 (12,65%)	0,3498
	2	54 (15,65%)	38 (16,24%)	216 (16,17%)	
	3	61 (17,68%)	41 (17,52%)	291 (21,78%)	
	4	81 (23,48%)	58 (24,79%)	309 13(23,0%)	
	5	105 (30,43%)	67 (28,63%)	351 (26,27%)	
	Manquantes	11 (3,09%)	9 (3,70%)	64 (4,57%)	
Quintile social	1	44 (16,24%)	32 (17,78%)	214 (25,45%)	0,0074
	2	54 (19,93%)	37 (20,56%)	187 (22,24%)	
	3	60 (22,14%)	39 (21,67%)	146 (17,36%)	
	4	60 (22,14%)	43 (23,89%)	149 (17,72%)	
	5	53 (19,56%)	29 (16,11%)	145 (17,24%)	
	Manquantes	85 (23,88%)	63 (25,93%)	559 (39,93%)	
Hypertension avant la grossesse	Oui	42 (11,80%)	30 (12,35%)	110 (7,86%)	0,0241
	Non	314 (88,20%)	213 (87,65%)	1290 (92,14%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Diabète avant la grossesse	Oui	6 (1,69%)	6 (2,47%)	9 (0,64%)	0,1127
	Non	350 (98,31%)	237 (97,53%)	1391 (99,36%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

¹Hormis pour les pourcentages de données manquantes qui sont calculés sur le Nombre d'observations total, les pourcentages sont calculés sur Nombre d'observations total - Nombre d'observations manquantes

²Test du Khi-deux de Pearson entre la cohorte grossesse et le reste des cas non étudiés

Nous pouvons constater que la variable diabète a de très petits effectifs pour les trois groupes (< 3%). Nous verrons à la section 4.4 si cette variable sera conservée dans les modèles ou non par la suite.

Comme nous avons vu à la section 3.2.1, trois variables tentent de mesurer le statut économique : la scolarité et les quintiles matériel et social. Il s'agit donc de choisir laquelle de ces trois variables va être incluse dans le modèle comme variable de confusion.

Tout d'abord, pour ce qui est des quintiles matériel et social, il s'agit ici de variables calculées par la RAMQ selon l'indice de Pampalon à partir des six caractères du code postal. Donc, contrairement à la scolarité, toutes les femmes ayant le même code postal se verront attribuer la même valeur pour ces quintiles. De plus, environ 3% des femmes ont la variable quintile matériel manquante dans les deux périodes et 25% des femmes pour le quintile social alors que l'information concernant la scolarité est disponible pour toutes les femmes des deux cohortes.

Quant à la variable scolarité, elle provient, selon Chantal Girard, démographe à l'ISQ, du registre des naissances et est compilée quelques jours après la naissance de l'enfant lorsque la mère doit remplir le formulaire de l'état civil pour enregistrer l'enfant. C'est donc une variable auto-déclarée qui induit son lot de biais. De plus, la définition de cette variable a changé en 2005. En effet, avant 2005, le nombre d'années passées à l'école était demandé ce qui facilitait notamment la tâche aux immigrantes. Depuis 2005, le diplôme le plus avancé obtenu (primaire, secondaire, collégial, universitaire) est demandé et est ensuite converti en années par l'ISQ (par exemple, si le diplôme le plus avancé obtenu est secondaire, le nombre d'années de scolarité inscrit est 11).

Cependant, cette nouvelle définition soulève deux problèmes majeurs. Le premier étant qu'aucune distinction n'est faite au niveau de l'université, que le diplôme le plus avancé obtenu soit un baccalauréat ou un postdoctorat, le nombre d'années d'étude inscrit est le même. Deuxièmement, certaines femmes ont peut-être souhaité préciser quel niveau de scolarité maximum elles ont atteint sans nécessairement avoir eu leur diplôme (par exemple, les femmes qui ont un secondaire 4 ne veulent souvent pas cocher primaire et cochent secondaire en inscrivant 4 à côté). Dans ce cas, l'ISQ inscrit comme nombre d'années d'étude 10 au lieu de 6 comme c'est le cas pour celles qui ont répondu à la question telle que formulée et ont donc indiqué qu'elles n'avaient complété que le niveau primaire. Le tableau 4.3 présente la proportion de femmes ayant accouché avant et après le 1^{er} janvier 2005 pour chaque cohorte.

TABLEAU 4.3. Proportion de femmes ayant accouché avant/après 2005

	Cohorte grossesse ($N=356$)	Cohorte grossesse-1 ($N=243$)
Avant le 1 ^{er} janvier 2005	214 (60,11%)	138 (56,79%)
Après le 1 ^{er} janvier 2005	142 (39,89%)	105 (43,21%)

Étant donné qu'il y a une proportion importante de femmes dont la scolarité est mesurée avant le changement de définition en 2005 et une proportion

importante après pour chacune des deux cohortes, il est difficilement justifiable d'utiliser cette variable. Malgré le fait de présenter l'avantage d'être une variable mesurée sur chaque individu, la scolarité est une variable très imprécise du fait de son changement de définition en 2005. Une solution possible pour remédier à cette imprécision due au changement de définition serait de catégoriser la variable scolarité en deux : « n'a pas de diplôme de secondaire » et « a un diplôme de secondaire ». Les femmes ayant moins de onze années de scolarité appartiendraient à la première catégorie et celles ayant onze années et plus appartiendraient à la seconde. Les effectifs et pourcentages de cette variable dichotomique ainsi que le nombre d'observations manquantes sont présentés ci-dessous pour l'ensemble des cas et les deux cohortes d'intérêt. La valeur-p exacte du test du Khi-deux de Pearson pour comparer la cohorte grossesse au reste des cas est également présentée et, lorsqu'elle est significative, celle-ci est en gras dans le tableau.

TABLEAU 4.4. Statistiques descriptives de la variable *A un diplôme de secondaire*

		Cohorte grossesse (<i>N</i> =356)	Cohorte grossesse-1 (<i>N</i> =243)	Reste des cas non étudiés (<i>N</i> =1400)	Valeur-p ²
		Effectif (% ¹)	Effectif (% ¹)	Effectif (% ¹)	
A un diplôme de secondaire	Oui	282 (79,21%)	195 (80,25%)	1237 (88,48%)	<0,001
	Non	74 (20,79%)	48 (19,75%)	161 (11,52%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,14%)	

¹Hormis pour les pourcentages de données manquantes qui sont calculés sur le Nombre d'observations total, les pourcentages sont calculés sur Nombre d'observations total - Nombre d'observations manquantes

²Test du Khi-deux de Pearson entre la cohorte grossesse et le reste des cas non étudiés

Cette nouvelle variable dichotomique a donc l'avantage d'être plus fiable que le nombre d'années d'étude.

Pour résumer, d'une part les variables liées à la scolarité n'ont aucune donnée manquante pour chacune des deux cohortes et sont individuelles contrairement aux quintiles matériel et social, et d'autre part, la variable « A un diplôme secondaire » est plus précise que la variable continue Scolarité. Ainsi, la variable « A un diplôme secondaire » est conservée comme variable de confusion pour tenter de mesurer le statut économique dans les modèles de régression.

4.2. VARIABLES D'INTÉRÊT

Le but de ce mémoire étant de voir s'il existe un lien entre la prise de certains médicaments dans le traitement de l'AJI et les événements néfastes lors de l'accouchement et pendant la première année de vie du bébé, certaines des variables d'intérêt sont les suivantes : malformation congénitale, petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG), prématuré, mort-né et éclampsie.

À ces variables s'ajoutent les résultats plus généraux à l'accouchement chez la mère et chez le bébé, les complications maternelles et néonatales. Contrairement aux précédentes variables, celles-ci ne sont pas obtenues directement mais sont la combinaison de plusieurs événements. Ainsi, les complications maternelles impliquent la présence ou non d'au moins un de ces événements liés à la mère pendant la grossesse : diabète, hypertension et éclampsie ; et les complications néonatales impliquent celle d'au moins un de ces événements liés au bébé : mort-né, petit poids à la naissance (poids à la naissance inférieur à 2,5 kg peu importe l'âge gestationnel), prématuré, petit pour l'âge gestationnel et malformation congénitale.

Le tableau 4.5 présente les statistiques descriptives des variables d'intérêt en termes d'effectif et de pourcentage. Le nombre d'observations manquantes et le pourcentage correspondant sont également présentés. La valeur-p exacte du test du Khi-deux de Pearson pour comparer la cohorte grossesse au reste des cas est présentée et, lorsqu'elle est significative, celle-ci est en gras dans le tableau.

TABLEAU 4.5. Statistiques descriptives des variables d'intérêt

		Cohorte grossesse (<i>N</i> =356)	Cohorte grossesse-1 (<i>N</i> =243)	Reste des cas non étudiés (<i>N</i> =1400)	Valeur-p ¹
		Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)	
Malformation congénitale	Oui	43 (12,08%)	28 (11,52%)	141 (10,09%)	0,3201
	Non	313 (87,92%)	215 (88,48%)	1256 (89,91%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,21%)	
Complications maternelles	Oui	94 (26,40%)	67 (27,57%)	326 (23,47%)	0,2775
	Non	262 (73,60%)	176 (72,43%)	1063 (76,53%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	11 (0,79%)	
Complications néonatales	Oui	132 (37,08%)	76 (31,28%)	515 (36,79%)	0,9675
	Non	224 (62,92%)	167 (68,72%)	885 (63,21%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PPAG	Oui	63 (17,70%)	34 (13,99%)	180 (12,86%)	0,0229
	Non	293 (82,30%)	209 (86,01%)	1220 (87,14%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Prématuré	Oui	41 (11,52%)	22 (9,05%)	117 (8,36%)	0,0790
	Non	315 (88,48%)	221 (90,95%)	1283 (91,64%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Mort-né	Oui	3 (0,85%)	2 (0,83%)	125 (8,95%)	<0,001
	Non	350 (99,15%)	239 (99,17%)	1271 (91,05%)	
	Manquantes	3 (0,84%)	2(0,82%)	4 (0,29%)	
Éclampsie	Oui	13 (3,65%)	9 (3,70%)	56 (4,01%)	0,8756
	Non	343 (96,35%)	234 (96,30%)	1341 (95,99%)	
	Manquantes	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,21%)	

¹Test du Khi-deux de Pearson entre la cohorte grossesse et le reste des cas non étudiés

Nous pouvons constater dans ce tableau (4.5) que pour certaines variables, des effectifs sont relativement petits (moins de 10%). Il est légitime de se poser alors la question de savoir s'il est acceptable d'ajuster des modèles de régression logistique sur certaines de ces variables. Selon les pages 407 et 408 de Peduzzi et al. [7], un minimum de 10 événements par variable incluse dans le modèle est nécessaire pour avoir une estimation fiable des coefficients de la régression. En 2006, Vittinghoff et McCulloch [28] démontrent avec un très grand nombre de simulations que la valeur de 10 est trop conservatrice et qu'avec un minimum de

5 événements par variable, l'estimation des coefficients demeure acceptable. En bas de ce seuil, le biais d'estimation et la couverture des intervalles de confiance pour les coefficients deviennent inadéquats.

Le tableau 4.6 présente le nombre de variables ainsi que le nombre d'événements minimum nécessaires pour les différents types de modèles : modèles bruts avec et sans interaction et modèles ajustés avec et sans interaction.

TABLEAU 4.6. Nombre minimum d'événements nécessaire en fonction du nombre de variables explicatives par modèle

		Sans interaction	Avec interaction
Modèle non ajusté	Nombre de variables	3	4
	Nombre minimum d'événements	15* ; 30**	20* ; 40**
Modèle ajusté	Nombre de variables	6	7
	Nombre minimum d'événements	30* ; 60**	35* ; 70**

* Basé sur l'approche de Vittinghoff et McCulloch (2006)

** Basé sur l'approche de Peduzzi et al. (1996)

Si nous regardons les effectifs de la table 4.5, nous pouvons déjà voir que les événements mort-né et éclampsie ne respectent pas la règle des 5 événements par variable pour les deux cohortes, même pour le modèle non ajusté sans interaction. Ces deux événements ne seront donc pas retenus pour la suite des analyses.

De plus, bien que le modèle non ajusté soit appliqué aux données, le modèle dont les résultats nous intéressent au final pour l'interprétation est le modèle ajusté pour le biais de confusion. Or l'événement *Prématuré* n'a pas un effectif suffisant dans la cohorte grossesse-1, il ne sera donc pas conservé pour les analyses dans cette cohorte. Pour ce qui est de *malformation congénitale*, l'effectif de 28 pour la cohorte grossesse-1 est légèrement sous la limite minimum de 30 proposée dans le cas où il n'y a pas d'interaction, mais cet événement sera tout de même modélisé pour cette cohorte et les résultats seront interprétés avec prudence en mentionnant leur manque de précision.

4.3. VARIABLES EXPLICATIVES LIÉES À LA PRISE DE MÉDICAMENTS

4.3.1. Indicatrices

Dans un premier temps, la prise ou non de médicaments pendant la période d'intérêt est modélisée avec trois indicatrices, une pour chaque famille de médicaments, soit les corticostéroïdes, les AINS et les ARMMs. Les tableaux 4.7 et 4.8 présentent les effectifs et pourcentages de ces trois variables indicatrices pour chacune des deux cohortes d'intérêt : la cohorte grossesse et la cohorte grossesse-1. Les effectifs sont présentés en fonction des événements d'intérêt mais aussi au total.

TABLEAU 4.7. Tableaux croisés des variables indicatrices avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse

		Cohorte grossesse ($N=356$)					
		Effectifs (%)					
		Corticostéroïdes		AINS		ARMMs	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Malformation congénitale	Non	274 (76,97%)	39 (10,96%)	295 (82,87%)	18 (5,06%)	304 (85,39%)	9 (2,53%)
	Oui	34 (9,55%)	9 (2,53%)	37 (10,39%)	6 (1,69%)	38 (10,67%)	5 (1,40%)
Complications néonatales	Non	194 (54,49%)	30 (8,43%)	209 (58,71%)	15 (4,21%)	217 (60,96%)	7 (1,97%)
	Oui	114 (32,02%)	18 (5,06%)	123 (34,55%)	9 (2,53%)	125 (35,11%)	7 (1,97%)
Complications maternelles	Non	228 (64,04%)	34 (9,55%)	244 (68,54%)	18 (5,06%)	256 (71,91%)	6 (1,69%)
	Oui	80 (22,47%)	14 (3,93%)	88 (24,72%)	6 (1,69%)	86 (24,16%)	8 (2,25%)
PPAG	Non	251 (70,51%)	42 (11,80%)	273 (76,69%)	20 (5,62%)	282 (79,21%)	11 (3,09%)
	Oui	57 (16,01%)	6 (1,69%)	59 (16,57%)	4 (1,12%)	60 (16,85%)	3 (0,84%)
Prématuré	Non	275 (77,25%)	40 (11,24%)	293 (82,30%)	22 (6,18%)	303 (85,11%)	12 (3,37%)
	Oui	33 (9,27%)	8 (2,25%)	39 (10,96%)	2 (0,56%)	39 (10,96%)	2 (0,56%)
Total		308 (86,52%)	48 (13,48%)	332 (93,26%)	24 (6,74%)	342 (96,07%)	14 (3,93%)

TABLEAU 4.8. Tableaux croisés des variables indicatrices avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse-1

		Cohorte grossesse-1 ($N=243$)					
		Effectifs (%)					
		Corticostéroïdes		AINS		ARMMs	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Malformation congénitale	Non	170 (69,96%)	45 (18,52%)	160 (65,84%)	55 (22,63%)	208 (85,60%)	7 (2,88%)
	Oui	21 (8,64%)	7 (2,88%)	23 (9,47%)	5 (2,06%)	26 (10,70%)	2 (0,82%)
Complications néonatales	Non	131 (53,91%)	36 (14,81%)	122 (50,21%)	45 (18,52%)	162 (66,67%)	5 (2,06%)
	Oui	60 (24,69%)	16 (6,58%)	61 (25,10%)	15 (6,17%)	72 (29,63%)	4 (1,65%)
Complications maternelles	Non	140 (57,61%)	36 (14,81%)	139 (57,20%)	37 (15,23%)	173 (71,19%)	3 (1,23%)
	Oui	51 (20,99%)	16 (6,58%)	44 (18,11%)	23 (9,47%)	61 (25,10%)	6 (2,47%)
PPAG	Non	163 (67,08%)	46 (18,93%)	156 (64,20%)	53 (21,81%)	202 (83,13%)	7 (2,88%)
	Oui	28 (11,52%)	6 (2,47%)	27 (11,11%)	7 (2,88%)	32 (13,17%)	2 (0,82%)
Prématuré	Non	175 (72,02%)	46 (18,93%)	166 (68,31%)	55 (22,63%)	213 (87,65%)	8 (3,29%)
	Oui	16 (6,58%)	6 (2,47%)	17 (7%)	5 (2,06%)	21 (8,64%)	1 (0,41%)
Total		191 (78,60%)	52 (21,40%)	183 (75,31%)	60 (24,69%)	234 (96,30%)	9 (3,70%)

Dans les tableaux ci-dessus (4.7 et 4.8), nous pouvons voir que dans les deux cohortes, les femmes ayant pris au moins une fois des ARMMs sont peu nombreuses (14 et 9 femmes pour les cohortes grossesse et grossesse-1 respectivement). De plus, lorsque les femmes sont réparties selon si elles présentent ou non l'un des événements d'intérêt, les effectifs deviennent encore plus faibles chez les femmes ayant présenté ces événements d'intérêt (entre 2 et 8 femmes pour la cohorte grossesse et entre 1 et 6 femmes pour la cohorte grossesse-1). Or le

critère énoncé précédemment (table 4.6) pour sélectionner quels événements d'intérêt seront analysés s'applique également au nombre d'occurrences des variables explicatives. Nous pouvons voir que les effectifs de ARMMs sont inférieurs au nombre minimum de 15 événements dans le modèle non ajusté sans interaction, effectif nécessaire pour la validité des résultats. Ainsi la prise ou non de ARMMs pendant les deux périodes d'intérêt n'est pas conservée dans la suite des analyses pour aucun des événements d'intérêt et seules les familles de corticostéroïdes et de AINS sont utilisées pour les modèles.

D'autre part, rappelons que l'événement prématuré ne sera pas analysé pour la cohorte grossesse-1 à cause des effectifs trop faibles. Ici, nous pouvons voir que, pour la cohorte grossesse, parmi les femmes ayant présenté cet événement, seules 8 ont pris des corticostéroïdes et 2 des AINS ce qui est nettement inférieur à 15. Comme ce qui nous intéresse est justement l'effet de la prise de médicaments sur les événements d'intérêt et que ceux-ci n'ont pas assez d'effectifs pour être inclus dans les analyses, l'événement *Prématuré* ne sera pas analysé pour la cohorte grossesse non plus.

Nous venons de voir une façon de modéliser la prise de médicaments assez simple, c'est-à-dire une femme a pris ou non un médicament. En réalité la prise de médicaments est plus nuancée que cela. Ainsi, il peut être intéressant de s'intéresser à la durée totale de prise de AINS et de corticostéroïdes pendant la période d'intérêt.

4.3.2. Durées totales

Pour chaque femme ayant pris au moins une fois des corticostéroïdes ou des AINS pendant la période d'intérêt, leur consommation de médicaments pendant cette période est présentée dans les graphiques ci-dessous ainsi que la durée de leur grossesse. Le premier graphique correspond à la grossesse et le second à la grossesse et l'année précédente.

Sur chaque graphique, les femmes sont ordonnées de celles qui ont arrêté leur médication le plus tard pendant la période à celle qui l'ont arrêtée le plus tôt. Comme il peut être intéressant de voir à quel moment de la grossesse ces femmes ont stoppé leur médication, les trimestres sont indiqués sur les graphiques, le premier se terminant au 98^{ème} jour de grossesse, le second au 196^{ème} et le troisième, pour une grossesse « normale », au 280^{ème} [10]. De plus, une prescription étant généralement de 30 jours, la limite des 30 jours après le début de la grossesse est présentée de telle sorte que nous pouvons voir si des femmes semblent simplement avoir terminé leur prescription commencée peu avant la grossesse. Certaines ont peut-être également continué de suivre leur prescription dans les premiers jours de

la grossesse ne sachant pas encore qu'elles étaient enceintes. Dans le second graphique, la première ligne verticale correspond au début de la grossesse et permet donc de distinguer l'année avant la conception de la grossesse.

Les prescriptions des deux familles de médicaments, corticostéroïdes et AINS, sont présentées sur un même graphique. Ainsi, pour faire la distinction entre les différents médicaments, les prescriptions des premiers sont représentées par des lignes pointillées noires tandis que les prescriptions des seconds par des lignes rouges. Les lignes horizontales gris pâle représentent la durée de la grossesse de chaque femme pour le premier graphique et l'année précédant la conception en plus de la durée de chaque grossesse pour le second graphique.

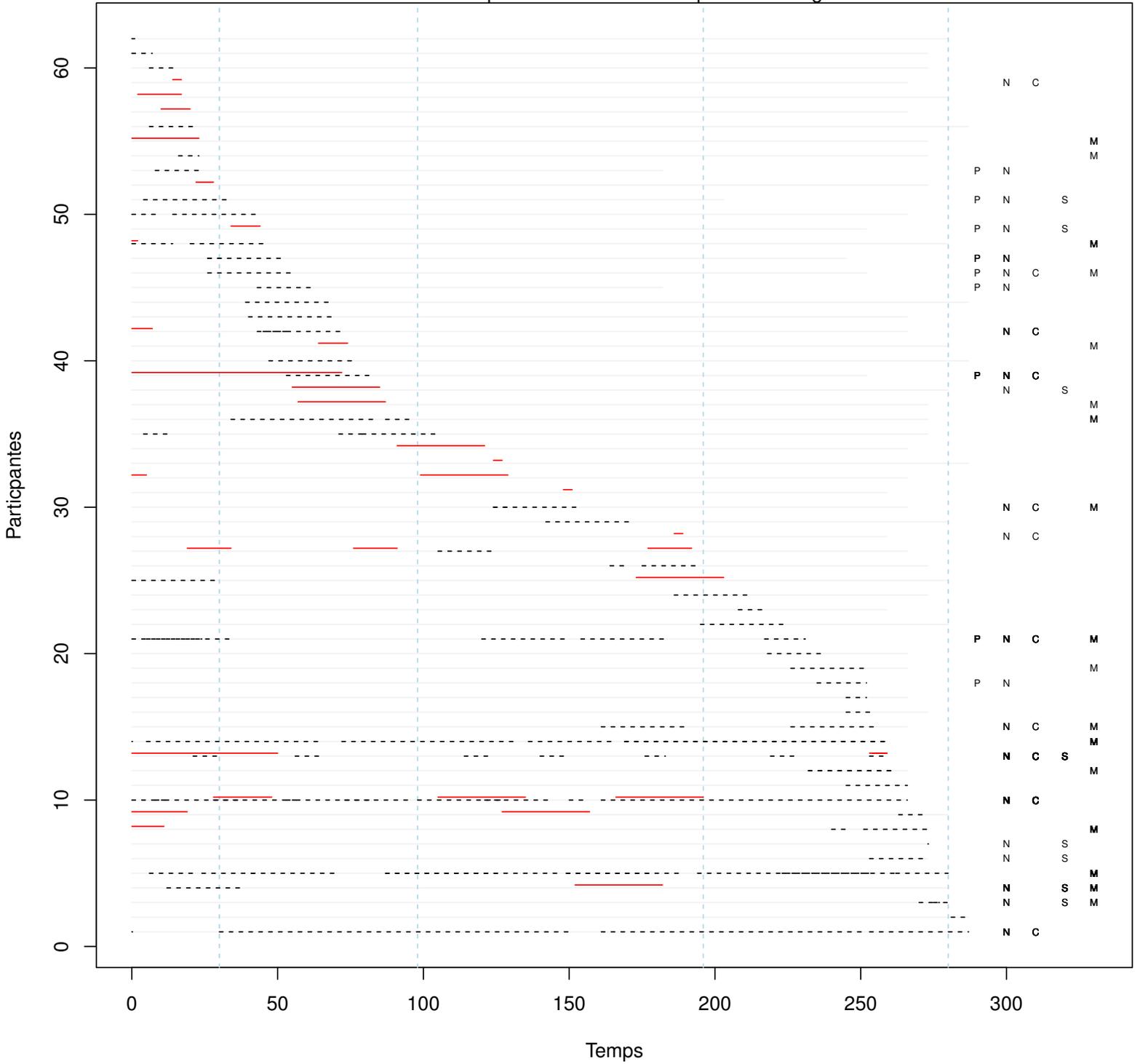
Enfin, comme nous nous intéressons au lien entre la prise de médicaments et les événements néfastes lors de l'accouchement, pour chaque femme, si l'un des événements d'intérêt a eu lieu alors une lettre correspondante est inscrite au bout de la ligne :

- P : prématuré ;
- N : complications néonatales ;
- C : malformation congénitale ;
- S : PPAG ;
- M : complications maternelles.

Les graphiques où les femmes sont ordonnées selon si elles ont eu ou non l'un de ces événements néfastes sont présentés dans l'annexe A.

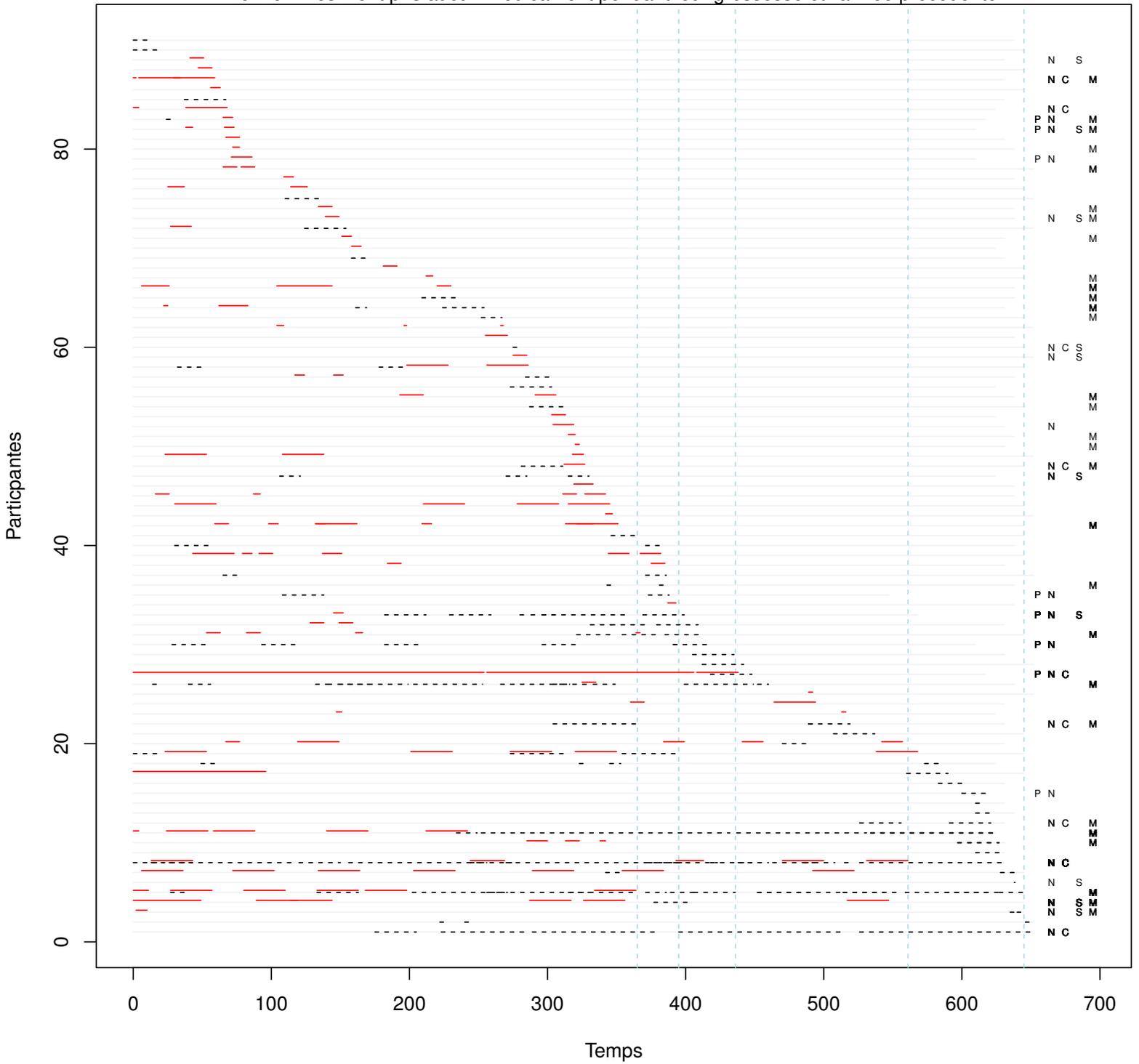
Prise de médicaments pendant la grossesse de chaque participante

294 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse



Prise de médicaments pendant la grossesse et l'année précédente de chaque participante

152 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse et l'année précédente



Nous pouvons constater qu'il y a beaucoup de variabilité dans la prise de médicament en terme de durée, donc il est pertinent de faire également les modèles de régression logistique avec les durées totales plutôt que seulement les indicatrices de prise de médicaments.

Étant donné que dans chacune des cohortes, la proportion de femmes n'ayant pris aucun médicament est élevée, les statistiques descriptives des durées totales dépendront fortement de cette proportion de zéros. Ainsi les statistiques descriptives des durées totales de consommation de corticostéroïdes et de AINS sont présentées dans le tableau 4.9 ci-dessous en termes de moyenne, écart-type, minimum et maximum pour chaque période d'intérêt. Le N présenté correspond au nombre de femmes ayant pris au moins une fois un médicament.

TABLEAU 4.9. Statistiques descriptives des durées totales (en jours) de consommation de corticostéroïdes et de AINS parmi celles qui en ont pris

		Cohorte grossesse	Cohorte grossesse-1
Corticostéroïdes	N	48	52
	Moyenne	45,35	72,27
	Écart-type	64,92	127,04
	Minimum ; maximum	1 ; 267	1 ; 632
AINS	N	24	60
	Moyenne	25,50	46,62
	Écart-type	22,11	71,42
	Minimum ; maximum	3 ; 80	4 ; 434

4.4. SÉLECTION DES VARIABLES DE CONFUSION

Comme mentionné précédemment, dans le tableau 4.2, nous avons pu constater que certaines variables étaient peu fréquentes dans les cohortes grossesse et grossesse-1, notamment le diabète avant la grossesse. Afin de savoir si cette variable en particulier, et possiblement d'autres, seront gardées comme variables de confusion dans la suite des analyses, nous présentons ci-dessous les tableaux croisés des variables de confusion dichotomiques (hypertension et diabète avant la grossesse ainsi que l'obtention du diplôme de secondaire) en fonction des événements d'intérêt.

TABLEAU 4.10. Tableaux croisés des variables de confusion avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse

		Cohorte grossesse ($N=356$)					
		Effectifs (%)					
		Hypertension avant la grossesse		Diabète avant la grossesse		A un diplôme de secondaire	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Malformation congénitale	Non	277 (77,81%)	36 (10,11%)	307 (86,24%)	6 (1,69%)	67 (18,82%)	246 (69,10%)
	Oui	37 (10,39%)	6 (1,69%)	43 (12,08%)	0 (0%)	7 (1,97%)	36 (10,11%)
Complications néonatales	Non	202 (56,74%)	22 (6,18%)	220 (61,80%)	4 (1,12%)	42 (11,80%)	182 (51,12%)
	Oui	112 (31,46%)	20 (5,62%)	130 (36,52%)	2 (0,56%)	32 (8,99%)	100 (28,09%)
Complications maternelles	Non	262 (73,60%)	0 (0%)	262 (73,60%)	0 (0%)	49 (13,76%)	213 (59,83%)
	Oui	52 (14,61%)	42 (11,80%)	88 (24,72%)	6 (1,69%)	25 (7,02%)	69 (19,38%)
PPAG	Non	262 (73,60%)	31 (8,71%)	288 (80,90%)	5 (1,40%)	62 (17,42%)	231 (64,89%)
	Oui	52 (14,61%)	11 (3,09%)	62 (17,42%)	1 (0,28%)	12 (3,37%)	51 (14,33%)
Prématuré	Non	281 (78,93%)	34 (9,55%)	310 (87,08%)	5 (1,40%)	60 (16,85%)	255 (71,63%)
	Oui	33 (9,27%)	8 (2,25%)	40 (11,24%)	1 (0,28%)	14 (3,93%)	27 (7,58%)

TABLEAU 4.11. Tableaux croisés des variables de confusion avec les variables d'intérêt pour la cohorte grossesse-1

		Cohorte grossesse-1 ($N=243$)					
		Effectifs (%)					
		Hypertension avant la grossesse		Diabète avant la grossesse		A un diplôme de secondaire	
		Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Malformation congénitale	Non	188 (77,37%)	27 (11,11%)	209 (86,01%)	6 (2,47%)	44 (18,11%)	171 (70,37%)
	Oui	25 (10,29%)	3 (1,23%)	28 (11,52%)	0 (0%)	4 (1,65%)	24 (9,88%)
Complications néonatales	Non	149 (61,32%)	18 (7,41%)	163 (67,08%)	4 (1,65%)	31 (12,76%)	136 (55,97%)
	Oui	64 (26,34%)	12 (4,94%)	74 (30,45%)	2 (0,82%)	17 (6,99%)	59 (24,28%)
Complications maternelles	Non	176 (72,43%)	0 (0%)	176 (72,43%)	0 (0%)	31 (12,76%)	145 (59,67%)
	Oui	37 (15,23%)	30 (12,35%)	61 (25,10%)	6 (2,47%)	17 (6,99%)	50 (20,58%)
PPAG	Non	187 (76,95%)	22 (9,05%)	204 (83,95%)	5 (2,06%)	40 (16,46%)	169 (69,55%)
	Oui	26 (10,70%)	8 (3,29%)	33 (13,58%)	1 (0,41%)	8 (3,29%)	26 (10,70%)
Prématuré	Non	193 (79,42%)	28 (11,52%)	216 (88,89%)	5 (2,06%)	42 (17,28%)	179 (73,66%)
	Oui	20 (8,23%)	2 (0,82%)	21 (8,64%)	1 (0,41%)	6 (2,47%)	16 (6,58%)

De la même façon que pour les ARMMs précédemment, nous pouvons voir que la variable diabète a de très petits effectifs dans chacune des cohortes, que ce soit au total ou selon si les femmes ont présenté ou non un des événements d'intérêt (entre 0 et 6 femmes ayant présenté les événements d'intérêt pour les cohortes grossesse et grossesse-1). De ce fait, nous ne serons pas en mesure d'estimer adéquatement la contribution de cette variable dans le biais de confusion, elle ne sera donc pas conservée dans la suite des analyses.

Pour ce qui est de l'effectif 0 dans le tableau croisé entre *Complications maternelles* et *Hypertension pré-grossesse*, cela est dû à ce qui entre dans la définition de *Complications maternelles*. Comme mentionné précédemment, l'hypertension pendant la grossesse fait partie des complications maternelles. Or il est légitime de penser qu'une femme qui fait de l'hypertension avant sa grossesse, en fera également pendant, et l'hypertension pré-grossesse est l'une des variables de confusion. Le tableau 4.12 présente la répartition des femmes qui ont fait de l'hypertension avant la grossesse selon qu'elles présentent des complications maternelles ou non.

TABLEAU 4.12. Répartition des femmes ayant fait de l'hypertension avant leur grossesse selon qu'elles aient eu des complications maternelles ou non

		Cohorte grossesse	Cohorte grossesse-1
Complications maternelles	Oui	42	30
	Non	0	0

Du fait de ce lien très fort entre les deux variables, l'hypertension pré-grossesse ne sera exceptionnellement pas prise en compte dans les modèles dont la variable d'intérêt est *Complications maternelles*.

Pour résumer, les événements mort-né, éclampsie et prématuré ne seront pas analysés en raison d'un nombre trop faible d'événements par variable incluse dans le modèle. De plus, la famille des ARMMs ne sera pas prise en compte pour tenter d'expliquer les événements d'intérêt en fonction de la prise de médicaments dans le traitement de l'AIJ dû à un trop petit effectif de femmes ayant pris ces médicaments. De façon similaire, la variable diabète ne sera pas incluse dans les modèles comme variable de confusion. Ainsi, les variables de confusion restantes sont les suivantes : l'âge à l'accouchement, l'hypertension pré-grossesse (excepté pour les modèles dont l'événement d'intérêt est *Complications maternelles*) et l'obtention du diplôme de secondaire.

4.5. LIMITES DE L'ÉTUDE

Comme cela a été soulevé précédemment lors de la sélection de variables pour les analyses, le principal problème est que les femmes sélectionnées doivent être intégralement sur la RAMQ pendant les périodes d'intérêt et donc ne présentent qu'un sous-échantillon, pas nécessairement représentatif, de la population. En effet, il est légitime de penser que certaines caractéristiques de ce sous-échantillon

diffèrent significativement de celles de la population, notamment l'âge à l'accouchement ou l'éducation. Cela amène des difficultés pour généraliser les résultats de l'étude à l'ensemble des femmes ayant souffert d'AJI.

Dans ce chapitre, des tests statistiques ont été faits pour comparer les 356 femmes exclusivement sur la RAMQ pendant leur grossesse des autres femmes ayant souffert d'AJI. Nous avons pu noter dans les tableaux 4.1 à 4.4 que l'âge à l'accouchement (valeur- $p < 0,001$), le nombre d'années d'étude (valeur- $p < 0,001$), la proportion de femmes ayant obtenu un diplôme de secondaire (valeur- $p < 0,001$) et le quintile social (valeur- $p = 0,0074$) différaient de façon statistiquement significative entre les deux groupes de femmes. Les femmes intégralement sur la RAMQ pendant leur grossesse sont donc plus jeunes à leur premier accouchement (avec une moyenne de 23,73 ans contre 25,05 ans pour les autres), sont moins éduquées (avec une moyenne de 12,28 années d'étude et une proportion de 79,21% ayant eu leur diplôme de secondaire contre 13,41 années et 88,48% pour les autres) et ont un statut social moins élevé (se référer au tableau 4.2 pour les proportions dans les différentes catégories du quintile social) que les femmes ayant été à un moment donné de leur grossesse sur une assurance privée. Nous avons également observé dans les tableaux 4.2 et 4.5 respectivement que plus de femmes, en terme de proportion, faisaient de l'hypertension avant la grossesse (avec une proportion de 11,80% contre 7,86% pour les autres et une valeur- p de 0,0241) et ont donné naissance à un bébé ayant un petit poids pour son âge gestationnel (avec une proportion de 17,70% contre 12,86% pour les autres et une valeur- p de 0,0229) dans la cohorte grossesse que parmi les 1400 autres cas.

Dans ce chapitre, nous avons également mentionné les petits effectifs au sein d'une même cohorte pour les événements d'intérêt ou bien le peu de femmes ayant pris un type de médicament et les problèmes que cela engendrait. Mais la taille même des échantillons assez petite apporte elle aussi certaines limites. Afin de s'assurer que les périodes pour lesquelles il n'y avait pas de prescriptions étaient des périodes où aucun médicament n'avait été pris et non des périodes où l'information manquait simplement, il était nécessaire d'avoir l'intégralité de l'historique de consommation de médicaments des femmes de l'échantillon. De ce fait, seules les femmes intégralement sur la RAMQ soit pendant leur grossesse pour la première cohorte soit pendant leur grossesse et l'année précédente pour la seconde ont été sélectionnées. Comme le montre la figure 2.1, avec ce critère de sélection, nous passons de 1756 femmes ayant souffert d'AJI à 356 femmes pour la cohorte grossesse et 243 femmes pour la cohorte grossesse-1, soit une baisse d'effectif d'environ 80% et 86%. Ceci implique que la puissance statistique des

modèles de régression logistique ajustés aux données n'est pas très élevée et donc à fortiori, si l'effet réel est petit il peut ne pas être détecté et ce qui est conclu comme étant non statistiquement significatif peut, en réalité, l'être. Ces deux points sont vrais quel que soit la taille de l'échantillon mais lorsque celle-ci est petite, il est d'autant plus pertinent de les soulever.

La consommation de médicaments et la modélisation que nous en faisons présente également quelques limites. D'un côté, la prise de médicaments de chaque femme est complètement basée sur les prescriptions de médicaments que celle-ci a reçues. Or il se peut très bien qu'une femme se soit vue prescrire un médicament et soit allée le chercher à la pharmacie sans nécessairement le prendre ou du moins le prendre de façon continue durant toute la durée de la prescription. Cependant, il est impossible de connaître la consommation réelle de médicaments de chaque femme et la meilleure approximation qui puisse être faite est d'utiliser les prescriptions, comme ce qui a été fait durant cette étude. D'un autre côté, aucune distinction n'est faite quant à la dose prescrite du médicament ni au moment où les médicaments sont consommés, par exemple pour la cohorte grossesse-1, les médicaments pris pendant la grossesse ou ceux pris l'année précédente sont traités de la même façon dans nos modèles. Également, l'effet de prendre un médicament durant le premier ou le troisième trimestre n'est peut-être pas le même, mais nos modèles ne font pas cette distinction. Enfin, comme il a été mentionné au chapitre 1, les AINS sont non seulement disponibles avec ordonnance mais aussi en vente libre. Dû au fait qu'aucune traçabilité de ceux en vente libre n'est possible, la consommation de ceux-ci n'est pas prise en compte dans les analyses alors qu'ils pourraient tout de même avoir un effet même s'ils sont moins forts que ceux prescrits sur ordonnance.

Une dernière limite de l'étude concerne les variables de confusion. Comme nous venons de le voir, certaines variables à notre disposition ont dû être abandonnées dans les modèles également à cause de trop faibles effectifs. Mais il y a également des variables qui auraient été pertinentes comme variables de confusion mais dont nous ne disposons pas. En effet, la sévérité de la maladie par exemple aurait été appropriée dans les modèles. Une femme ayant souffert plus sévèrement d'AJI qu'une autre femme aura probablement d'une part, plus de médicaments à prendre, et d'autre part, plus de risque qu'il y ait des complications à l'accouchement pour elle ou le bébé.

Chapitre 5

RÉSULTATS DE MODÉLISATION

5.1. VÉRIFICATION DE LA LINÉARITÉ

Cette section présente les graphiques afin de vérifier la linéarité entre l'âge à l'accouchement et le logit de la probabilité des événements d'intérêt.

Cohorte grossesse

Ici nous nous intéressons au lien entre l'âge à l'accouchement et le logit de la probabilité de l'événement d'intérêt, $\log\left(\frac{P(Y=1|X)}{1-P(Y=1|X)}\right)$.

La droite est obtenue en ajustant aux données le modèle de régression logistique suivant :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X$$

où $p = P(Y = 1|X)$. L'équation de la droite est $y = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x$ où $\hat{\beta}_0$ et $\hat{\beta}_1$ sont les coefficients estimés du modèle selon la méthode du maximum de vraisemblance.

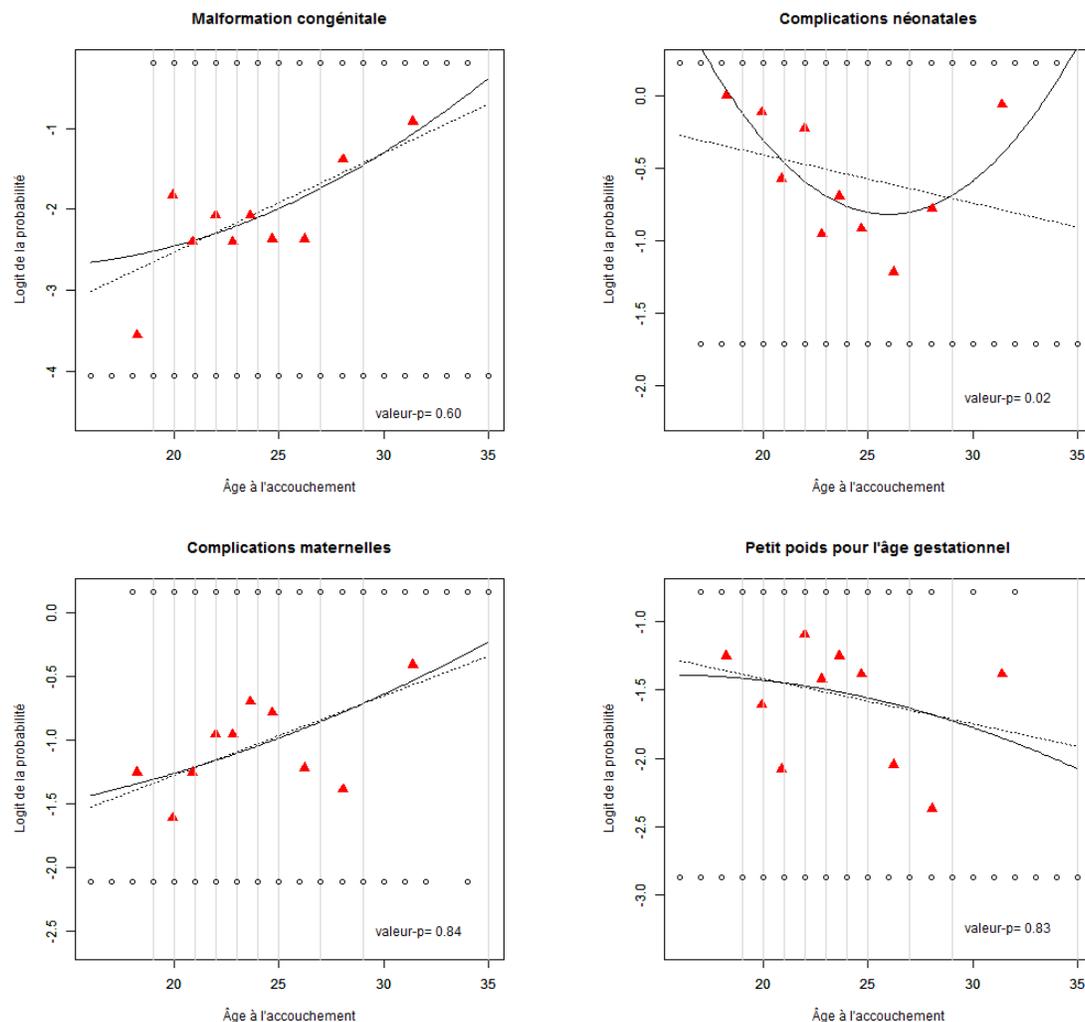
La parabole est obtenue en ajoutant au modèle précédent le terme quadratique de la variable explicative et donc en ajustant le modèle suivant aux données :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$$

où $p = P(Y = 1|X)$. La courbe a pour équation $y = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x + \hat{\beta}_2 x^2$ où $\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$ et $\hat{\beta}_2$ sont les coefficients estimés du modèle selon la méthode du maximum de vraisemblance. La valeur-p indiquée en bas à droite de chaque graphique correspond à la valeur-p du test de l'hypothèse nulle $H_0 : \beta_2 = 0$ où β_2 est le coefficient du terme quadratique dans le modèle précédent. Ainsi, en plus de voir graphiquement si le modèle quadratique est plus adapté ou non, la valeur-p nous donne une indication supplémentaire quant à la significativité du terme quadratique et l'importance de l'ajouter ou non dans les modèles de régression logistique.

Comme il a été mentionné à la section 3.2.2, les triangles représentent les moyennes des observations regroupées par classe. L'abscisse de ces points correspond à la moyenne d'âge à l'accouchement de chaque classe et l'ordonnée est le logit de la proportion d'événements d'intérêt dans chaque classe. Contrairement aux observations représentées par les points, ces triangles n'ont pas servi à l'estimation des deux courbes.

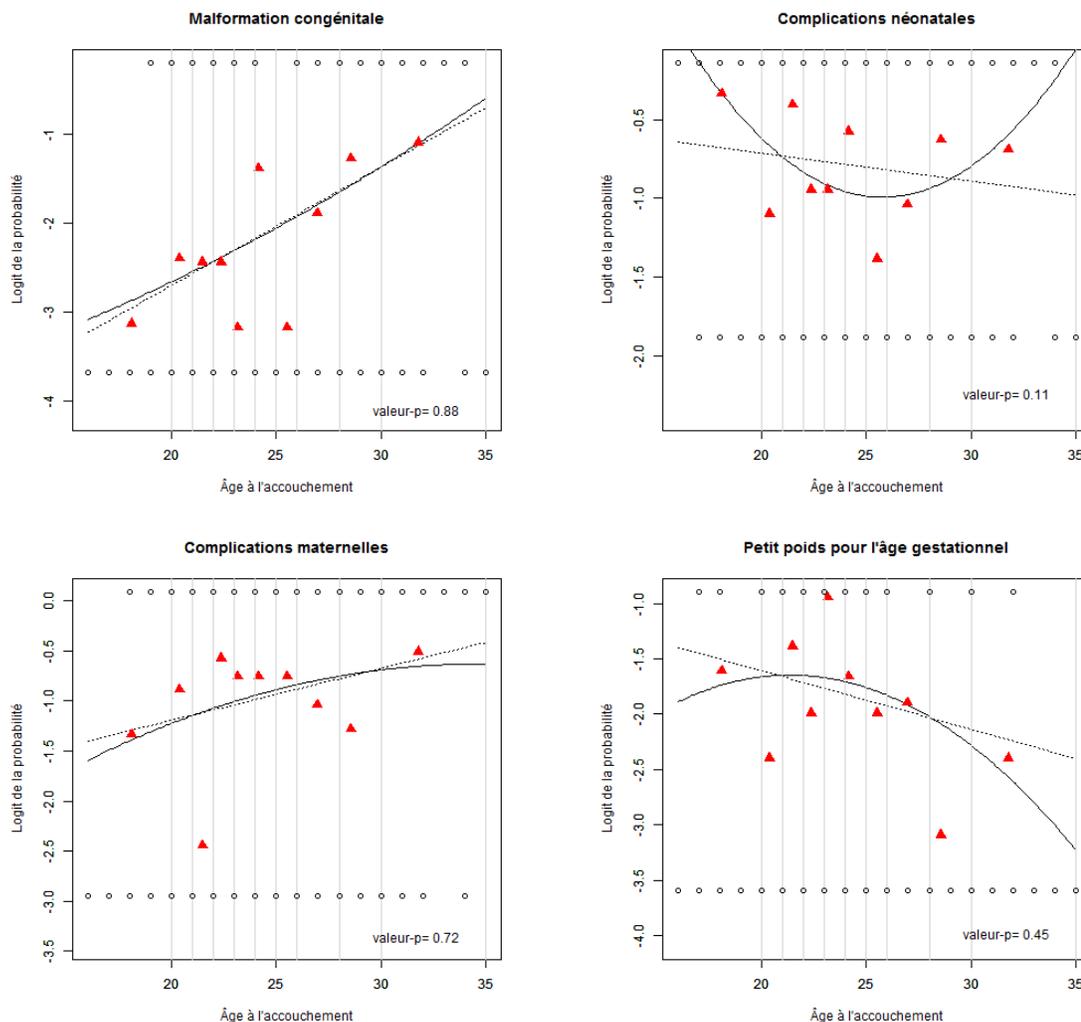
FIGURE 5.1. Vérification de la linéarité entre l'âge à l'accouchement et les différents événements d'intérêt dans la cohorte grossesse



Pour le modèle où Y est *Complications néonatales*, la quadratique semble clairement plus appropriée que la droite pour l'ajustement aux données. De plus, le coefficient estimé du terme quadratique, $\hat{\beta}_2 = 0,0034$ est statistiquement significatif (valeur-p=0,02).

Cohorte grossesse-1

FIGURE 5.2. Vérification de la linéarité entre l'âge à l'accouchement et les différents événements d'intérêt dans la cohorte grossesse-1



Pour ce qui est de la cohorte grossesse-1, dans aucun des cas le terme quadratique est statistiquement significatif. Toutefois, dans le cas de la variable d'intérêt *Complications néonatales*, nous pouvons voir que l'ajustement quadratique n'est pas complètement inadapté aux données bien qu'il soit non statistiquement significatif.

Ainsi, le terme quadratique de l'âge à l'accouchement est ajouté comme variable de confusion dans les modèles dont la variable d'intérêt est *Complications néonatales*, et ce pour les deux cohortes.

Étant donné que la moyenne d'âge tourne autour de 25 ans, ajouter le terme quadratique de l'âge à l'accouchement risque de changer considérablement l'échelle du coefficient de la constante. Pour éviter cela, l'âge est centré par rapport à la moyenne dans chaque cohorte. De cette façon, la nouvelle variable centrée $\hat{A}ge\ centré = \hat{A}ge\ à\ l'accouchement - Moyenne\ d'âge\ à\ l'accouchement\ dans\ la\ cohorte$ (et son terme quadratique pour la variable d'intérêt *Complications néonatales*) est ajoutée au modèle au lieu de la variable originale.

5.2. MODÈLES DE RÉGRESSION LOGISTIQUE

Comme nous l'avons vu dans la méthodologie du chapitre 3, différents modèles de régression logistique ont été appliqués aux données. Pour tous ces modèles, le terme d'interaction n'est jamais statistiquement significatif ainsi les résultats des modèles incluant le terme d'interaction sont présentés dans l'annexe B et cette section présente seulement les résultats des régressions sans terme d'interaction.

Dans un premier temps, le modèle incluant les indicatrices de prise de médicaments est présenté. Dans un second temps, les modèles avec les durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives sont rapportés : d'une part le modèle incluant les durées totales des deux familles de médicaments et d'autre part les modèles mixtes durée-indicatrice. Chaque modèle est présenté pour les différents événements d'intérêt sans ajustement pour le biais de confusion puis avec. De plus, tel que mentionné dans le chapitre 4, l'hypertension pré-grossesse ne sera pas introduite comme variable de confusion dans les modèles dont la variable d'intérêt est *Complications maternelles* et le terme quadratique de l'âge à l'accouchement le sera pour la variable d'intérêt *Complications néonatales*.

Pour chaque façon de modéliser la prise de médicaments, un graphique est présenté pour toutes les variables d'intérêt et les deux modèles (modèles brut et ajusté). Ce graphique présente les rapports de cotes estimés liés à la prise de médicaments (représentés par les ronds) ainsi que les intervalles de confiance au niveau 95% (représentés par des lignes horizontales). Afin de pouvoir comparer facilement les résultats des modèles non ajustés de ceux des modèles ajustés, les premiers sont présentés en pointillés noirs et les seconds en rouge. De plus, un rapport de cotes est statistiquement significatif si l'intervalle de confiance ne couvre pas la valeur 1, de ce fait une droite d'abscisse 1 est ajoutée au graphique en gris pâle. Ainsi, si la ligne de l'intervalle de confiance croise cette ligne verticale, le rapport de cotes est non statistiquement significatif.

Les résultats sont d'abord présentés pour la cohorte grossesse et ensuite pour la cohorte grossesse-1. Le détail des résultats, c'est-à-dire les rapports de cotes

estimés ainsi que les intervalles de confiances associés de toutes les variables explicatives de chaque modèle, sera présenté au chapitre 6.

5.2.1. Cohorte grossesse

Dans cette section, les résultats sont présentés pour la cohorte grossesse.

5.2.1.1. Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives

Les graphiques ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés des indicatrices de consommation de médicaments, $I_{corticostéroïde}$ et de I_{AINS} , du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion.

Le modèle brut est le suivant :

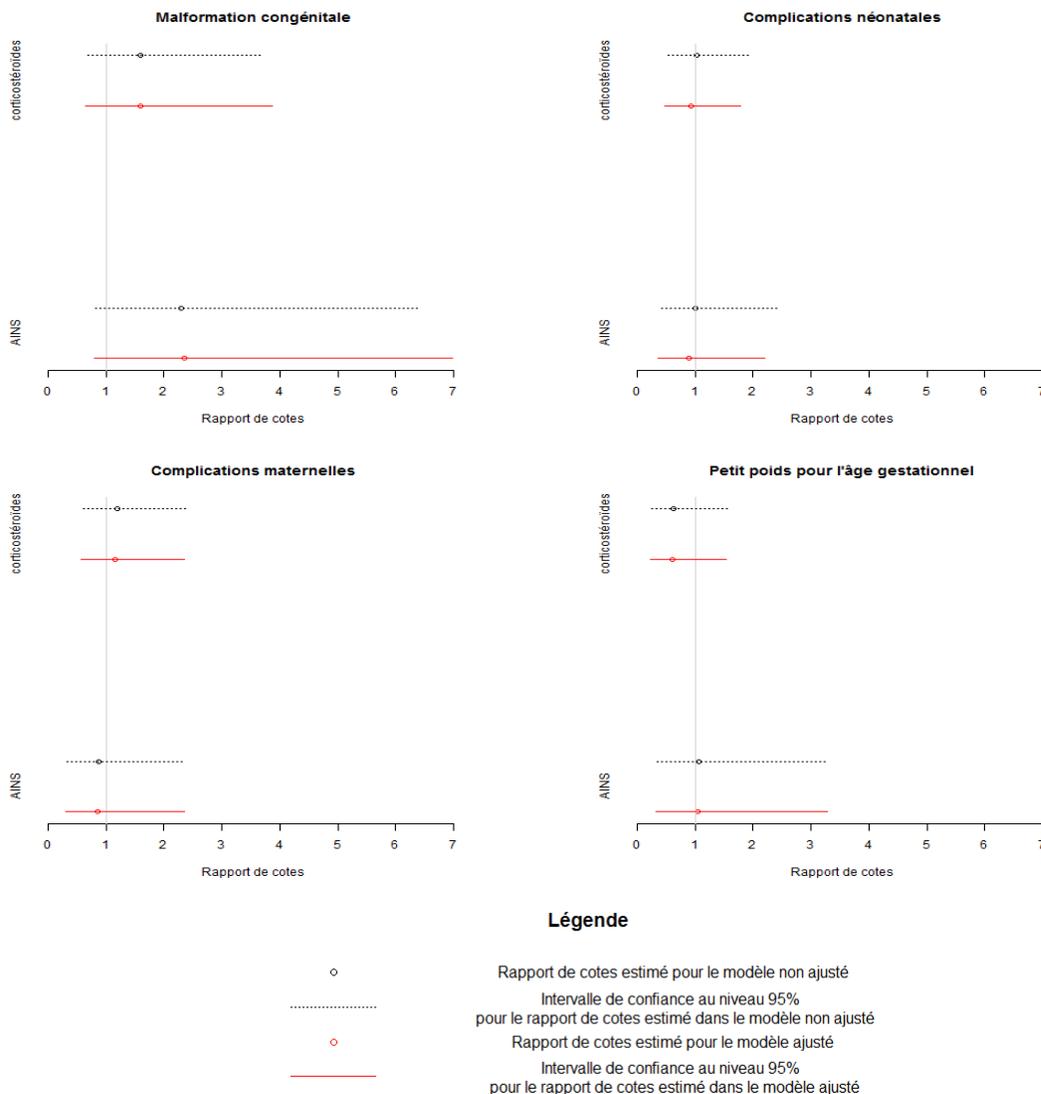
$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS}$$

où $p = P(Y = 1 | I_{corticostéroïde}, I_{AINS})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{2+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | I_{corticostéroïde}, I_{AINS}, Conf_i)$ et les variables de confusion sont l'âge à l'accouchement, l'hypertension (sauf pour les complications maternelles comme événement d'intérêt) et l'obtention du diplôme de secondaire ou non.

FIGURE 5.3. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt



Nous constatons d'abord que l'estimation du rapport de cotes et l'intervalle de confiance ne varient pas beaucoup selon si le modèle est ajusté par les variables de confusion ou non. Nous retrouverons ce résultat pour les différents types de modèles, ainsi que pour la cohorte grossesse-1. L'ajout des variables de confusion ne modifie pas les rapports de cote, ce qui laisse présager que ces variables ne confondent pas l'association entre la prise de médicaments et les événements néfastes.

De plus, nous pouvons voir qu'aucun des rapport de cotes associés à la prise de médicaments n'est statistiquement significatif. Ainsi, nous ne pouvons pas

conclure que la prise ou non de corticostéroïdes ou de AINS a un lien avec aucun des événements d'intérêt.

Voyons maintenant si un effet apparait lorsque la prise de médicaments est modélisée en termes de durée totale de consommation.

5.2.1.2. Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives

Dans cette section, les variables explicatives associées aux médicaments ne sont plus les variables indicatrices mais les durées totales de prise de médicaments, représentées par $D_{corticostéroïde}$ et D_{AINS} . Il y a deux types de modèles différents où la prise conjointe des deux types de médicaments est modélisée différemment, les résultats de chacun sont présentés dans les sections suivantes.

Modèle incluant les durées totales des deux familles de médicaments

Ici, les variables explicatives liées à la prise de médicaments sont les durées totales de prise de corticostéroïdes et de AINS pendant la grossesse. L'effet des deux types de médicaments nous intéresse.

Le modèle brut sans le terme d'interaction est :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{corticostéroïde} + \beta_2 D_{AINS}$$

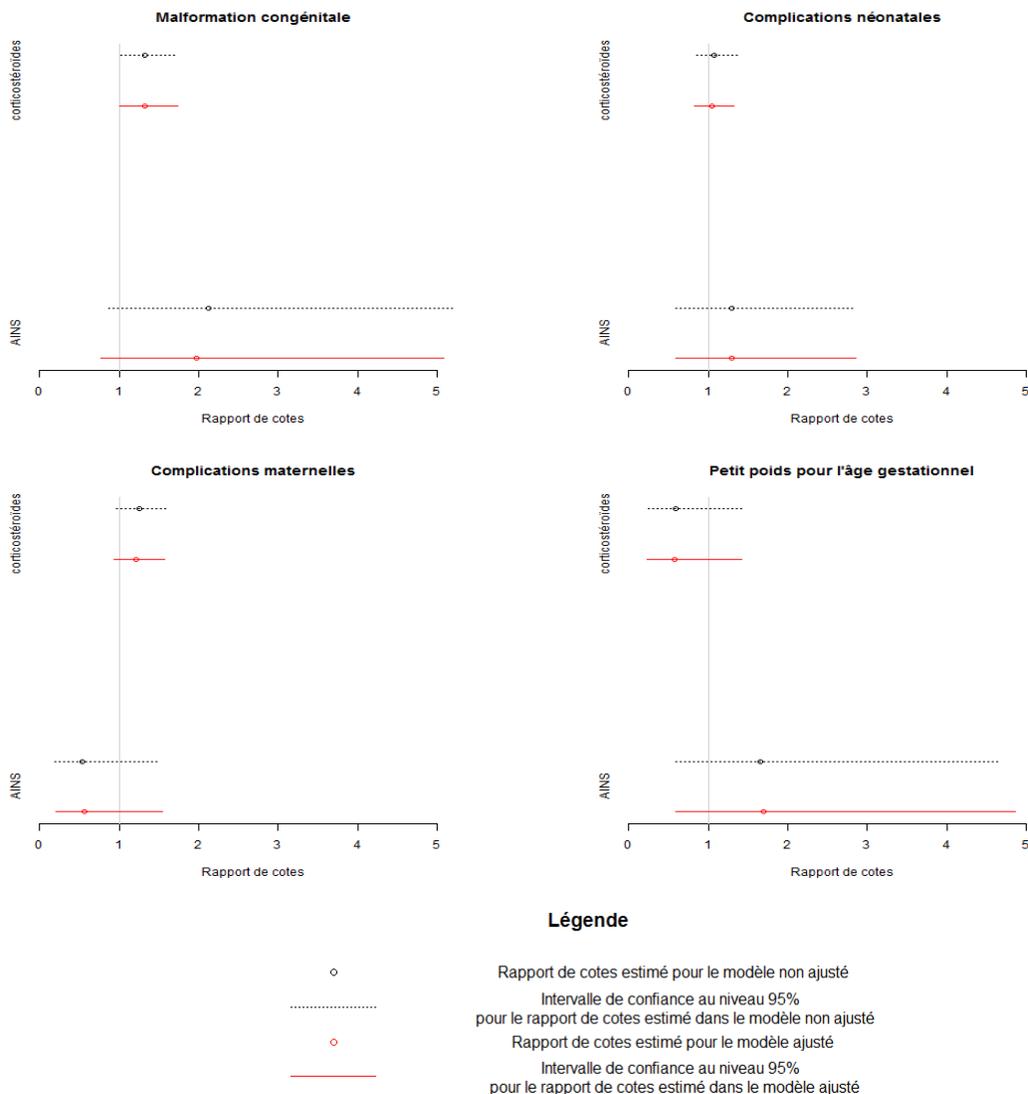
où $p = P(Y = 1 | D_{corticostéroïde}, D_{AINS})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{corticostéroïde} + \beta_2 D_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{2+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{corticostéroïde}, D_{AINS}, Conf_i)$.

Les graphiques ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés de $D_{corticostéroïde}$ et de D_{AINS} du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion.

FIGURE 5.4. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt



Mis à part pour la variable d'intérêt *Malformation congénitale*, les rapports de cotes liés à la consommation de médicaments ne sont pas statistiquement significatifs.

Pour *Malformation congénitale*, le rapport de cotes lié à la durée totale de prise de corticostéroïdes ($RC = 1,33$ avec un $IC_{95\%} = [1,03; 1,72]$ pour le modèle brut et $RC = 1,33$ avec un $IC_{95\%} = [1,01; 1,74]$ pour le modèle ajusté) est statistiquement significativement différent de 1.

Modèles mixtes durée-indicatrice

Dans cette partie, l'effet de la durée totale de prise de médicaments est toujours d'intérêt, mais ce qui change par rapport à précédemment est la façon dont nous nous intéressons à l'effet d'un médicament en prenant en compte la prise de l'autre médicament. Dans la section précédente, les durées totales de prise des deux médicaments étaient incluses dans un même modèle. Ici, pour chaque famille de médicaments dont la durée totale de consommation est incluse dans le modèle, l'indicatrice de prise de l'autre famille de médicaments est également intégrée au modèle. Ainsi, deux modèles différents sont présentés, un pour chaque famille de médicaments.

Modèle mixte pour l'effet des corticostéroïdes

Les graphiques ci-dessous présentent le rapport de cotes estimé de $D_{corticostéroïde}$ du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion sans le terme d'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Dans ce modèle, seul l'effet des corticostéroïdes nous intéresse.

Le modèle brut dont les résultats sont présentés ci-dessous est :

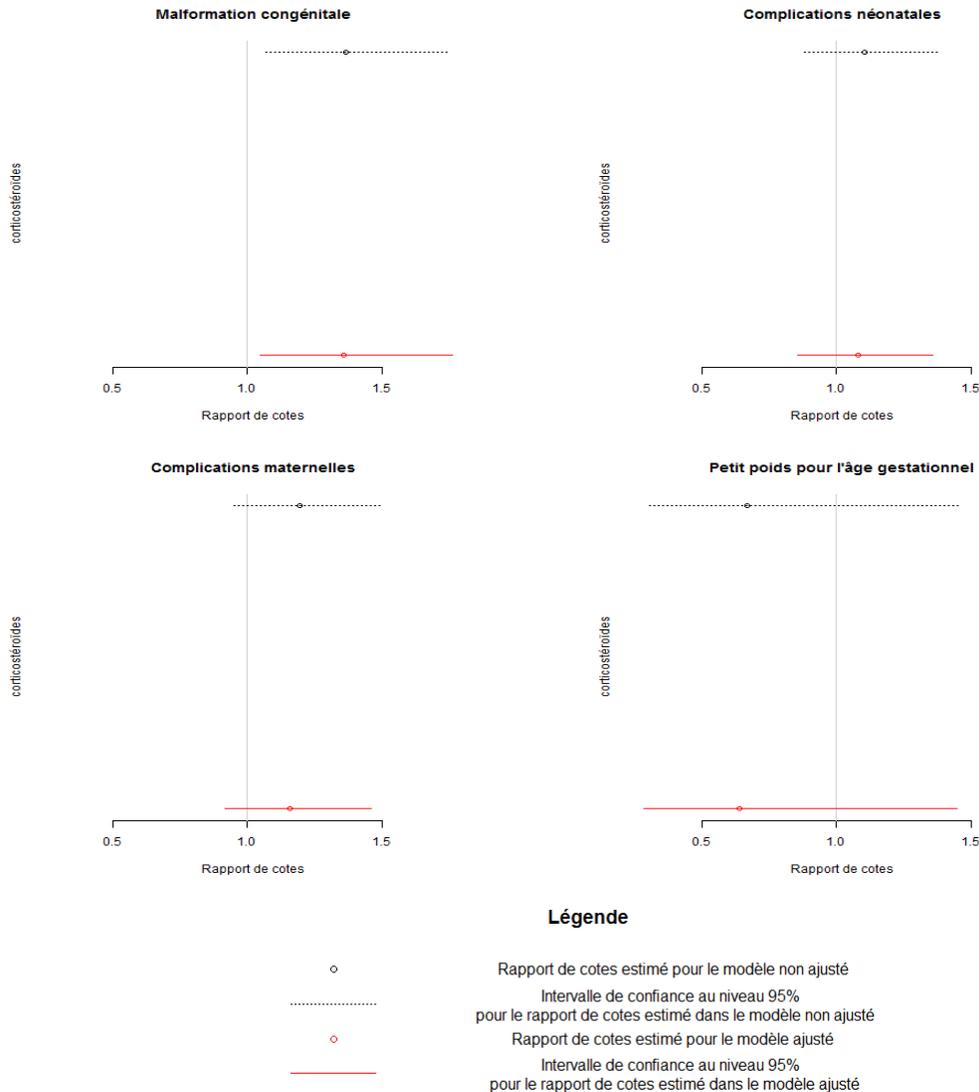
$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{corticostéroïde}, I_{AINS})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{2+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{corticostéroïde}, I_{AINS}, Conf_i)$.

FIGURE 5.5. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt



Les rapports de cotes liés à la consommation de médicaments ne sont pas statistiquement significatifs hormis pour la variable d'intérêt *Malformation congénitale*.

Pour *Malformation congénitale*, le rapport de cotes lié à la durée totale de prise de corticostéroïdes ($RC = 1,37$ avec un $IC_{95\%} = [1,07; 1,75]$ pour le modèle brut et $RC = 1,36$ avec un $IC_{95\%} = [1,05; 1,76]$ pour le modèle ajusté) est statistiquement significativement différent de 1.

Modèle mixte pour l'effet des AINS

Comme pour l'effet des corticostéroïdes, les graphiques ci-dessous présentent le rapport de cotes estimé de D_{AINS} du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion sans le terme d'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Ici, seul l'effet des AINS nous intéresse.

Ainsi le modèle brut est le suivant :

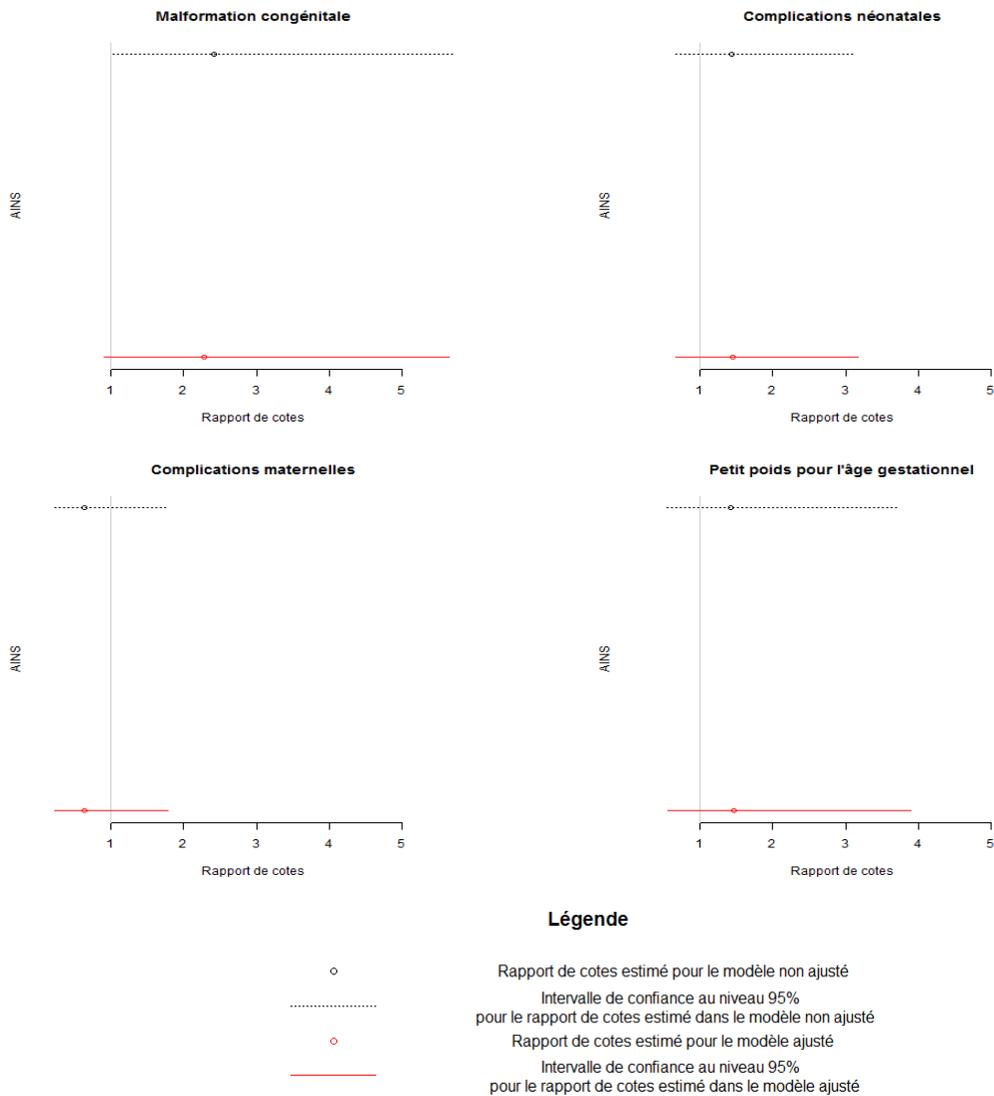
$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{AINS} + \beta_2 I_{corticostéroïde}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{AINS}, I_{corticostéroïde})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{AINS} + \beta_2 I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \beta_{2+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{AINS}, I_{corticostéroïde}, Conf_i)$.

FIGURE 5.6. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt



Dans le modèle ajusté, les rapports de cotes liés à la consommation de médicaments ne sont pas statistiquement significatifs.

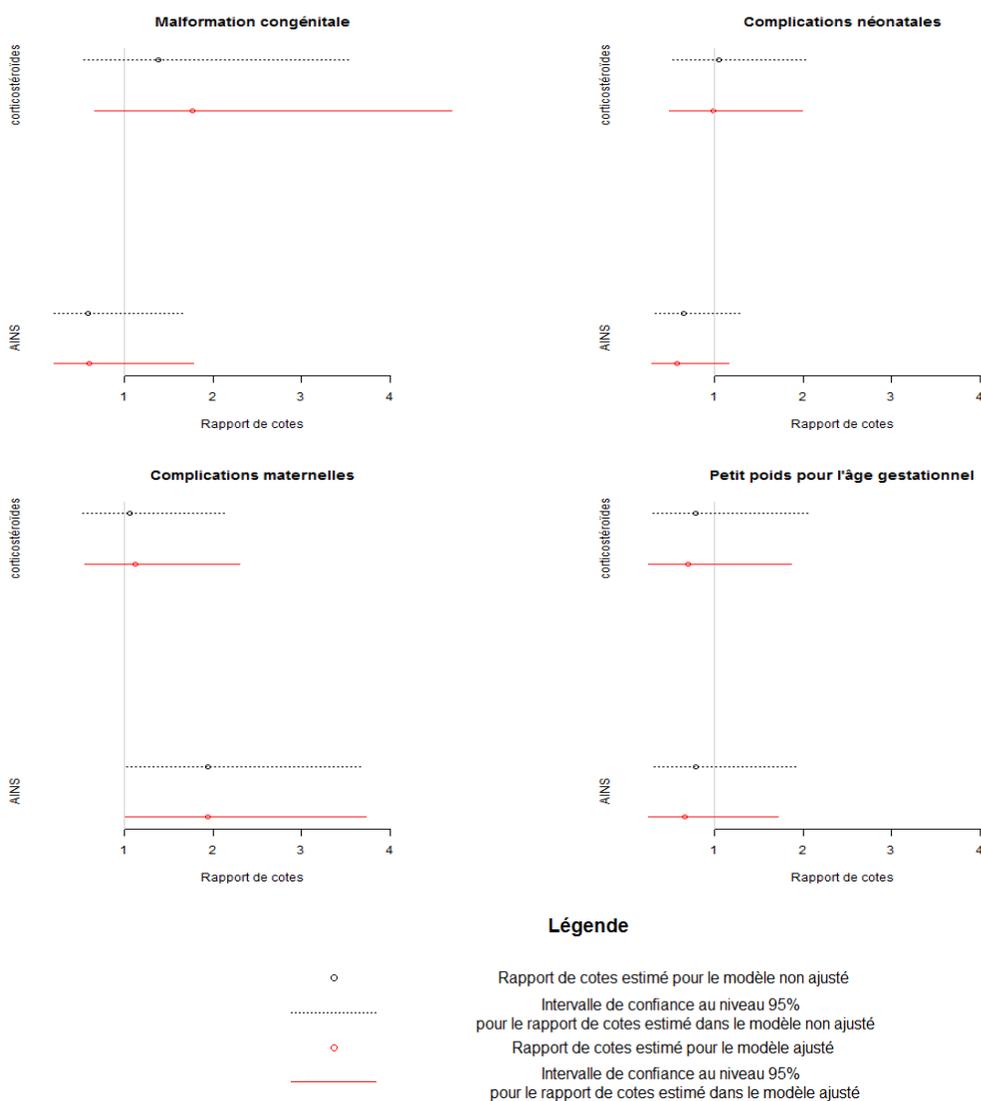
5.2.2. Cohorte grossesse-1

De la même façon que dans la section précédente, les résultats sont présentés ici pour la grossesse et l'année précédente comme période d'intérêt.

5.2.2.1. Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives

Les graphiques ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés de $I_{corticostéroïde}$ et de I_{AINS} du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion.

FIGURE 5.7. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrice de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt



Les rapports de cotes liés à la consommation de médicaments ne sont pas statistiquement significatifs hormis pour la variable d'intérêt *Complications maternelles*.

Pour *Complications maternelles*, le rapport de cotes lié à la prise de AINS ($RC = 1,94$ avec un $IC_{95\%} = [1,03; 3,66]$ pour le modèle brut et $RC = 1,96$ avec un $IC_{95\%} = [1,02; 3,72]$ pour le modèle ajusté) est statistiquement significativement différent de 1.

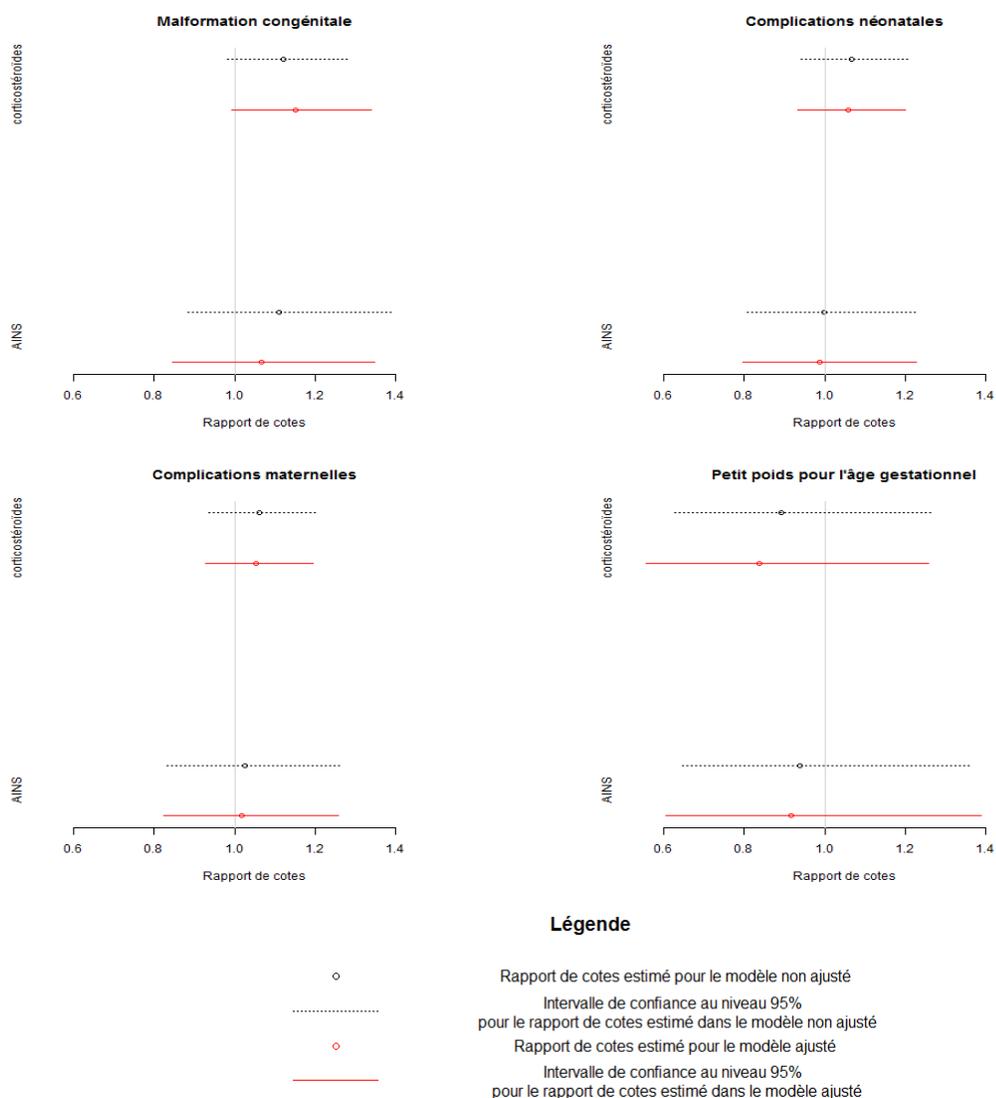
Voyons maintenant si la prise de AINS est toujours statistiquement significative lorsqu'elle est modélisée en termes de durée totale de consommation et si un nouvel effet apparait avec cette modélisation.

5.2.2.2. Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives

Modèle incluant les durées totales des deux familles de médicaments

Les graphiques ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés de $D_{corticostéroïde}$ et de D_{AINS} du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion.

FIGURE 5.8. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt



Nous pouvons voir qu'aucun des rapports de cotes associés à la durée totale de prise de médicaments n'est statistiquement significatif.

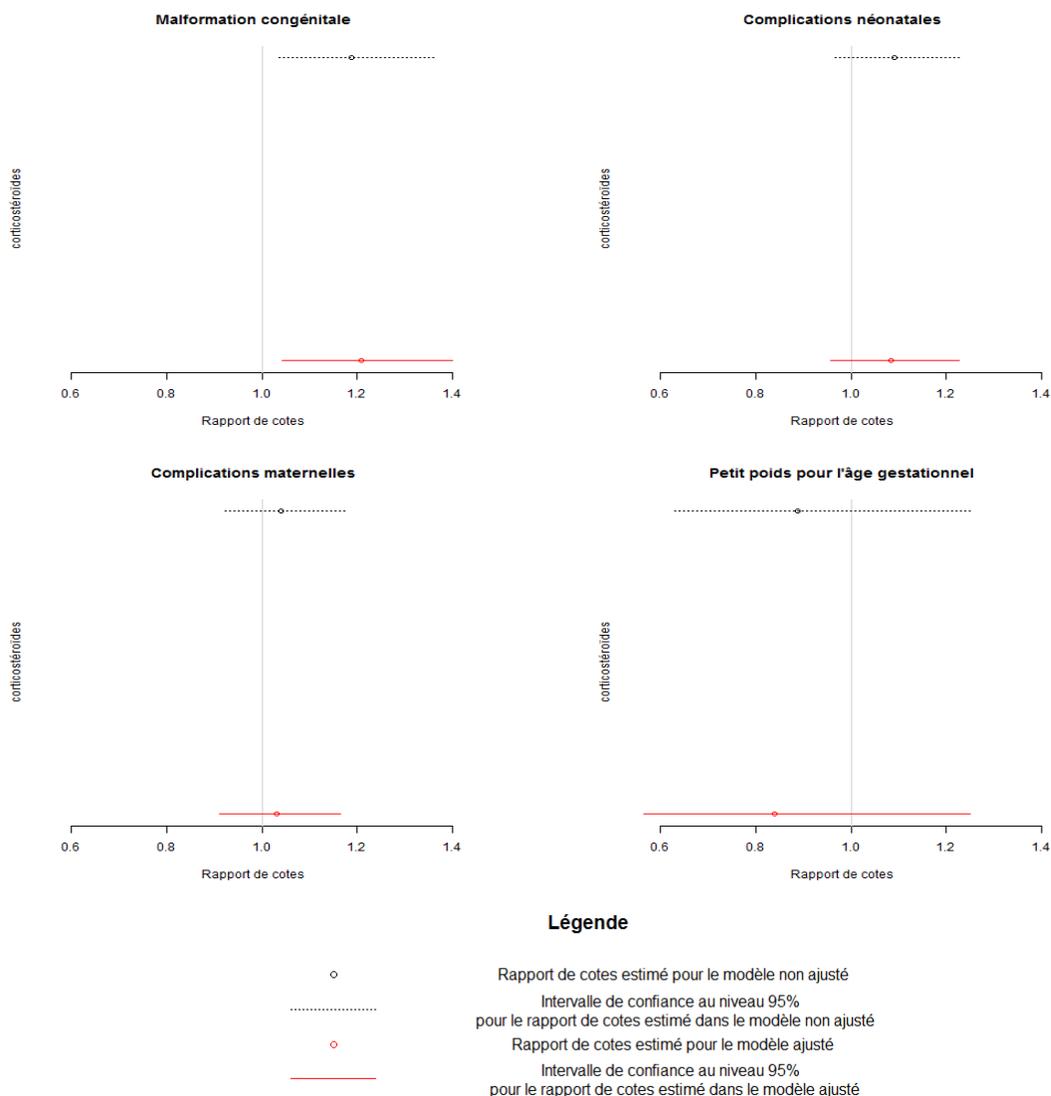
Modèles mixtes durée-indicatrice

Dans cette section, comme pour la cohorte grossesse, deux modèles différents sont présentés, un pour chaque famille de médicaments.

Modèle mixte pour l'effet des corticostéroïdes

Les graphiques ci-dessous présentent le rapport de cotes estimé de $D_{corticostéroïde}$ du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion sans le terme d'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Dans ce modèle, seul l'effet des corticostéroïdes nous intéresse.

FIGURE 5.9. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt



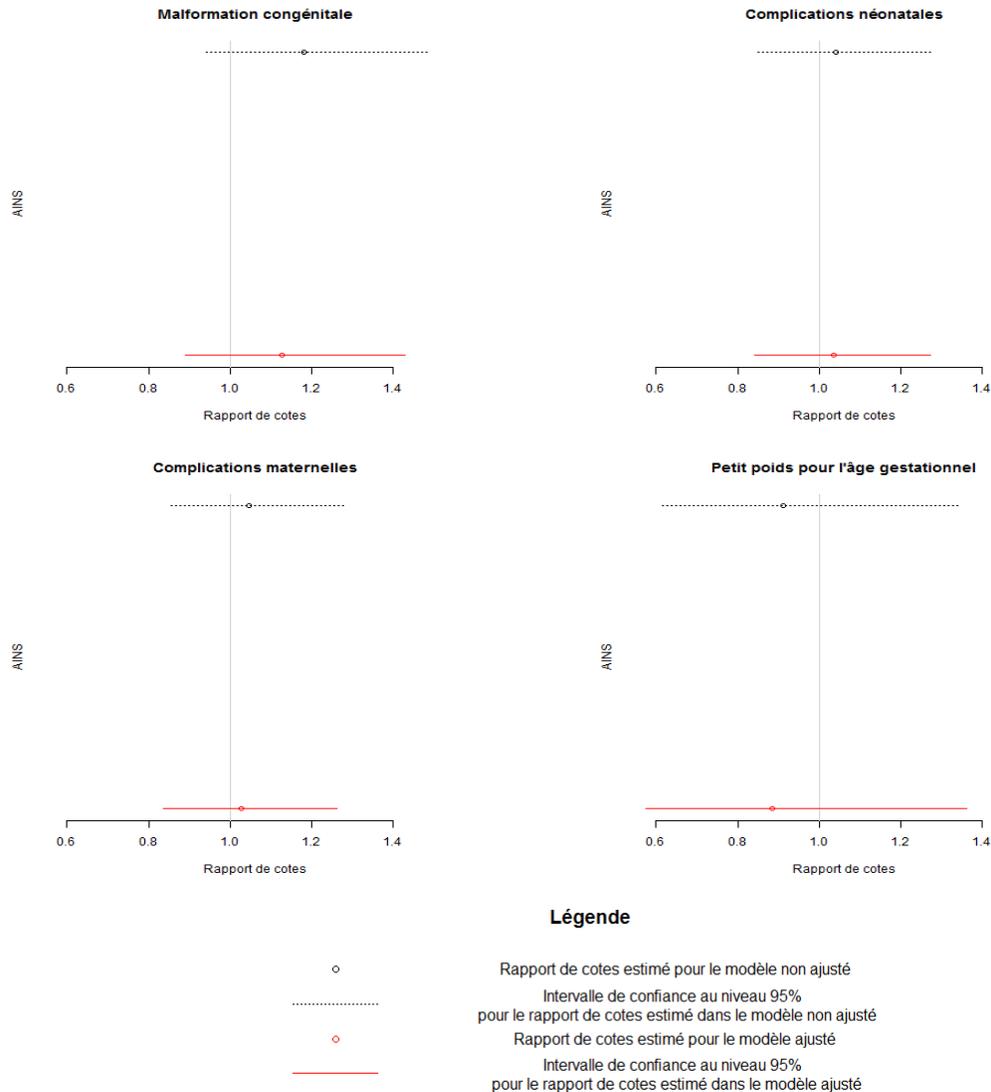
Les rapports de cotes liés à la consommation de médicaments ne sont pas statistiquement significatifs hormis pour la variable d'intérêt *Malformation congénitale*.

Pour *Malformation congénitale*, le rapport de cotes lié à la durée totale de prise de corticostéroïdes ($RC = 1,19$ avec un $IC_{95\%} = [1,04; 1,36]$ pour le modèle brut et $RC = 1,21$ avec un $IC_{95\%} = [1,04; 1,40]$ pour le modèle ajusté) est statistiquement significativement différent de 1.

Modèle mixte pour l'effet des AINS

Comme pour l'effet des corticostéroïdes, les graphiques ci-dessous présentent le rapport de cotes estimé de D_{AINS} du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion sans le terme d'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Ici, seul l'effet des AINS nous intéresse.

FIGURE 5.10. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt



Nous pouvons voir qu'aucun des rapports de cotes associés à la durée totale de prise de médicaments n'est statistiquement significatif.

5.2.3. Analyse de sensibilité

Rappelons que pour certaines femmes, des prescriptions de médicaments différents mais appartenant à la même famille se chevauchaient (section 3.1.2). Dans la cohorte grossesse, 39 (10,96%) femmes avaient au moins un chevauchement de prescriptions de corticostéroïdes et 19 (5,34%) au moins un chevauchement

de prescriptions de AINS. Dans la cohorte grossesse-1, ces effectifs étaient 37 (15,23%) et 32 (13,17%) respectivement. Pour ces femmes, tel que mentionné à la section 3.1.2, la durée totale de consommation a été calculée de deux façons différentes. D'une part en ignorant l'effet de la double prise du médicament et en ne comptant qu'une seule fois ces jours de double consommation et d'autre part en donnant un poids de deux aux jours où il y a prise de deux médicaments ce qui correspond à doubler la durée d'utilisation de médicaments correspondant au chevauchement. Les durées totales de consommation calculées selon la première façon sont celles utilisées dans les analyses dont les résultats ont été présentés précédemment. Celles calculées de l'autre manière ont ensuite été introduites dans les modèles à la place des premières dans le but d'une analyse de sensibilité.

Les résultats de ces nouvelles analyses sont relativement proches des précédents et ne changent pas l'interprétation faite de ceux-ci. Le sens de l'association des rapports de cotes liés aux durées totales est le même peu importe la méthode choisie pour calculer ces durées et la significativité des résultats est la même, mis à part dans un cas en particulier. Dans le modèle ajusté incluant les durées totales des deux familles de médicaments pour l'événement d'intérêt *Malformation congénitale*, dans la cohorte grossesse, le rapport de cotes lié à la consommation de corticostéroïdes est statistiquement significatif dans l'analyse principale mais ne l'est pas dans l'analyse de sensibilité. Dans le premier cas, la borne inférieure de l'intervalle de confiance associé à ce rapport de cotes est de 1,01 alors que dans le second elle est de 0,99. Du fait que ces bornes soient très proches de 1, cette différence de significativité n'a pas d'impact sur la conclusion des analyses.

Cette analyse de sensibilité a permis de montrer que la méthode choisie pour présenter les résultats n'a pas d'impact sur les conclusions à en tirer.

Chapitre 6

INTERPRÉTATION ET DISCUSSION

Dans le chapitre précédent et en annexe, les résultats des régressions logistiques ont été présentés par type de modèle et les rapports de cotes statistiquement significativement différents de 1 ont été relevés. Ici, nous allons reprendre ces résultats en les regroupant par variable d'intérêt pour faciliter l'interprétation des différents modèles. Nous allons nous concentrer principalement sur les rapports de cotes liés à la consommation de médicaments afin de voir, pour chaque événement d'intérêt, s'il existe un lien statistiquement significatif entre les deux. La discussion se fera pour les modèles sans le terme d'interaction car celui-ci n'est jamais statistiquement significatif.

Pour chaque variable d'intérêt, deux tableaux sont présentés : le premier résume les résultats des modèles incluant les indicatrices de consommation des médicaments et le second ceux des modèles incluant les durées totales de consommation. Chaque tableau présente les résultats pour les deux cohortes, grossesse et grossesse-1. De plus, dans tous les tableaux, le nombre de femmes dans chaque cohorte est présenté ainsi que le nombre de femmes présentant l'événement d'intérêt.

Pour les modèles mixtes, la famille de médicaments entre parenthèses dans le tableau est la famille de médicaments dont la durée totale de consommation est introduite dans le modèle (l'autre famille étant introduite par une indicatrice de consommation comme précisé précédemment). Seuls les rapports de cotes et intervalles de confiance associés à la durée de consommation sont présentés afin d'éviter toute confusion lors de l'interprétation car ceux associés à l'indicatrice ne nous intéressent pas (d'où le fait que nous laissons un espace blanc correspondant à ce médicament dans le tableau).

Les rapports de cotes en gras sont les rapports de cotes statistiquement significativement différents de 1 au niveau $\alpha = 5\%$. La significativité des rapports

de cotes liés à la consommation de médicaments correspond à une association statistiquement significative entre celle-ci et la complication.

Les tableaux présentent également la déviance de chaque modèle. Comme les modèles ne sont pas imbriqués, un test statistique ne peut être fait pour voir quel modèle est meilleur d'un point de vue statistique. En revanche elles donnent une indication de quel modèle est le plus fiable en cas de conclusions contradictoires d'un modèle à l'autre quant à l'effet de la prise d'un médicament pour une même variable d'intérêt.

Nous noterons dans les discussions à venir que les résultats vont largement différer entre les deux cohortes pour la prise de AINS, que ce soit dans l'estimation du rapport de cotes ou dans l'étendue de l'intervalle de confiance, mais que ceux-ci seront relativement stables pour la consommation de corticostéroïdes. Rappelons donc maintenant que dans la cohorte grossesse, seulement 24 femmes sur 356, soit 6,7%, ont consommé des AINS pendant la période d'intérêt, et 60 femmes sur 243, soit 24,7%, dans la cohorte grossesse-1. Ceci explique la différence de précision pour les IC et possiblement la non robustesse des résultats. À l'opposé, la relative stabilité entre les cohortes pour la prise de corticostéroïdes est en partie liée au fait que les effectifs des femmes ayant consommé des corticostéroïdes dans les deux cohortes ne varient pas autant que pour les AINS. En effet, 48 femmes sur 356 (13,5%) ont pris des corticostéroïdes dans la cohorte grossesse et 52 femmes sur 243 (21,4%) dans la cohorte grossesse-1.

6.1. MALFORMATION CONGÉNITALE

Les résultats des modèles avec les durées totales de consommation des corticostéroïdes vont tous dans le même sens, c'est-à-dire que le risque augmente, et sont dans l'ensemble tous statistiquement significatifs ce qui indique une certaine robustesse. Cependant, ceci n'est pas supporté par les résultats des modèles avec les indicatrices. Pour ce qui est de la prise de AINS, le risque que le bébé présente des malformations congénitales ne dépend pas statistiquement significativement ni de la prise ni de la durée de consommation de AINS.

Le tableau 6.1 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant les variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives.

TABLEAU 6.1. Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante *Malformation congénitale*

		Cohorte Grossesse	Cohorte Grossesse-1
	# femmes	356	243
	# événements	43	28
Modèle brut	Corticostéroïdes	1,59 [0,68 ; 3,69]	1,39 [0,54 ; 3,54]
	AINS	2,30 [0,83 ; 6,42]	0,59 [0,21 ; 1,67]
	Déviante	258,00	172,35
Modèle ajusté	Corticostéroïdes	1,59 [0,65 ; 3,87]	1,77 [0,66 ; 4,69]
	AINS	2,35 [0,79 ; 6,97]	0,61 [0,21 ; 1,78]
	Âge à l'accouchement	1,13 [1,04 ; 1,23]	1,15 [1,04 ; 1,28]
	Éducation	1,04 [0,41 ; 2,62]	0,92 [0,27 ; 3,14]
	Hypertension	1,26 [0,48 ; 3,31]	0,88 [0,23 ; 3,32]
	Déviante	248,82	164,81

Commençons par rappeler que les effectifs de cet événement dans la cohorte grossesse-1 étaient légèrement sous la limite selon laquelle un événement est analysé ou non (section 4.2). Nous avons tout de même décidé d'analyser *Malformation congénitale* pour cette cohorte, les résultats seront donc interprétés avec prudence.

D'une part, dans les modèles bruts ou ajustés, la prise de médicaments modélisée par une indicatrice n'est pas statistiquement significative pour les corticostéroïdes et les AINS.

Bien que non statistiquement significatifs, les rapports de cotes et intervalles de confiance liés à la prise de corticostéroïdes sont similaires et les rapports de cotes sont tous supérieurs à 1 quel que soit le modèle et la cohorte. En revanche, même s'il est le même selon que le modèle soit ajusté ou non pour une même cohorte, le sens de l'association varie d'une cohorte à l'autre pour la prise de AINS.

En effet, le rapport de cotes estimé par le modèle ajusté est de 2,35 pour la cohorte grossesse et de 0,61 pour la cohorte grossesse-1. La précision de l'estimation varie également beaucoup selon la cohorte passant d'un intervalle de confiance (IC) d'étendue d'environ 6 pour la cohorte grossesse à un IC d'étendue d'environ 1,5 pour la cohorte grossesse-1. Tel que mentionné au début de ce chapitre, ceci est expliqué par la grande variabilité des effectifs de femmes ayant consommé des AINS dans chaque cohorte. Comme aucun des deux rapports de cotes n'est statistiquement significatif, qu'ils sont relativement imprécis et que les intervalles de confiance se chevauchent, la différence observée entre les deux cohortes est probablement due au manque d'effectif. Aucune conclusion quant à l'association entre la consommation de AINS et la survenue de l'événement ne peut donc être tirée de ces résultats.

D'autre part, nous pouvons constater que la variable de confusion *Âge à l'accouchement* est statistiquement significative pour les deux cohortes. De plus, le fait que les rapports de cotes soient tous supérieurs à 1 confirme ce qui est observé dans la littérature [22] [11], c'est-à-dire que le risque qu'un événement néfaste se produise à la grossesse augmente avec l'âge de la mère à l'accouchement. Les autres variables de confusion sont quant à elles toutes statistiquement non significatives. Notons également que pour chaque variable de confusion, les rapports de cotes et intervalles de confiance associés sont du même ordre de grandeur dans les deux cohortes.

Le tableau 6.2 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant soit les durées totales de consommation de chaque famille de médicaments, soit la durée totale de consommation d'un type de médicament et l'indicatrice de consommation de l'autre type de médicament (modèles mixtes).

TABLEAU 6.2. Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante *Malformation congénitale*

# femmes # événements	Cohorte Grossesse			Cohorte Grossesse-1		
	Durées totales	Mixte (C)	(AINS)	Durées totales	Mixte (C)	(AINS)
		356			243	
		43			28	
Modèle non ajusté						
Corticostéroïdes	1,33 [1,03 ; 1,72]	1,37 [1,07 ; 1,75]		1,12 [0,98 ; 1,28]	1,19 [1,04 ; 1,36]	
AINS	2,12 [0,87 ; 5,19]		2,42 [1,03 ; 5,69]	1,11 [0,88 ; 1,39]		1,18 [0,94 ; 1,48]
Déviante	252,37	252,91	256,30	168,69	166,96	171,06
Modèle ajusté						
Corticostéroïdes	1,32 [1,01 ; 1,74]	1,36 [1,05 ; 1,76]		1,15 [0,99 ; 1,34]	1,21 [1,04 ; 1,40]	
AINS	1,98 [0,77 ; 5,07]		2,28 [0,92 ; 5,64]	1,07 [0,85 ; 1,35]		1,13 [0,89 ; 1,43]
Âge à l'accouchement	1,12 [1,03 ; 1,22]	1,12 [1,03 ; 1,22]	1,13 [1,04 ; 1,23]	1,14 [1,03 ; 1,27]	1,15 [1,03 ; 1,28]	1,14 [1,03 ; 1,27]
Éducation	1,06 [0,41 ; 2,76]	1,13 [0,43 ; 2,95]	0,96 [0,38 ; 2,44]	1,10 [0,31 ; 3,94]	1,08 [0,29 ; 3,94]	0,96 [0,28 ; 3,24]
Hypertension	1,21 [0,45 ; 3,24]	1,17 [0,43 ; 3,15]	1,31 [0,50 ; 3,42]	0,77 [0,20 ; 2,98]	0,86 [0,22 ; 3,33]	0,82 [0,22 ; 3,08]
Déviante	244,34	244,32	247,80	161,34	159,57	164,51

Contrairement aux indicatrices de consommation, l'association entre la durée totale de consommation de corticostéroïdes et les malformations congénitales est statistiquement significative et la durée augmente le risque pour les deux modèles dans la cohorte grossesse. Dans la cohorte grossesse-1, le rapport de cotes est statistiquement significatif dans le modèle mixte seulement. Toutefois la borne inférieure de l'IC dans le modèle avec les durées totales est de 0,98 dans le modèle brut et de 0,99 dans le modèle ajusté, ce qui est relativement proche de 1. Comme les effectifs des échantillons sur lesquels les analyses sont faites sont faibles, la puissance statistique est également faible et, avec un échantillon de

taille plus importante, le rapport de cotes aurait pu être statistiquement significatif. Nous ne pouvons donc pas vraiment soulever une contradiction dans les conclusions apportées par les deux modèles pour la durée totale de consommation de corticostéroïdes. De plus, l'estimation du rapport de cotes et la précision de l'estimation sont semblables dans tous les modèles que ce soit dans une même cohorte ou entre les cohortes. Ainsi, lorsqu'une femme consomme des corticostéroïdes 30 jours de plus pendant sa grossesse ou l'année précédente, soit environ une prescription, le bébé a entre 1,21 et 1,36 fois plus de risque d'avoir des malformations congénitales.

Comme mentionné à la suite de l'analyse des résultats figurant dans le tableau 6.1, la prise ou non de corticostéroïdes n'est pas statistiquement significative, cependant la durée totale de consommation l'est. Notons dans un premier lieu que, bien que certains soient statistiquement significatifs et d'autres non, tous les rapports de cotes sont supérieurs à 1. Ensuite, en comparant les déviations des différents modèles, nous pouvons voir que pour chaque cohorte, les déviations sont plus petites dans les modèles avec les durées totales de consommation (modèle des durées totales de consommation des deux familles de médicaments et modèles mixtes confondus) que dans les modèles avec les indicatrices. Ainsi, les résultats du tableau 6.2 étant plus adéquats en termes de déviance, la consommation de corticostéroïdes aurait un effet statistiquement significatif sur la présence ou non de malformations congénitales chez le bébé. Pour ce qui est de la comparaison entre les modèles avec les durées totales, au sein de la cohorte grossesse, les déviations des modèles mixtes sont supérieures (247,80) ou égales (244,32) au dixième près à la déviance du modèle avec les deux durées totales (244,34). Ce dernier est donc le plus adéquat d'un point de vue statistique pour la cohorte grossesse. Dans la cohorte grossesse-1, la déviance du modèle avec les deux durées totales (161,34) est plus petite que la déviance du modèle mixte incluant la durée totale de consommation de AINS (164,51) mais plus grande que celle du modèle mixte incluant la durée totale de consommation de corticostéroïdes (159,57). Comme le choix d'un meilleur modèle d'un point de vue statistique se porte soit sur le modèle des durées totales, soit sur les deux modèles mixtes ensemble, en comparant les différences de déviations, nous préférons également le modèle des durées totales pour la cohorte grossesse-1. Le risque que l'enfant présente des malformations congénitales augmente donc de 1,32 lorsque la consommation de corticostéroïdes de la mère augmente de 30 jours pendant sa grossesse et de 1,15 lorsqu'elle augmente de 30 jours pendant la période grossesse et année précédente.

Concernant la durée totale de consommation de AINS, bien qu'ils soient du même ordre de grandeur dans une même cohorte quel que soit le modèle, les rapports de cotes estimés et les IC sont plus grands et plus larges dans la cohorte grossesse que dans la cohorte grossesse-1. Notons que le seul rapport de cotes statistiquement significatif est celui dans le cas du modèle mixte non ajusté pour la cohorte grossesse ($RC = 2,42$ et $IC_{95\%} = [1,03; 5,69]$). Or les résultats des modèles non ajustés sont présentés principalement dans le but de voir l'impact de l'ajout des variables de confusion dans le modèle sur l'estimation et la précision d'estimation des coefficients liés à la prise de médicaments. De plus, la borne inférieure de l'IC est à peine supérieure à 1 et donc là encore, les différences observées peuvent s'expliquer par le faible effectif dans chaque échantillon. L'unique rapport de cotes statistiquement significativement différent de 1 étant pour un des modèles non ajustés et comme aucun des rapports de cotes liés aux variables indicatrices ne sont statistiquement significatifs, nous ne pouvons pas conclure que la consommation de AINS a un effet sur le fait qu'un bébé naisse avec des malformations congénitales.

Pour ce qui est des variables d'ajustement, comme pour les modèles avec les indicatrices de consommation, *Âge à l'accouchement* est statistiquement significatif et ce quel que soit le modèle ou la cohorte. Les rapports de cotes et IC associés sont extrêmement stables entre les modèles pour une même cohorte et entre les cohortes et montrent que le risque augmente avec l'âge de la mère à l'accouchement. Les autres variables de confusion, soit *Éducation* et *Hypertension*, sont toutes statistiquement non significatives. Notons également que pour la variable de confusion *Éducation*, même si les IC sont légèrement plus larges dans la cohorte grossesse-1, les rapports de cotes estimés sont similaires entre les cohortes.

6.2. COMPLICATIONS NÉONATALES

D'après tous les différents modèles et pour les deux cohortes, la consommation de corticostéroïdes ou AINS par la mère pendant sa grossesse ou l'année précédente n'a aucun lien statistiquement significatif avec la survenue de complications néonatales à l'accouchement.

Le tableau 6.3 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant les variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives.

TABLEAU 6.3. Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante *Complications néonatales*

		Cohorte Grossesse	Cohorte Grossesse-1
	# femmes	356	243
	# événements	132	76
Modèle brut	Corticostéroïdes	1,02 [0,53 ; 1,94]	1,05 [0,53 ; 2,07]
	AINS	1,01 [0,42 ; 2,44]	0,66 [0,34 ; 1,29]
	Déviance	469,47	300,42
Modèle ajusté	Corticostéroïdes	0,93 [0,48 ; 1,79]	0,99 [0,49 ; 1,99]
	AINS	0,90 [0,37 ; 2,20]	0,58 [0,29 ; 1,17]
	Âge à l'accouchement	0,94 [0,88 ; 1,00]	0,96 [0,89 ; 1,04]
	Âge à l'accouchement ²	1,01 [1,00 ; 1,03]	1,01 [1,00 ; 1,03]
	Éducation	0,89 [0,51 ; 1,58]	0,88 [0,43 ; 1,83]
	Hypertension	1,70 [0,87 ; 3,29]	1,76 [0,78 ; 4,00]
	Déviance	459,77	295,19

Comme pour la variable dépendante précédente, dans les modèles bruts ou ajustés, la prise de médicaments modélisée par une indicatrice n'est pas statistiquement significative pour les corticostéroïdes et les AINS.

Bien que non statistiquement significatifs, les rapports de cotes et intervalles de confiance liés à la prise de corticostéroïdes sont similaires et proches de 1 quel que soit le modèle et la cohorte. Pour la prise de AINS, les rapports de cotes sont plus petits dans la cohorte grossesse-1 que dans la cohorte grossesse mais ils sont tous inférieurs à 1 sauf dans le cas du modèle brut pour la cohorte grossesse où le rapport de cotes est de 1,01. De plus, l'estimation est plus précise dans la cohorte grossesse-1 (étendue de l'IC d'environ 1) que dans la cohorte grossesse (étendue d'environ 2).

Pour ce qui est des variables de confusion, aucune d'elles n'est statistiquement significative quel que soit le modèle ou la cohorte. De plus, les rapports de cotes et IC associés sont similaires entre les cohortes.

Le tableau 6.4 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant soit les durées totales de consommation de chaque famille de médicaments, soit la durée totale de consommation d'un type de médicament et l'indicatrice de consommation de l'autre type de médicament (modèles mixtes).

TABLEAU 6.4. Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante *Complications néonatales*

	Cohorte Grossesse			Cohorte Grossesse-1		
	Durées totales	Mixte (C)	Mixte (AINS)	Durées totales	Mixte (C)	Mixte (AINS)
# femmes	356			243		
# événements	132			76		
Modèle non ajusté						
Corticostéroïdes	1,08 [0,85 ; 1,36]	1,11 [0,88 ; 1,39]		1,07 [0,94 ; 1,21]	1,09 [0,97 ; 1,23]	
AINS	1,30 [0,59 ; 2,85]		1,44 [0,66 ; 3,13]	1,00 [0,81 ; 1,23]		1,04 [0,85 ; 1,28]
Déviance	468,29	468,72	468,62	300,79	298,48	301,79
Modèle ajusté						
Corticostéroïdes	1,04 [0,82 ; 1,32]	1,08 [0,86 ; 1,36]		1,06 [0,93 ; 1,20]	1,08 [0,96 ; 1,23]	
AINS	1,30 [0,59 ; 2,85]		1,46 [0,67 ; 3,18]	0,99 [0,80 ; 1,23]		1,03 [0,84 ; 1,27]
Âge à l'accouchement	0,94 [0,88 ; 1,01]	0,94 [0,88 ; 1,00]	0,94 [0,88 ; 1,01]	0,97 [0,90 ; 1,04]	0,96 [0,89 ; 1,04]	0,97 [0,89 ; 1,04]
Âge à l'accouchement ²	1,01 [1,00 ; 1,03]					
Éducation	0,90 [0,51 ; 1,59]	0,91 [0,51 ; 1,61]	0,88 [0,50 ; 1,55]	0,95 [0,46 ; 1,96]	0,93 [0,44 ; 1,94]	0,91 [0,44 ; 1,86]
Hypertension	1,67 [0,86 ; 3,25]	1,66 [0,85 ; 3,23]	1,71 [0,88 ; 3,32]	1,56 [0,69 ; 3,51]	1,71 [0,75 ; 3,90]	1,61 [0,72 ; 3,61]
Déviance	459,11	459,41	458,94	296,92	293,60	297,53

Tout comme dans le cas des modèles avec les indicatrices, aucun des rapports de cotes liés à la consommation de médicaments n'est significatif, et ce quel que soit le modèle ou la cohorte. L'estimation du rapport de cotes lié à la durée totale de consommation de corticostéroïdes ainsi que la précision de l'IC est très stable d'un modèle à l'autre et d'une cohorte à l'autre. Le sens de l'association est le même et montre que le risque augmente un peu bien que de manière statistiquement non significative. Pour ce qui est des durées totales de consommation de AINS, au sein d'une même cohorte les rapports de cotes et IC sont similaires d'un modèle à l'autre. En revanche, les rapports de cotes sont plus petits et les IC moins larges dans la cohorte grossesse-1, où ils varient entre 0,99 et 1,04, que dans la cohorte grossesse où ils vont de 1,30 à 1,46.

Pour ce qui est des variables d'ajustement, aucune d'elles n'est statistiquement significative. Notons tout de même que les rapports de cotes et IC associés de chacune des variables de confusion sont extrêmement stables entre les modèles pour une même cohorte et entre les cohortes.

6.3. COMPLICATIONS MATERNELLES

Les résultats semblent montrer que, à l'opposé d'une femme qui ne consomme pas du tout de AINS pendant sa grossesse et l'année précédente, une femme qui en consomme présente plus de risque d'avoir des complications lors de l'accouchement. Cependant, il s'agit là du seul résultat statistiquement significatif sur les deux cohortes, avec quatre différents modèles pour chaque cohorte. Cette conclusion relève donc davantage de la prévention et n'est pas appuyée par les autres analyses. Pour ce qui est de la prise de corticostéroïdes, il semble que le risque de complications maternelles n'augmente ni ne diminue statistiquement significativement d'après les différentes analyses.

Le tableau 6.5 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant les variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives.

TABLEAU 6.5. Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante *Complications maternelles*

		Cohorte Grossesse	Cohorte Grossesse-1
	# femmes	356	243
	# événements	94	67
Modèle brut	Corticostéroïdes	1,20 [0,60 ; 2,39]	1,06 [0,53 ; 2,12]
	AINS	0,87 [0,33 ; 2,33]	1,94 [1,03 ; 3,66]
	Déviante	410,71	281,73
Modèle ajusté	Corticostéroïdes	1,16 [0,57 ; 2,36]	1,13 [0,55 ; 2,30]
	AINS	0,86 [0,31 ; 2,35]	1,95 [1,02 ; 3,72]
	Âge à l'accouchement	1,09 [1,02 ; 1,17]	1,09 [1,01 ; 1,17]
	Éducation	0,48 [0,26 ; 0,88]	0,52 [0,25 ; 1,09]
	Déviante	401,07	276,02

D'une part, les rapports de cotes et intervalles de confiance liés à la prise de corticostéroïdes sont similaires et les rapports de cotes sont tous supérieurs à 1 quel que soit le modèle et la cohorte mais aucun n'est statistiquement significatif. En revanche, même si elle est la même selon que le modèle soit ajusté ou non, le sens de l'association varie d'une cohorte à l'autre pour la prise de AINS et les rapports de cotes sont seulement statistiquement significatifs pour la cohorte grossesse-1. Dans la cohorte grossesse, le rapport de cotes dans le modèle ajusté est de 0,86 alors que dans la cohorte grossesse-1, il est de 1,95 et est statistiquement significatif, ce qui montre que le risque augmente. Cette différence notable est là aussi due en partie à la différence importante entre les effectifs de femmes ayant consommé des AINS dans les deux cohortes. Quant à la précision de l'estimation, elle ne varie pas beaucoup d'une cohorte à l'autre, l'étendue des IC est similaire entre les cohortes.

D'autre part, nous pouvons constater que la variable de confusion *Âge à l'accouchement* est statistiquement significative pour les deux cohortes. De plus, le

fait que les rapports de cotes soient tous supérieurs à 1 confirme là encore ce qui est observé dans la littérature [22] [11]. Pour la variable *Éducation*, le rapport de cotes n'est statistiquement significatif que dans la cohorte grossesse, mais les deux sont tout de même du même ordre de grandeur et inférieurs à 1. Ce qui appuie, dans le cas des complications maternelles, ce qui a été postulé précédemment et les références [27] quant au fait que le risque d'avoir des événements néfastes à l'accouchement n'est pas le même selon qu'une femme possède un diplôme de secondaire ou non, le risque étant plus élevé chez les femmes n'ayant pas obtenu leur diplôme.

Le tableau 6.6 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant soit les durées totales de consommation de chaque famille de médicaments, soit la durée totale de consommation d'un type de médicament et l'indicatrice de consommation de l'autre type de médicament (modèles mixtes).

TABLEAU 6.6. Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante *Complications maternelles*

# femmes # événements	Cohorte Grossesse			Cohorte Grossesse-1		
	Durées totales	Mixte (C)	(AINS)	Durées totales	Mixte (C)	(AINS)
Modèle non ajusté						
Corticostéroïdes	1,25 [0,97 ; 1,62]	1,19 [0,95 ; 1,50]		1,06 [0,94 ; 1,20]	1,04 [0,92 ; 1,17]	
AINS	0,54 [0,19 ; 1,51]		0,65 [0,23 ; 1,79]	1,03 [0,83 ; 1,27]		1,05 [0,85 ; 1,28]
Déviance	407,24	408,70	409,97	284,97	281,37	285,67
Modèle ajusté						
Corticostéroïdes	1,21 [0,94 ; 1,57]	1,16 [0,92 ; 1,46]		1,05 [0,93 ; 1,19]	1,03 [0,91 ; 1,16]	
AINS	0,56 [0,20 ; 1,55]		0,65 [0,23 ; 1,79]	1,02 [0,82 ; 1,26]		1,03 [0,83 ; 1,26]
Âge à l'accouchement	1,09 [1,02 ; 1,17]	1,09 [1,02 ; 1,17]	1,09 [1,03 ; 1,17]	1,08 [1,00 ; 1,17]	1,08 [1,00 ; 1,17]	1,08 [1,00 ; 1,17]
Éducation	0,51 [0,28 ; 0,93]	0,49 [0,27 ; 0,90]	0,49 [0,27 ; 0,89]	0,51 [0,24 ; 1,06]	0,53 [0,25 ; 1,11]	0,49 [0,24 ; 1,03]
Déviance	398,43	399,71	400,35	279,67	275,91	279,96

Aucun des rapports de cotes liés à la durée totale de consommation de corticostéroïdes n'est significatif, et ce quel que soit le modèle ou la cohorte, ce qui confirme ce qui a été observé dans les modèles avec les indicatrices. L'estimation du rapport de cotes ainsi que la précision de l'IC est très stable d'un modèle à l'autre et d'une cohorte à l'autre. Pour ce qui est des durées totales de consommation de AINS, contrairement aux modèles avec indicatrices où le rapport de cotes pour la cohorte grossesse-1 est statistiquement significatif, aucun de ceux liés à la durée totale de consommation ne le sont. Au sein d'une même cohorte les rapports de cotes et IC sont similaires d'un modèle à l'autre. En revanche, les rapports de cotes sont plus grands et les IC moins larges dans la cohorte grossesse-1 que dans la cohorte grossesse. Dans la cohorte grossesse, les rapports de cotes sont nettement inférieurs à 1 alors que dans la cohorte grossesse-1, ceux-ci sont

très légèrement supérieurs à 1 (le plus grand rapport de cotes est de 1,05), mais aucun d'eux n'est statistiquement significatif.

Étant donné que dans la cohorte grossesse-1, l'effet de la prise ou non de AINS est statistiquement significatif mais celui de la durée totale ne l'est pas, comparons les déviations des modèles afin de voir d'un point de vue statistique, quel modèle est le meilleur pour en tirer des conclusions. La déviance du modèle ajusté avec les indicatrices est de 276,02 pour la cohorte grossesse-1, celle du modèle avec les deux durées totales est de 279,67 et celle du modèle mixte incluant la durée totale de consommation de AINS est de 279,96. Ainsi, le modèle avec les indicatrices semble être le modèle le plus fiable en se basant sur les déviations et donc une femme qui consomme des AINS pendant sa grossesse et l'année précédente a 1,95 fois plus de risque d'avoir des complications lors de l'accouchement qu'une femme qui n'en consomme pas du tout pendant cette même période. Cependant, ce résultat étant le seul statistiquement significatif sur huit analyses faites pour les deux cohortes avec différentes modélisations de prise de médicaments, cette conclusion tend à être très conservatrice même si elle mérite d'être soulevée.

Pour ce qui est des variables d'ajustement, notons d'abord que les rapports de cotes et IC associés des deux variables de confusion, *Âge à l'accouchement* et *Éducation* sont semblables entre les modèles pour une même cohorte et entre les cohortes. Les rapports de cotes de *Âge à l'accouchement* sont tous statistiquement significatifs et supérieurs à 1 quel que soit le modèle et la cohorte. L'âge à l'accouchement augmenterait donc le risque d'avoir des complications maternelles. Pour *Éducation*, bien que les rapports de cotes soient similaires entre les cohortes, ceux-ci sont tous statistiquement significatifs dans la cohorte grossesse mais ne le sont pas dans la cohorte grossesse-1. Tous les rapports de cotes sont nettement inférieurs à 1 ce qui implique que le fait de posséder un diplôme de secondaire réduirait le risque d'avoir des complications maternelles.

6.4. PETIT POIDS POUR L'ÂGE GESTATIONNEL

Comme pour les complications néonatales, les différents modèles tendent à montrer que la consommation de corticostéroïdes ou de AINS par la mère pendant sa grossesse ou l'année précédente n'a aucun lien statistiquement significatif avec le fait que le bébé naisse avec un petit poids pour son âge gestationnel. Nous pouvons toutefois noter, sous réserve due à des intervalles de confiance assez larges, que la consommation de corticostéroïdes semble étonnamment protectrice.

Le tableau 6.7 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant les variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives.

TABLEAU 6.7. Résultats des modèles logistiques incluant les indicatrices de prise de médicaments pour la variable dépendante *Petit poids pour l'âge gestationnel*

		Cohorte Grossesse	Cohorte Grossesse-1
	# femmes	356	243
	# événements	63	34
Modèle brut	Corticostéroïdes	0,62 [0,25 ; 1,57]	0,79 [0,31 ; 2,06]
	AINS	1,06 [0,34 ; 3,30]	0,79 [0,32 ; 1,96]
	Déviance	331,22	196,14
Modèle ajusté	Corticostéroïdes	0,60 [0,24 ; 1,53]	0,70 [0,26 ; 1,87]
	AINS	1,04 [0,33 ; 3,28]	0,67 [0,26 ; 1,71]
	Âge à l'accouchement	0,96 [0,88 ; 1,04]	0,94 [0,85 ; 1,04]
	Éducation	1,36 [0,65 ; 2,83]	0,98 [0,39 ; 2,49]
	Hypertension	1,93 [0,90 ; 4,13]	2,87 [1,12 ; 7,35]
	Déviance	327,35	190,15

Dans les modèles bruts ou ajustés, la prise de médicaments modélisée par une indicatrice n'est pas statistiquement significative pour les corticostéroïdes et les AINS.

Bien que non statistiquement significatifs, les rapports de cotes et intervalles de confiance liés à la prise de corticostéroïdes sont similaires et tous inférieurs à 1 quel que soit le modèle et la cohorte. En revanche, même si elle est la même selon que le modèle soit ajusté ou non, le sens de l'association varie d'une cohorte à l'autre pour la prise de AINS. En effet, le rapport de cotes estimé par le modèle ajusté est de 1,04 pour la cohorte grossesse et de 0,67 pour la cohorte grossesse-1. La précision de l'estimation varie également selon la cohorte passant d'un intervalle de confiance (IC) d'étendue d'environ 3 pour la cohorte grossesse à un IC d'étendue d'environ 1,5 pour la cohorte grossesse-1. Comme mentionné au début de ce chapitre, les effectifs de femmes ayant pris des AINS varient entre

les deux cohortes. Ceci explique la différence de précision pour les IC ainsi que le fait que les estimations des rapports de cotes diffèrent autant d'une cohorte à l'autre. Dû au fait que les résultats soient non statistiquement significatifs, nous ne pouvons affirmer qu'il y a des conclusions contradictoires entre les deux cohortes.

Mis à part la variable *Hypertension*, les autres variables de confusion ne sont pas statistiquement significatives dans les deux cohortes. Pour *Âge à l'accouchement*, là encore, le rapport et l'IC sont très stables d'une cohorte à l'autre. Concernant *Éducation*, le rapport de cotes est de 1,36 dans la cohorte grossesse et de 0,98 dans la cohorte grossesse-1. Bien que dans l'absolu, le sens de l'association varie d'une cohorte à l'autre, 0,98 étant proche de 1, il n'y a pas une grande contradiction entre les résultats. Enfin, pour *Hypertension*, le sens de l'association est le même dans les deux cohortes. Cependant le rapport de cotes est statistiquement significatif dans la cohorte grossesse-1 mais ne l'est pas dans la cohorte grossesse et l'IC est moins précis dans la cohorte grossesse-1 que dans la cohorte grossesse.

Le tableau 6.8 présente les rapports de cotes estimés et intervalles de confiance correspondants des modèles de régression logistique incluant soit les durées totales de consommation de chaque famille de médicaments, soit la durée totale de consommation d'un type de médicament et l'indicatrice de consommation de l'autre type de médicament (modèles mixtes).

TABLEAU 6.8. Résultats des modèles logistiques incluant les durées totales de prise de médicaments pour la variable dépendante *Petit poids pour l'âge gestationnel*

# femmes # événements	Cohorte Grossesse			Cohorte Grossesse-1		
	356			243		
	63			34		
	Durées totales	Mixte		Durées totales	Mixte	
		(C)	(AINS)		(C)	(AINS)
Modèle non ajusté						
Corticostéroïdes	0,60 [0,25 ; 1,45]	0,67 [0,30 ; 1,46]		0,89 [0,63 ; 1,26]	0,89 [0,63 ; 1,25]	
AINS	1,65 [0,59 ; 4,66]		1,43 [0,55 ; 3,70]	0,94 [0,65 ; 1,36]		0,91 [0,62 ; 1,35]
Déviance	329,41	330,21	330,74	195,67	195,63	196,14
Modèle ajusté						
Corticostéroïdes	0,57 [0,23 ; 1,42]	0,64 [0,28 ; 1,45]		0,84 [0,56 ; 1,26]	0,84 [0,56 ; 1,25]	
AINS	1,70 [0,59 ; 4,86]		1,47 [0,56 ; 3,90]	0,92 [0,61 ; 1,39]		0,88 [0,57 ; 1,36]
Âge à l'accouchement	0,96 [0,89 ; 1,04]	0,96 [0,89 ; 1,04]	0,96 [0,88 ; 1,03]	0,95 [0,85 ; 1,05]	0,94 [0,85 ; 1,05]	0,94 [0,85 ; 1,05]
Éducation	1,31 [0,63 ; 2,73]	1,32 [0,64 ; 2,76]	1,34 [0,64 ; 2,80]	0,94 [0,37 ; 2,37]	0,92 [0,36 ; 2,33]	1,00 [0,39 ; 2,52]
Hypertension	2,00 [0,93 ; 4,32]	1,99 [0,92 ; 4,28]	1,94 [0,90 ; 4,17]	2,89 [1,13 ; 7,36]	2,98 [1,16 ; 7,64]	2,79 [1,10 ; 7,11]
Déviance	325,39	326,26	326,80	189,75	189,35	190,50

Comme dans les cas de *Complications néonatales* et *Complications maternelles*, aucun des rapports de cotes liés à la consommation de médicaments n'est significatif, et ce quel que soit le modèle ou la cohorte. L'estimation du rapport de cotes lié à la durée totale de consommation de corticostéroïdes ainsi que la précision de l'IC est similaire au sein d'une même cohorte, mais les rapports de cotes, bien que tous inférieurs à 1, sont légèrement plus grands dans la cohorte grossesse-1. Le sens de l'association est le même et montre que le risque tenderait à diminuer même si les résultats sont statistiquement non significatifs. Pour ce qui est des durées totales de consommation de AINS, au sein d'une même cohorte également les rapports de cotes et IC sont similaires d'un modèle à l'autre. En

revanche, les rapports de cotes sont plus petits et les IC moins larges dans la cohorte grossesse-1 que dans la cohorte grossesse. Dans la cohorte grossesse, les rapports de cotes sont supérieurs à 1 alors que dans la cohorte grossesse-1, ceux-ci sont très légèrement inférieurs à 1. Comme aucun des rapports de cotes n'est statistiquement significatif, il n'y a donc pas de message réellement contradictoire dans les résultats.

Pour *Âge à l'accouchement*, les rapports de cotes et IC associés sont presque identiques quel que soit le modèle ou la cohorte. Les rapports de cotes sont tous légèrement inférieurs à 1 et ne sont pas statistiquement significatifs. Aucun des rapports de cotes liés à *Éducation* ne sont également statistiquement significatifs. Dans la cohorte grossesse, ceux-ci sont supérieurs à 1 alors que dans la cohorte grossesse-1, ils sont à peine inférieurs à 1. Cependant, l'étendue des intervalles de confiance est similaire entre les modèles et entre les cohortes. Enfin, les rapports de cotes liés à *Hypertension* et les IC associés se ressemblent dans une même cohorte, mais les rapports de cotes sont légèrement plus grands et les IC plus larges dans la cohorte grossesse-1 que ceux dans la cohorte grossesse. De plus, les rapports de cotes dans la cohorte grossesse-1 sont tous statistiquement significatifs contrairement à la cohorte grossesse. Les rapports de cotes sont proches de 2 dans la cohorte grossesse et 3 dans la cohorte grossesse-1 et donc le risque que le bébé naisse avec un petit poids pour son âge gestationnel doublerait voire triplerait si la mère a fait de l'hypertension.

CONCLUSION

Le but de ce mémoire était d'estimer l'impact de la prise de médicaments dans le traitement de l'arthrite juvénile sur les événements néfastes à l'accouchement chez la mère et son bébé.

Une première étude rétrospective cas-témoin a été menée par Debbie Feldman et la cohorte cas de cette étude a été utilisée afin de répondre à l'objectif. Grâce aux registres de données de la RAMQ, différentes informations concernant les femmes de cette cohorte étaient à notre disposition : des informations hospitalières, les périodes de couverture par la RAMQ ou encore les prescriptions de médicaments. Des variables socio-démographiques telles que l'âge ou le nombre d'années d'étude étaient également disponibles, soit calculées par la RAMQ soit provenant de l'Institut de la Statistique du Québec.

Les prescriptions de médicaments des femmes suivies par la RAMQ sont consignées dans un registre auquel nous avons accès, mais si une femme est sur une assurance privée pendant un certain temps, aucune information concernant les médicaments prescrits pendant cette période n'est disponible. De ce fait, dans le but d'avoir l'historique complet des prescriptions de médicaments pendant soit la grossesse soit la grossesse et l'année précédente, seules les femmes exclusivement sur la RAMQ pendant l'une de ces deux périodes d'intérêt ont été sélectionnées. Ainsi deux cohortes ont été créées à partir de l'échantillon initial composé de femmes ayant souffert d'AJI : la cohorte grossesse et la cohorte grossesse-1.

Les analyses statistiques ont été menées sur les deux cohortes dans le but de voir si un lien statistiquement significatif apparaissait entre la consommation de médicaments et les événements néfastes à l'accouchement suivants : malformations congénitales, complications néonatales, complications maternelles et petit poids pour l'âge gestationnel. Ces événements ont été analysés séparément comme variable d'intérêt dans chaque modèle. D'autres événements d'intérêt (prématuré, mort-né et éclampsie) étaient disponibles dans la base de données mais les effectifs n'étaient pas assez grands pour qu'ils soient inclus dans les analyses.

Les trois types de médicaments principaux intervenant dans le traitement de l'AJI sont les AINS, les corticostéroïdes et les ARMMs. Dû à un trop petit nombre de femmes ayant consommé des ARMMs dans les deux cohortes, cette famille de médicaments n'a pas pu être analysée. Pour ce qui est des deux autres familles de médicaments, leur consommation a été modélisée de deux manières différentes. D'une part avec une indicatrice selon que la femme ait consommé des médicaments pendant la période d'intérêt pour tenter de détecter un effet lorsqu'un médicament est pris par rapport à quand il ne l'est pas. D'autre part en terme de durées totales de consommation afin de voir si le risque de présenter un événement d'intérêt peut varier avec la durée de consommation du médicament. La consommation de médicaments a été introduite comme variable explicative dans les différents modèles de régression logistique.

Enfin, les variables *Âge à l'accouchement*, *Éducation* (obtention du diplôme de secondaire ou non) ainsi que *Hypertension pré-grossesse* ont été incluses dans les modèles comme variables explicatives afin de limiter le biais de confusion dans l'estimation des rapports de cotes des médicaments.

De façon générale, nous pouvons conclure que la durée totale de consommation de corticostéroïdes a une incidence statistiquement significative sur la survenue de malformations congénitales avec une augmentation du risque que cet événement survienne. En revanche, la consommation de corticostéroïdes semble n'avoir aucun impact sur les autres événements d'intérêt (complications maternelles et néonatales et petit poids pour l'âge gestationnel). Concernant les AINS, aucun lien statistiquement significatif n'a été observé entre leur consommation, que ce soit en terme de prise ou de durée, et les événements d'intérêt.

Ces conclusions pour les différents événements sont toutefois confrontées à quelques limites. D'un côté, elles ne peuvent être généralisées à l'ensemble des femmes ayant souffert d'AJI car l'échantillon de femmes couvertes par la RAMQ n'est pas représentatif de l'ensemble des femmes ayant souffert d'AJI. En effet, les femmes exclusivement sur la RAMQ pendant leur grossesse étaient moins scolarisées et plus jeunes lors de leur accouchement, or ces deux variables étaient des variables de confusion statistiquement significatives dans certains modèles et donc il est possible que cela ait influencé les résultats. D'un autre côté, la puissance statistique des modèles est probablement trop faible pour détecter un petit rapport de cotes à cause du faible effectif et nombre d'événements dans les deux cohortes. Aussi, la consommation de médicaments aurait pu être modélisée de différentes autres manières pour tenter d'établir à quel niveau la prise de médicaments a un lien avec la maladie. Par exemple, si nous avions l'information nécessaire à notre disposition et des échantillons suffisamment grands, la dose du

médicament ou bien à quel moment celui-ci a été pris (durant la grossesse ou durant l'année précédente ou encore pendant quel trimestre de grossesse) sont d'autres aspects des données qui auraient pu être modélisés. De plus, d'autres variables de confusion auraient été pertinentes dans les modèles mais n'étaient pas disponibles dans les jeux de données dont nous disposions. En particulier, la sévérité de la maladie qui a potentiellement une influence sur la consommation de médicaments ainsi que sur la survenue d'événements néfastes à l'accouchement aurait pu être une variable de confusion supplémentaire.

En revanche un registre concernant l'historique de la prise de médicaments avec l'ensemble des prescriptions des femmes lorsqu'elles étaient suivies par la RAMQ a permis d'établir un suivi précis dans le temps. Si celui-ci n'avait pas existé, l'historique des prescriptions aurait été basé sur ce que les femmes se seraient souvenues avoir pris comme médicaments pendant leur grossesse et l'année précédente et cela aurait entraîné un biais de rappel [20]. Le biais de rappel peut invalider le calcul et la représentation de la prise de médicament, et ainsi produire un rapport de cote biaisé.

Pour finir, si nous n'avions pas rencontré certaines contraintes, d'autres directions auraient pu être prises pour répondre aux objectifs de ce mémoire. Premièrement, nous nous sommes limités à deux façons de modéliser la consommation de médicaments. Toutefois, dans une même famille de médicaments, il existe notamment plusieurs formes de médicaments, chacun ayant des propriétés et une efficacité différente. De ce fait, une dose d'1 mg d'un médicament n'est pas nécessairement équivalente à une dose d'1 mg d'un autre. Si des facteurs de conversion entre les doses des différents médicaments étaient disponibles permettant ainsi de pouvoir les comparer, il pourrait être intéressant de modéliser la consommation de médicaments en fonction de la dose prescrite. De plus, s'il était possible d'avoir accès aux bases de données d'une ou quelques unes des principales compagnies d'assurance privée, des analyses pourraient être menées sur de plus grands échantillons et dont les caractéristiques seraient plus proches de celles de la population qu'elles ne le sont actuellement. Cela permettrait ainsi de pouvoir généraliser les résultats à un plus grand nombre d'individus. Avec un échantillon de plus grande taille impliquant un plus grand nombre d'événements, des modèles plus complexes auraient également pu être estimés. En effet, il aurait été possible de tenir compte à la fois de la dose, de la durée et du moment auquel le médicament est pris dans son association avec le risque d'événement néfaste. Par exemple, des modèles de doses cumulatives pondérées estiment une fonction de pondération qui indique quelles sont les périodes de prise de médicament qui influencent le plus le risque de présenter un événement néfaste [25]. Ces modèles auraient pu être utilisés pour

vérifier si la prise de médicaments durant chacun des trimestres de la grossesse a une influence similaire sur le risque d'événement.

Bibliographie

- [1] ARTHRITIS CONSUMER EXPERTS : Pleins feux sur l'arthrite juvénile idiopathique. <http://jointhehealth.org/aboutarthritis-diseasespotlight.cfm?id=21&locale=fr-CA>. Consulté le 27 avril 2016.
- [2] M. BABB, G. KOREN et A. EINARSON : Treating pain during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 56(1):25–27, Janvier 2010.
- [3] B. BEGAUD : *Dictionnaire de Pharmaco-épidémiologie*. Arme-Pharmacovigilance Éditions, Bordeaux, 3^{ème} édition, 1998.
- [4] B. L. BERMAS : Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Current Opinion in Rheumatology*, 26(3):334–340, Mai 2014.
- [5] G. CHÉDEVILLE : Petit guide de l'arthrite juvénile idiopathique. *Le Rhumatologue*, (9), Mai 2011.
- [6] H. T. O. DAVIES, I. K. CROMBIE et M. TAVAKOLI : When can odds ratios mislead? *The British Medical Journal*, 316(7136):989–991, Mars 1998.
- [7] Jr. D.W. HOSMER, S. LEMESHOW et R.X. STURDIVANT : *Applied Logistic Regression*. John Wiley & son, Inc., New York, 3^{ème} édition, 2013.
- [8] D. R. EDWARDS, T. ALDRIDGE, D. D. BAIRD, M. J. FUNK, D. A. SAVITZ et K. E. HARTMANN : Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstetrics and Gynecology*, 120(1):113–122, Juillet 2012.
- [9] D. EHRMANN FELDMAN, É. VINET, S. BERNATSKY, C. DUFFY, B. HAZEL, G. MESHEFEDJIAN, M.-P. SYLVESTRE et A. BÉRARD : Birth outcomes in women with a history of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 43(4):804–809, Avril 2016.
- [10] FONDATION LUCIE ET ANDRÉ CHAGNON : La durée des trimestres de la grossesse. <http://naitreetgrandir.com/fr/grossesse/>. Consulté le 27 avril 2016.

- [11] W.M. GILBERT, T.S. NESBITT et B. DANIELSEN : Childbearing beyond age 40 : pregnancy outcome in 24032 cases. *Obstetrics and Gynecology*, 93(1):9–14, Janvier 1999.
- [12] GOUVERNEMENT DU QUÉBEC : Diffusion de l'information par la RAMQ. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/acces-information/Pages/diffusion-information.aspx>. Consulté le 27 avril 2016.
- [13] D^r A. HARRISON : Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) for rheumatoid arthritis : Benefits and risks. *Prescriber Update*, pages 4–12, Mai 1999.
- [14] L. HERNG-CHING, C. SHU-FEN, L. HSIU-CHEN et C. YI-HUA : Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis : a nationwide population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(4):715–717, Avril 2010.
- [15] S. HERNÁNDEZ-DÍAZ et L. A. García RODRÍGUEZ : Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *American Journal of Epidemiology*, 153(11):1089–1093, Juin 2001.
- [16] MEDI RESOURCE : Traitement de la polyarthrite rhumatoïde : les corticostéroïdes. http://sante.canoe.ca/channel_section_details.asp?channel_id=2039&text_id=4871&relation_id=95097. Consulté le 27 avril 2016.
- [17] NEW ZEALAND GOVERNMENT : Corticosteroids and musculoskeletal adverse events. *Prescriber Update*, pages 37–38, Décembre 2012.
- [18] R. PAMPALON et G. RAYMOND : Indice de défavorisation matérielle et sociale : son application au secteur de la santé et du bien-être. *Santé, Société et Solidarité*, (1):191–208, 2003.
- [19] R. PARTLETT et E. ROUSSOU : The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatology International*, 31(4):445–449, Avril 2011.
- [20] K. RAPHAEL : Recall bias : a proposal for assessment and control. *International Journal of Epidemiology*, 16(2):167–170, Juin 1987.
- [21] S. D. REED, T. A. VOLLAN et M. A. SVEC : Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Maternal and Child Health Journal*, 10(4):361–366, Juillet 2006.
- [22] C.M. ROE, A.M. MCNAMARA et B.R. MOTHERAL : Gender- and age-related prescription drug use patterns. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(1):30–39, Janvier 2002.
- [23] V. RUFFING et C. BINGHAM : Rheumatoid arthritis treatment. <http://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/>. Consulté le 27 avril 2016.

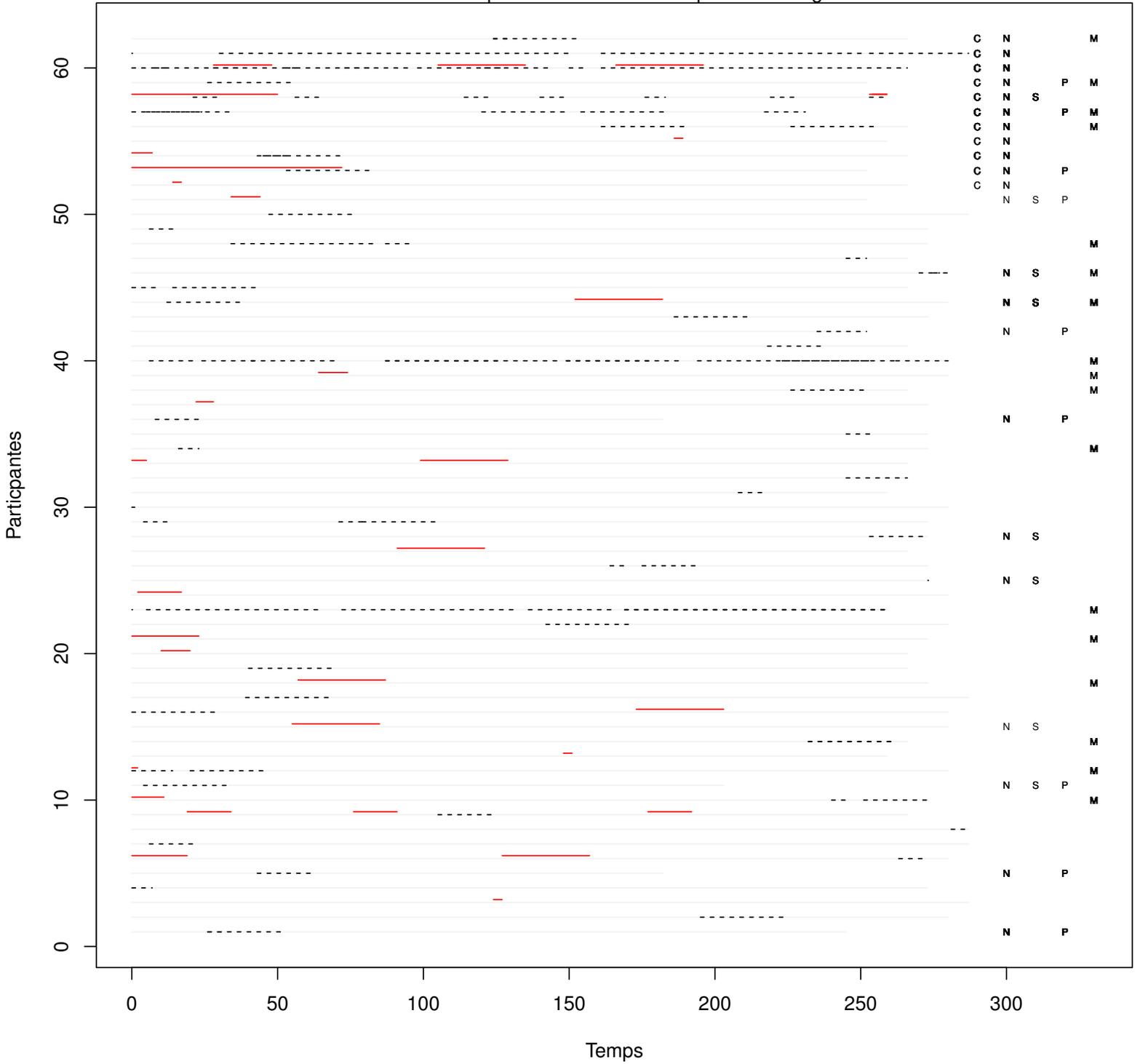
- [24] R. SCHAUB : Études épidémiologiques analytiques et biais. http://www.masterbs.univ-montp2.fr/images/ARC/R%20_SCHAUB_Etudes_epidemiologiques.pdf. Consulté le 27 avril 2016.
- [25] M.-P. SYLVESTRE et M. ABRAHAMOWICZ : Comparison of algorithms to generate event times conditional on time-dependent covariates. *Statistics in Medicine*, 27(14):2618–2634, 2008.
- [26] THE MEDICAL LETTER : Drugs for rheumatoid arthritis. <http://secure.medicalletter.org/article-share?a=117a&p=tg&title=Drugs%20for%20Rheumatoid%20Arthritis&cannotaccesstitle=1>. Consulté le 27 avril 2016.
- [27] L. TOOTH et G.D. MISHRA : Mother’s education and adverse birth outcomes. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 69(9):821–822, Avril 2015.
- [28] E. VITTINGHOFF et C.E. MCCULLOCH : Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and cox regression. *American Journal of Epidemiology*, 165(6):710–718, Mars 2007.

Annexe A

GRAPHIQUES DE LA PRISE DE MÉDICAMENTS DE CHAQUE PARTICIPANTE

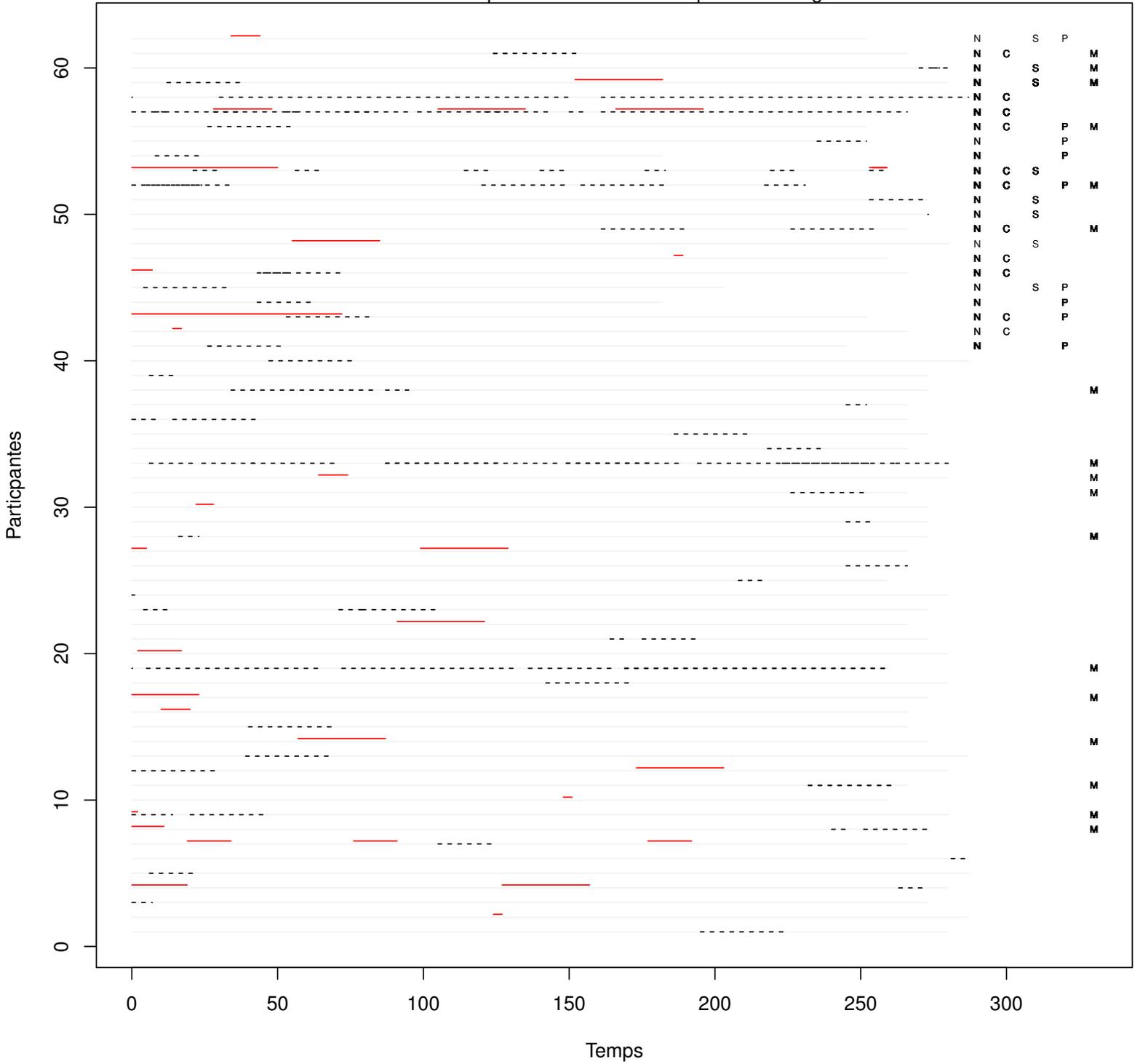
Prise de médicaments pendant la grossesse de chaque participante

294 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse



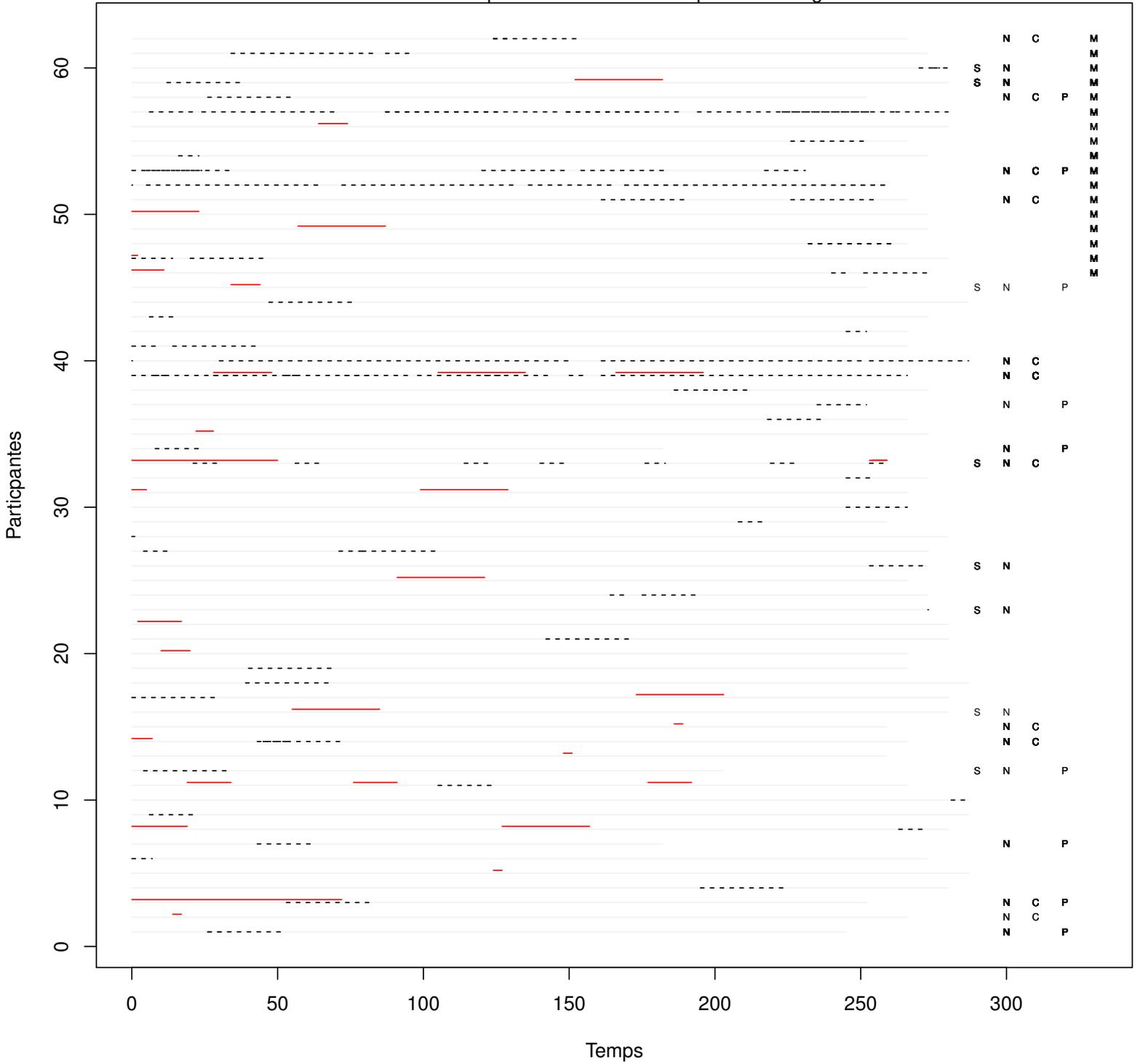
Prise de médicaments pendant la grossesse de chaque participante

294 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse



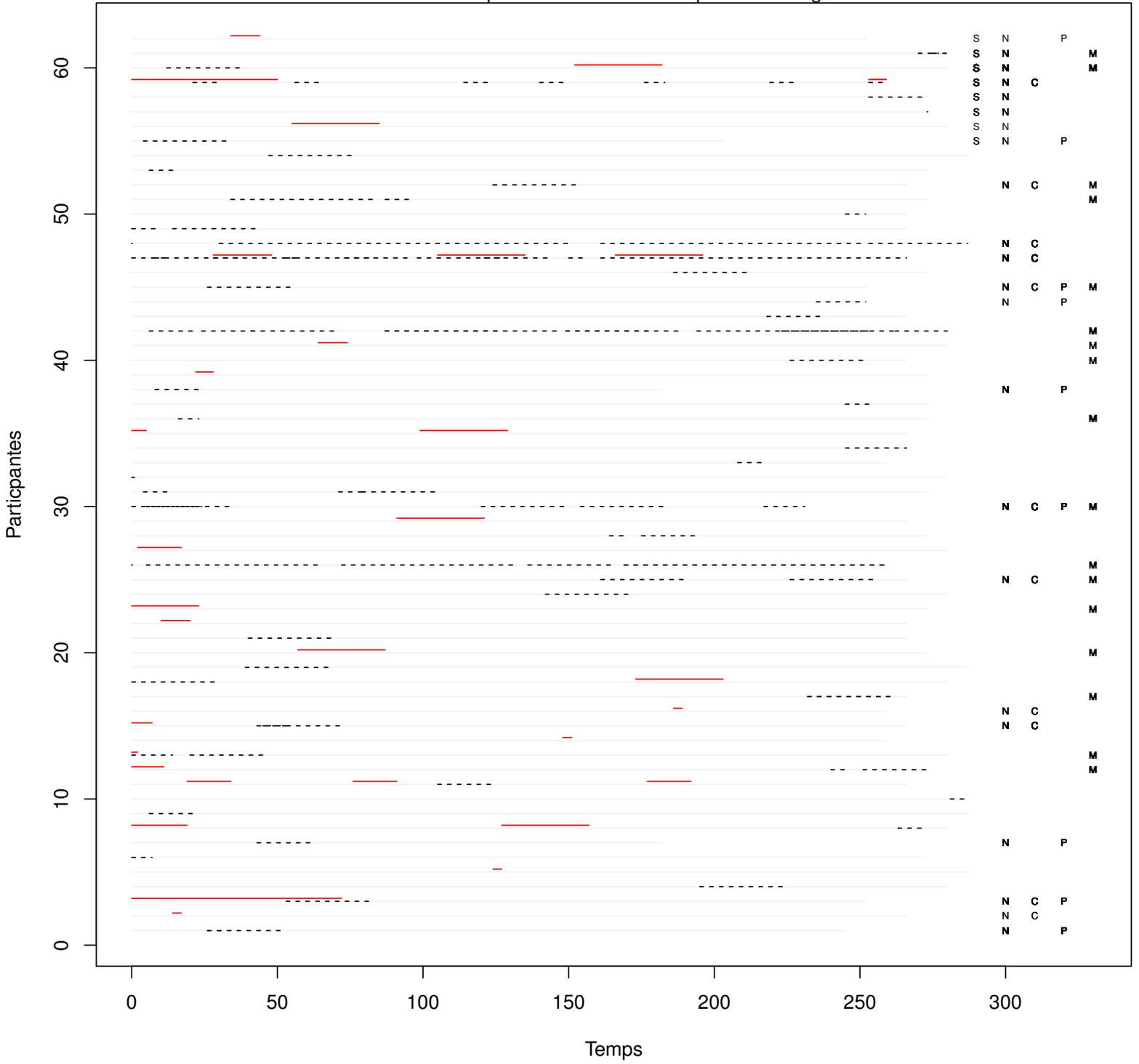
Prise de médicaments pendant la grossesse de chaque participante

294 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse



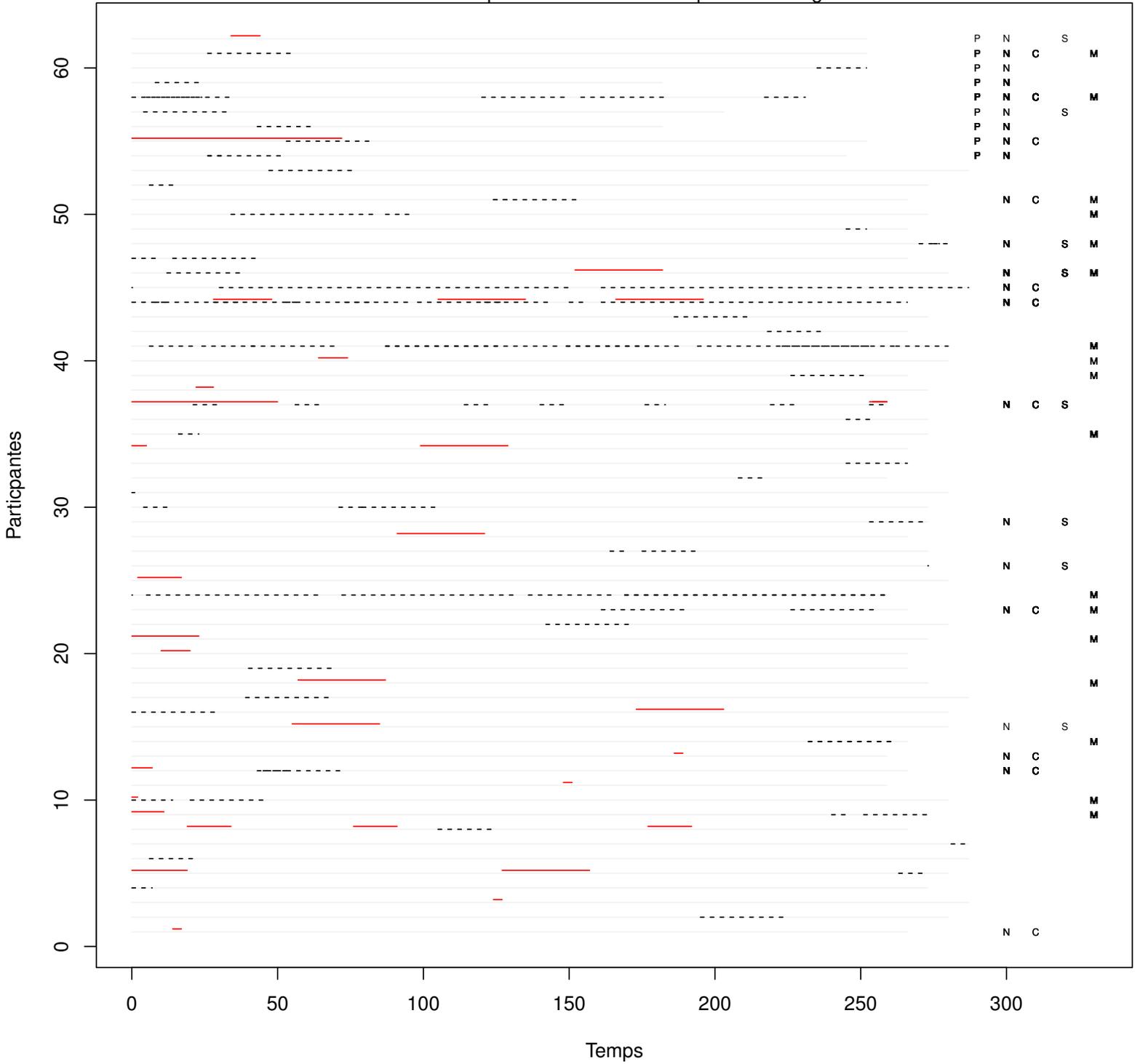
Prise de médicaments pendant la grossesse de chaque participante

294 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse



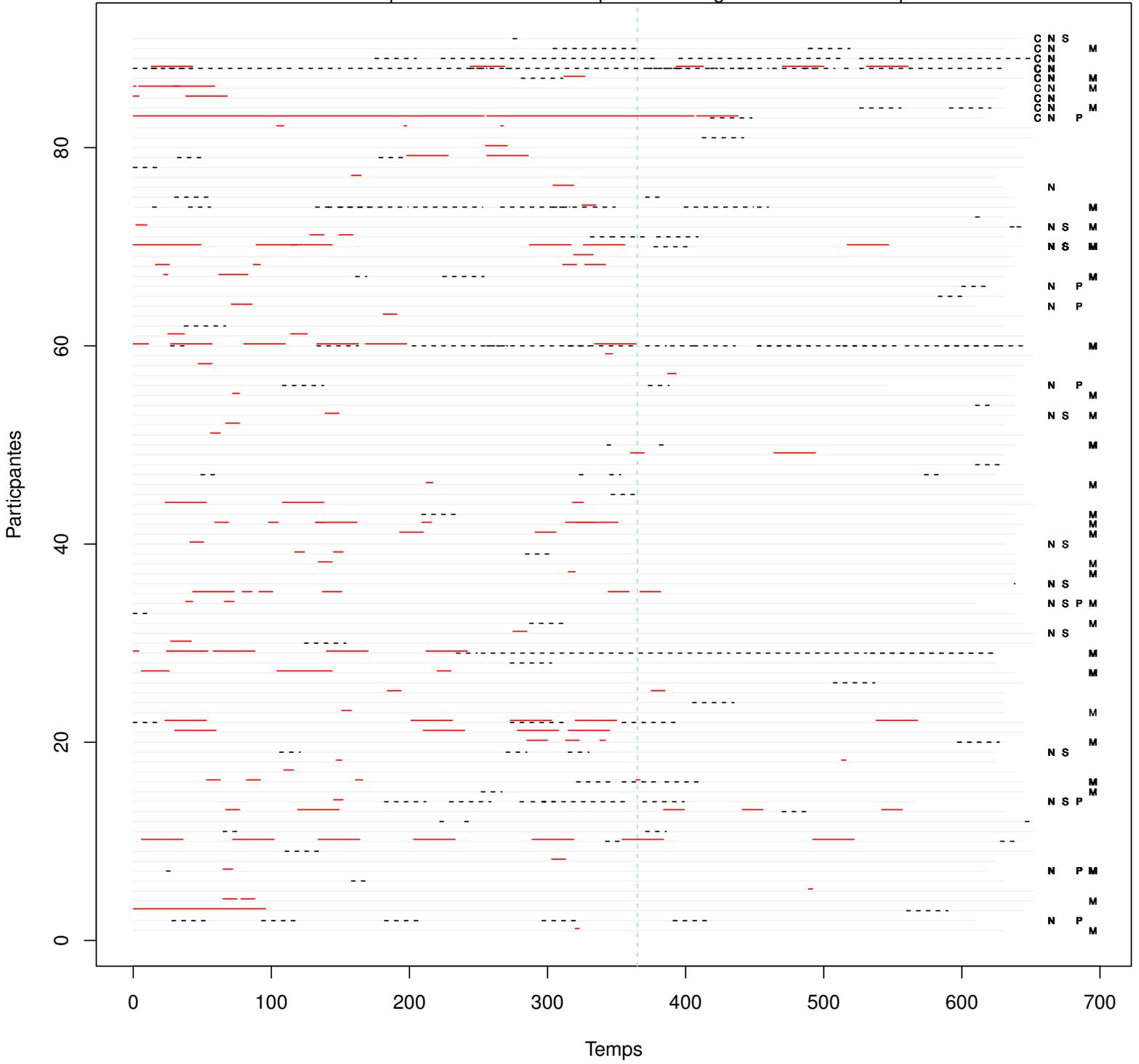
Prise de médicaments pendant la grossesse de chaque participante

294 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse



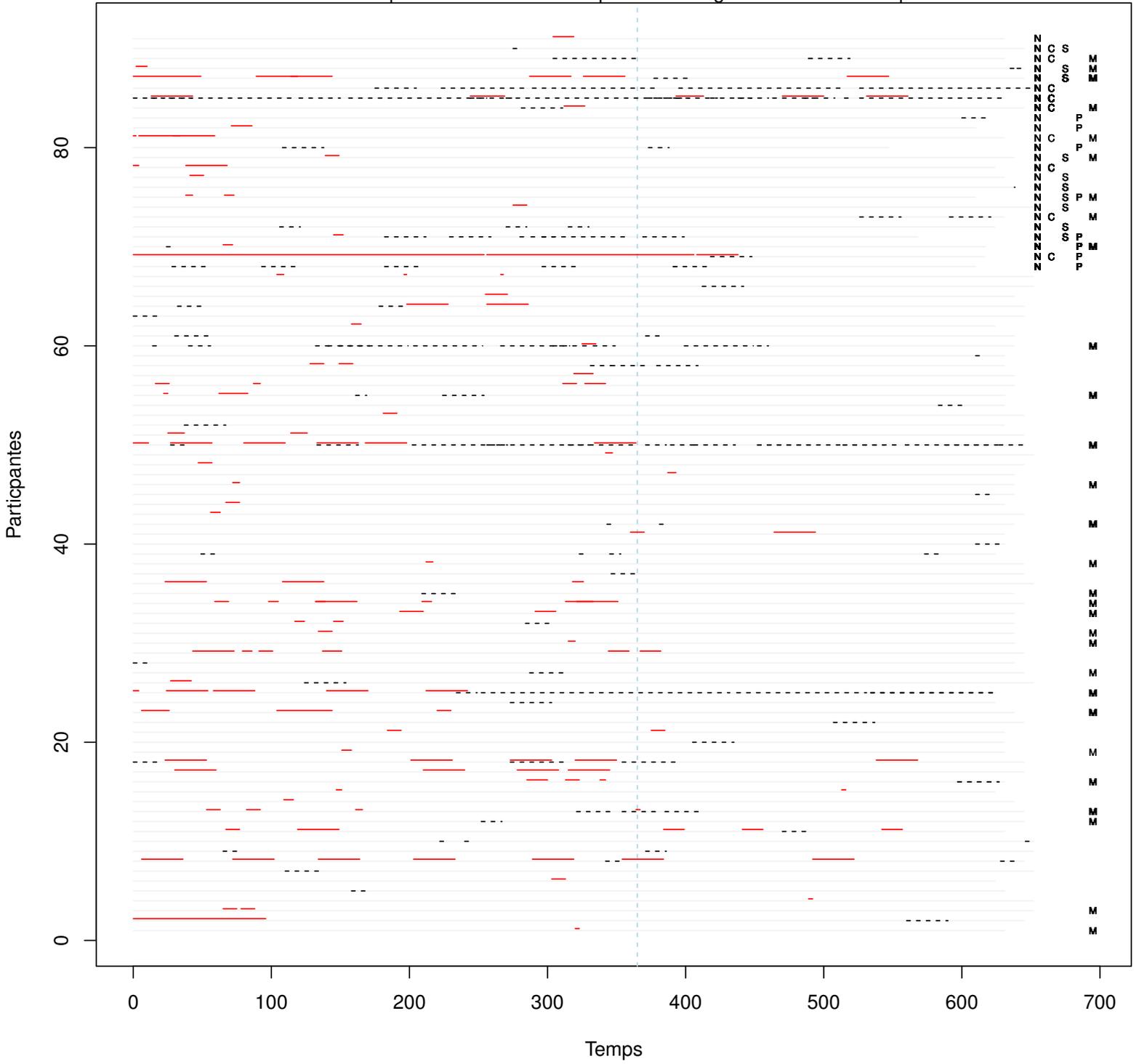
Prise de médicaments pendant la grossesse et l'année précédente de chaque participante

152 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse et l'année précédente



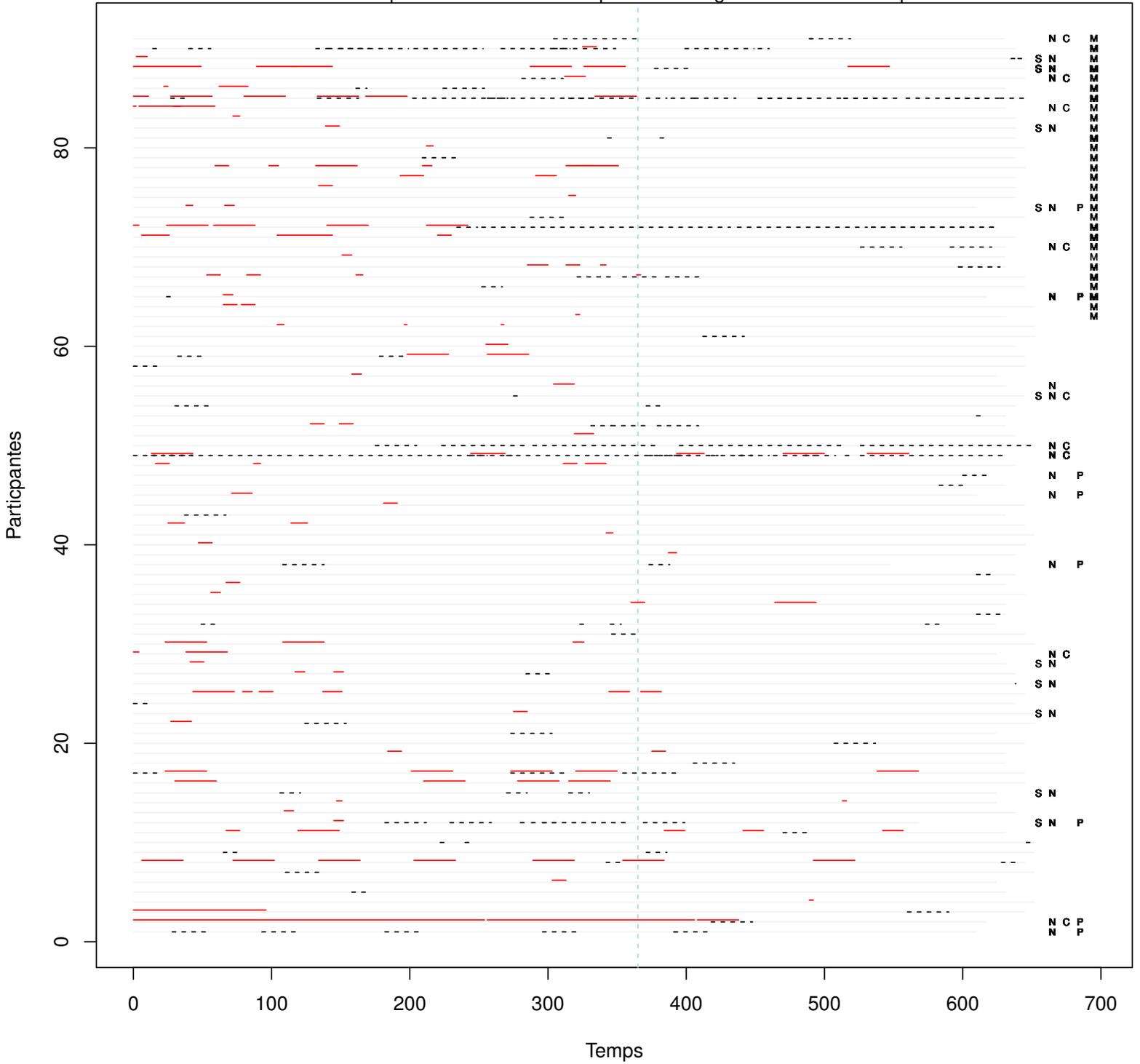
Prise de médicaments pendant la grossesse et l'année précédente de chaque participante

152 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse et l'année précédente



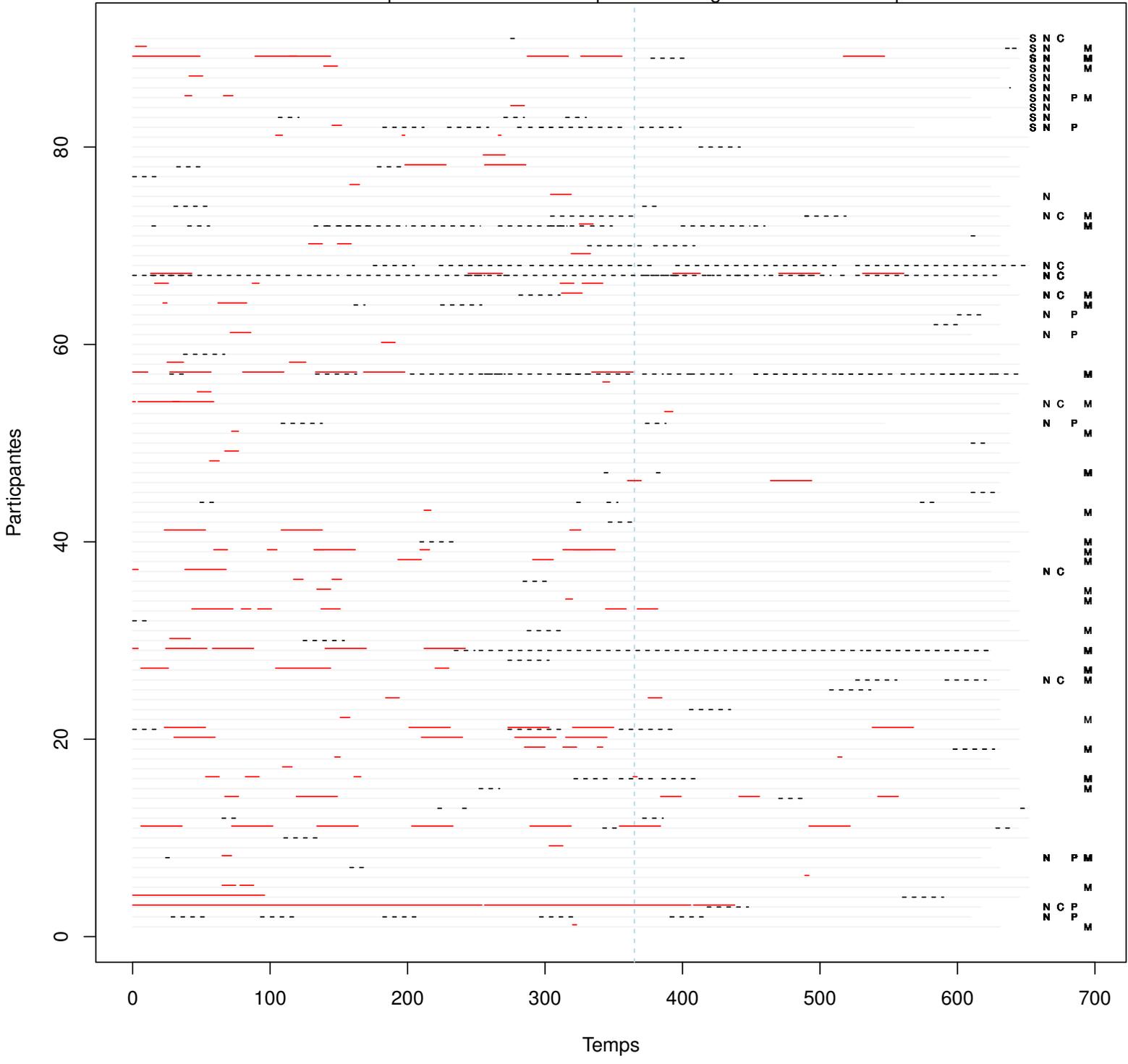
Prise de médicaments pendant la grossesse et l'année précédente de chaque participante

152 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse et l'année précédente



Prise de médicaments pendant la grossesse et l'année précédente de chaque participante

152 femmes n'ont pris aucun médicament pendant leur grossesse et l'année précédente



Annexe B

MODÈLES AVEC LE TERME D'INTERACTION

B.1. LA COHORTE GROSSESSE

B.1.1. Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives

Les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction entre les deux familles de médicaments.

Le modèle brut est le suivant :

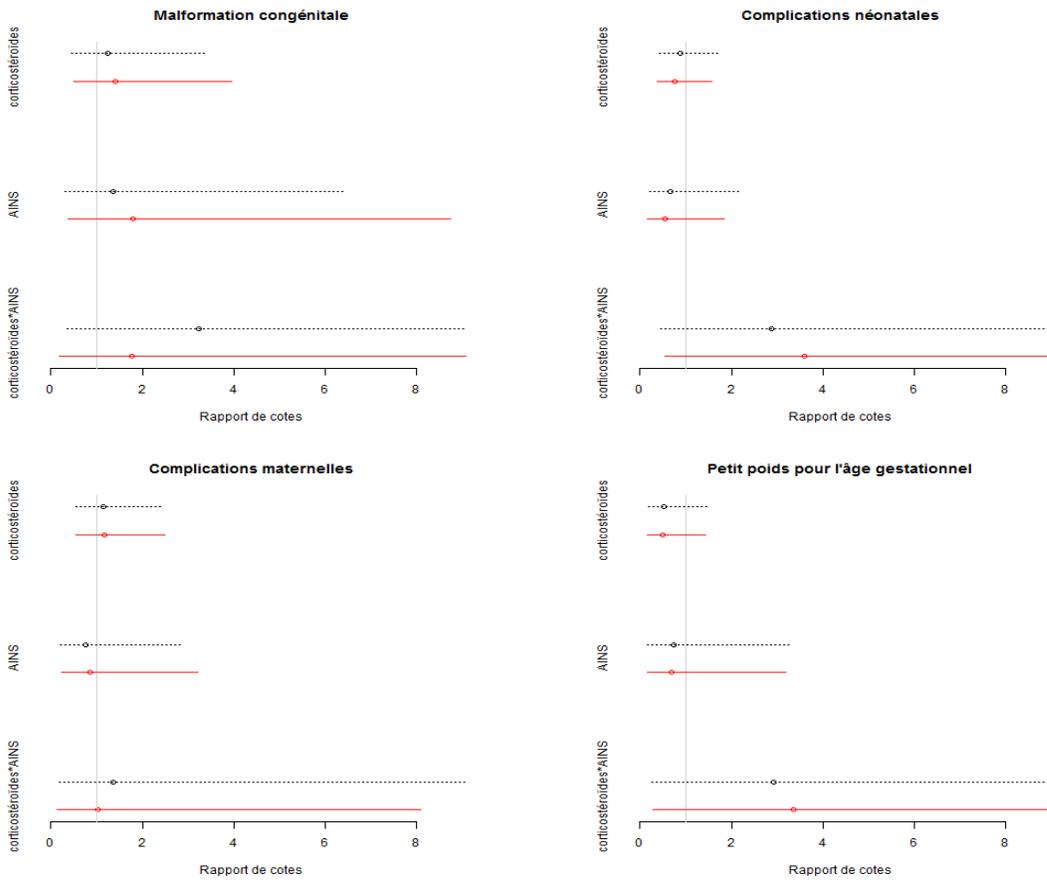
$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 I_{\text{AINS}} + \beta_3 I_{\text{corticostéroïde}} \times I_{\text{AINS}}$$

où $p = P(Y = 1 | I_{\text{corticostéroïde}}, I_{\text{AINS}})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 I_{\text{AINS}} + \beta_3 I_{\text{corticostéroïde}} \times I_{\text{AINS}} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} \text{Conf}_i$$

où $p = P(Y = 1 | I_{\text{corticostéroïde}}, I_{\text{AINS}}, \text{Conf}_i)$.

FIGURE B.1. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt



Légende

- Rapport de cotes estimé pour le modèle non ajusté
- Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle non ajusté
- Rapport de cotes estimé pour le modèle ajusté
- _____ Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle ajusté

TABLEAU B.1. Résultats des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt			
	Malformation congénitale		Complications néonatales	
(Constante)	0,12	[0,08 ; 0,18]	0,60	[0,47 ; 0,76]
$I_{corticostéroïde}$	1,24	[0,45 ; 3,40]	0,87	[0,43 ; 1,77]
I_{AINS}	1,36	[0,29 ; 6,37]	0,67	[0,20 ; 2,18]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	3,22	[0,36 ; 29,24]	2,87	[0,46 ; 18,10]
(Constante)	0,11	[0,04 ; 0,25]	0,50	[0,28 ; 0,90]
$I_{corticostéroïde}$	1,41	[0,50 ; 3,95]	0,76	[0,37 ; 1,59]
I_{AINS}	1,80	[0,37 ; 8,73]	0,55	[0,16 ; 1,84]
Âge à l'accouchement	1,13	[1,03 ; 1,23]	0,93	[0,87 ; 1,00]
Âge à l'accouchement ²	-	-	1,02	[1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	1,03	[0,41 ; 2,61]	0,89	[0,50 ; 1,57]
Hypertension	1,24	[0,47 ; 3,29]	1,67	[0,86 ; 3,26]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	1,78	[0,18 ; 17,54]	3,59	[0,54 ; 23,78]
Modèles	Complications maternelles		PPAG	
(Constante)	0,35	[0,27 ; 0,46]	0,23	[0,17 ; 0,31]
$I_{corticostéroïde}$	1,15	[0,54 ; 2,43]	0,51	[0,17 ; 1,50]
I_{AINS}	0,77	[0,21 ; 2,83]	0,72	[0,16 ; 3,33]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	1,37	[0,18 ; 10,16]	2,93	[0,26 ; 32,62]
(Constante)	0,61	[0,36 ; 1,04]	0,17	[0,08 ; 0,33]
$I_{corticostéroïde}$	1,16	[0,54 ; 2,49]	0,48	[0,16 ; 1,44]
I_{AINS}	0,85	[0,22 ; 3,21]	0,68	[0,15 ; 3,20]
Âge à l'accouchement	1,09	[1,02 ; 1,17]	0,95	[0,88 ; 1,03]
Âge à l'accouchement ²	-	-	-	-
A un diplôme de secondaire	0,48	[0,26 ; 0,88]	1,35	[0,65 ; 2,82]
Hypertension	-	-	1,90	[0,89 ; 4,09]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	1,02	[0,13 ; 8,10]	3,36	[0,29 ; 39,05]

B.1.2. Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives

B.1.2.1. *Modèle d'interaction des durées*

Ici, les variables explicatives liées à la prise de médicaments sont les durées totales de prise de corticostéroïdes et de AINS pendant la grossesse et l'interaction de ces durées. L'effet des deux types de médicaments nous intéresse.

Les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction entre les deux familles de médicaments.

Le modèle brut est le suivant :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 D_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times D_{\text{AINS}}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, D_{\text{AINS}})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 D_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times D_{\text{AINS}} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} \text{Conf}_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, D_{\text{AINS}}, \text{Conf}_i)$.

FIGURE B.2. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt

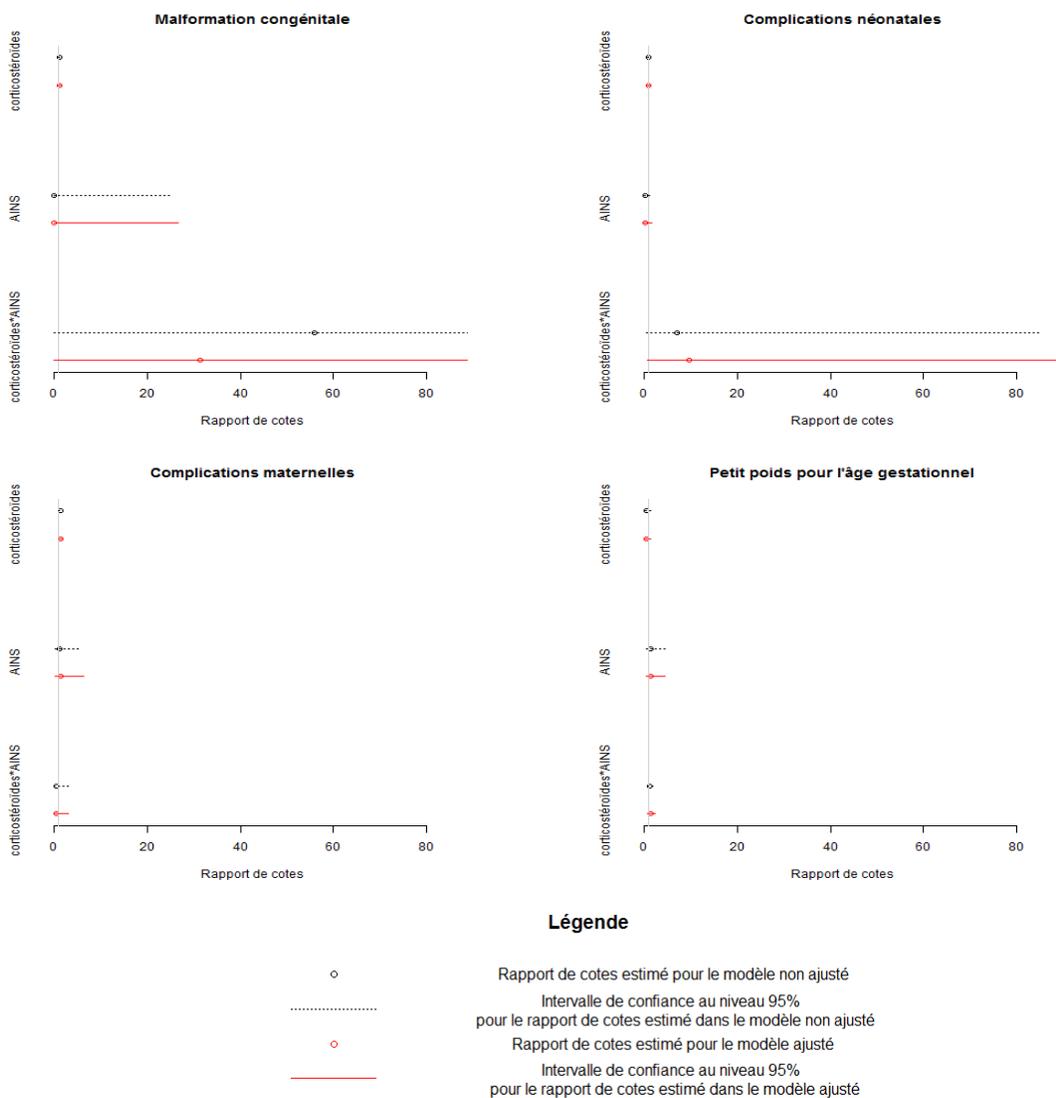


TABLEAU B.2. Résultats des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt			
	Malformation congénitale		Complications néonatales	
(Constante)	0,12	[0,09 ; 0,17]	0,59	[0,47 ; 0,74]
$D_{corticostéroïde}$	1,27	[0,97 ; 1,67]	1,00	[0,77 ; 1,30]
D_{AINS}	0,06	[0,00 ; 24,90]	0,27	[0,04 ; 1,95]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	55,82	[0,09 ; 34666,10]	7,05	[0,58 ; 85,31]
(Constante)	0,11	[0,05 ; 0,26]	0,49	[0,28 ; 0,88]
$D_{corticostéroïde}$	1,27	[0,95 ; 1,69]	0,94	[0,71 ; 1,24]
D_{AINS}	0,09	[0,00 ; 26,69]	0,19	[0,02 ; 1,59]
Âge à l'accouchement	1,11	[1,02 ; 1,21]	0,93	[0,87 ; 0,99]
Âge à l'accouchement ²	-	-	1,02	[1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	1,04	[0,40 ; 2,70]	0,87	[0,49 ; 1,55]
Hypertension	1,24	[0,46 ; 3,32]	1,74	[0,89 ; 3,40]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	31,32	[0,07 ; 13613,13]	9,60	[0,73 ; 126,13]
Modèles	Complications maternelles		PPAG	
(Constante)	0,34	[0,27 ; 0,44]	0,23	[0,17 ; 0,30]
$D_{corticostéroïde}$	1,35	[0,99 ; 1,83]	0,45	[0,13 ; 1,56]
D_{AINS}	1,16	[0,24 ; 5,53]	1,45	[0,48 ; 4,37]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	0,48	[0,06 ; 3,68]	1,26	[0,73 ; 2,18]
(Constante)	0,56	[0,33 ; 0,95]	0,17	[0,08 ; 0,33]
$D_{corticostéroïde}$	1,30	[0,95 ; 1,78]	0,42	[0,12 ; 1,46]
D_{AINS}	1,33	[0,28 ; 6,46]	1,46	[0,48 ; 4,48]
Âge à l'accouchement	1,10	[1,03 ; 1,17]	0,96	[0,89 ; 1,04]
Âge à l'accouchement ²	-	-	-	-
A un diplôme de secondaire	0,52	[0,28 ; 0,95]	1,29	[0,62 ; 2,70]
Hypertension	-	-	2,04	[0,94 ; 4,40]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	0,41	[0,05 ; 3,18]	1,31	[0,76 ; 2,26]

B.1.2.2. *Modèles mixtes durée-indicatrice**Modèle mixte pour l'effet des corticostéroïdes*

Les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Dans ce modèle, seul l'effet des corticostéroïdes nous intéresse.

Le modèle brut est le suivant :

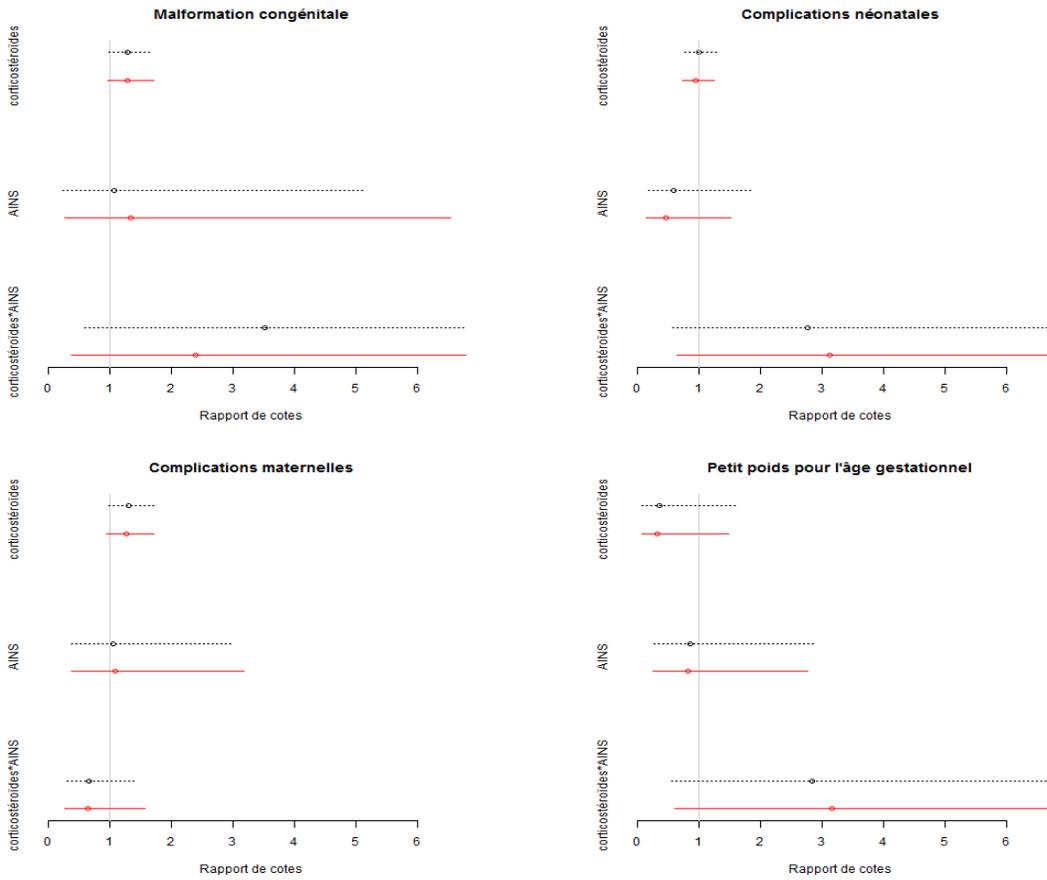
$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 I_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times I_{\text{AINS}}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, I_{\text{AINS}})$ et le modèle ajusté :

$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 I_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times I_{\text{AINS}} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} \text{Conf}_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, I_{\text{AINS}}, \text{Conf}_i)$.

FIGURE B.3. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt



Légende

- Rapport de cotes estimé pour le modèle non ajusté
- Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle non ajusté
- Rapport de cotes estimé pour le modèle ajusté
- _____ Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle ajusté

TABLEAU B.3. Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt			
	Malformation congénitale		Complications néonatales	
(Constante)	0,12	[0,08 ; 0,17]	0,59	[0,47 ; 0,74]
$D_{corticostéroïde}$	1,28	[0,98 ; 1,68]	1,01	[0,77 ; 1,31]
I_{AINS}	1,07	[0,23 ; 5,11]	0,58	[0,18 ; 1,85]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	3,52	[0,58 ; 21,32]	2,76	[0,57 ; 13,29]
(Constante)	0,10	[0,04 ; 0,24]	0,48	[0,27 ; 0,86]
$D_{corticostéroïde}$	1,29	[0,97 ; 1,72]	0,95	[0,72 ; 1,25]
I_{AINS}	1,34	[0,27 ; 6,54]	0,47	[0,14 ; 1,53]
Âge à l'accouchement	1,12	[1,02 ; 1,22]	0,93	[0,87 ; 1,00]
Âge à l'accouchement ²	-	-	1,02	[1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	1,11	[0,42 ; 2,91]	0,90	[0,50 ; 1,59]
Hypertension	1,17	[0,43 ; 3,15]	1,69	[0,87 ; 3,30]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	2,39	[0,38 ; 15,00]	3,13	[0,65 ; 15,12]
Modèles	Complications maternelles		PPAG	
(Constante)	0,34	[0,27 ; 0,44]	0,23	[0,17 ; 0,31]
$D_{corticostéroïde}$	1,31	[0,97 ; 1,75]	0,35	[0,08 ; 1,61]
I_{AINS}	1,06	[0,38 ; 2,99]	0,86	[0,26 ; 2,86]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	0,67	[0,31 ; 1,44]	2,83	[0,55 ; 14,64]
(Constante)	0,57	[0,34 ; 0,97]	0,17	[0,09 ; 0,34]
$D_{corticostéroïde}$	1,27	[0,94 ; 1,72]	0,32	[0,07 ; 1,49]
I_{AINS}	1,08	[0,37 ; 3,18]	0,82	[0,25 ; 2,76]
Âge à l'accouchement	1,09	[1,02 ; 1,17]	0,95	[0,88 ; 1,03]
Âge à l'accouchement ²	-	-	-	-
A un diplôme de secondaire	0,51	[0,28 ; 0,93]	1,31	[0,63 ; 2,74]
Hypertension	-	-	2,01	[0,93 ; 4,34]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	0,64	[0,26 ; 1,58]	3,16	[0,61 ; 16,39]

Modèle mixte pour l'effet des AINS

Comme pour l'effet des corticostéroïdes, les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Ici, seul l'effet des AINS nous intéresse.

Le modèle brut est le suivant :

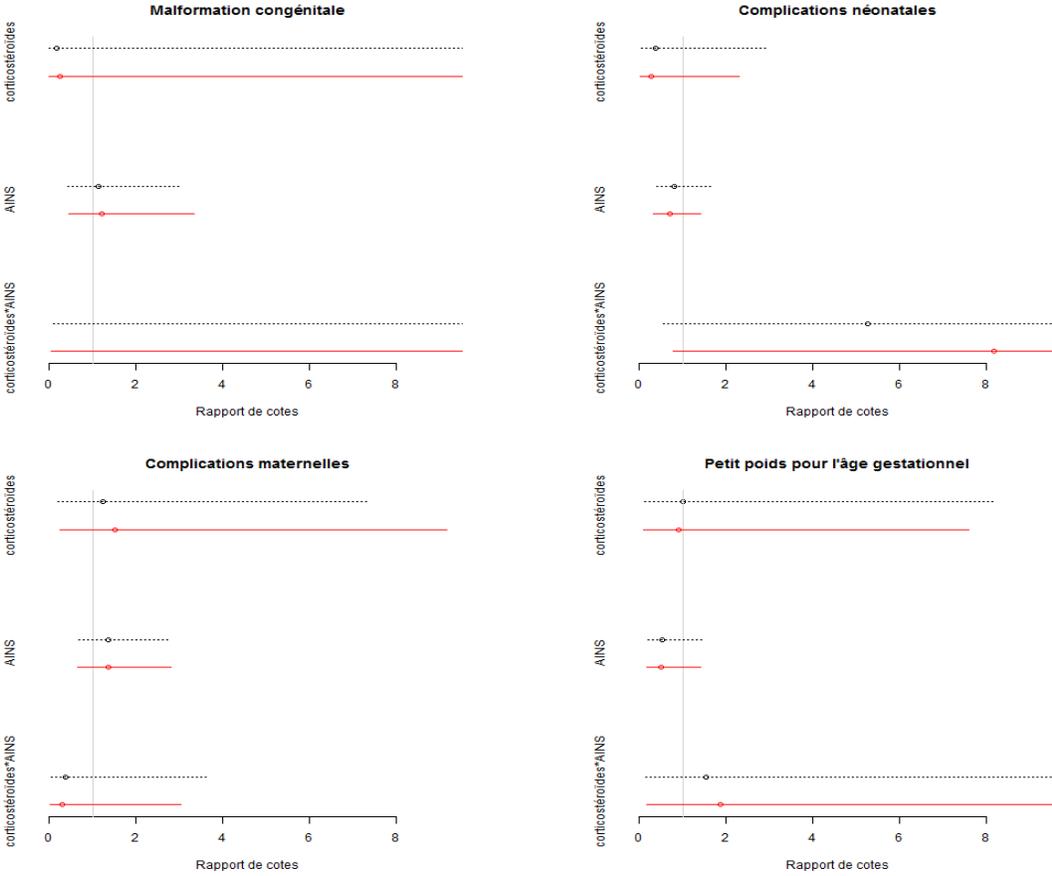
$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{AINS} + \beta_2 I_{corticostéroïde} + \beta_3 D_{AINS} \times I_{corticostéroïde}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{AINS}, I_{corticostéroïde})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{AINS} + \beta_2 I_{corticostéroïde} + \beta_3 D_{AINS} \times I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{AINS}, I_{corticostéroïde}, Conf_i)$.

FIGURE B.4. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt



Légende

- Rapport de cotes estimé pour le modèle non ajusté
- Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle non ajusté
- Rapport de cotes estimé pour le modèle ajusté
- Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle ajusté

TABLEAU B.4. Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt			
	Malformation congénitale		Complications néonatales	
(Constante)	0,13	[0,09 ; 0,18]	0,60	[0,47 ; 0,76]
D_{AINS}	0,17	[0,00 ; 28,08]	0,39	[0,05 ; 2,98]
$I_{corticostéroïde}$	1,14	[0,43 ; 3,02]	0,82	[0,41 ; 1,64]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	19,14	[0,11 ; 3452,59]	5,26	[0,55 ; 49,99]
(Constante)	0,12	[0,05 ; 0,28]	0,52	[0,29 ; 0,92]
D_{AINS}	0,25	[0,00 ; 41,62]	0,28	[0,03 ; 2,29]
$I_{corticostéroïde}$	1,23	[0,45 ; 3,33]	0,70	[0,34 ; 1,42]
Âge à l'accouchement	1,12	[1,03 ; 1,22]	0,93	[0,87 ; 1,00]
Âge à l'accouchement ²	-	-	1,02	[1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	0,93	[0,37 ; 2,37]	0,85	[0,48 ; 1,52]
Hypertension	1,32	[0,50 ; 3,46]	1,73	[0,89 ; 3,37]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	11,27	[0,06 ; 2072,25]	8,16	[0,80 ; 83,57]
Modèles	Complications maternelles		PPAG	
(Constante)	0,35	[0,27 ; 0,45]	0,23	[0,17 ; 0,30]
D_{AINS}	1,25	[0,21 ; 7,33]	1,02	[0,13 ; 8,14]
$I_{corticostéroïde}$	1,37	[0,67 ; 2,78]	0,54	[0,19 ; 1,49]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	0,38	[0,04 ; 3,70]	1,54	[0,15 ; 15,92]
(Constante)	0,59	[0,35 ; 1,00]	0,16	[0,08 ; 0,33]
D_{AINS}	1,51	[0,25 ; 9,15]	0,92	[0,11 ; 7,58]
$I_{corticostéroïde}$	1,36	[0,66 ; 2,80]	0,50	[0,18 ; 1,42]
Âge à l'accouchement	1,10	[1,03 ; 1,17]	0,95	[0,88 ; 1,03]
Âge à l'accouchement ²	-	-	-	-
A un diplôme de secondaire	0,49	[0,27 ; 0,90]	1,33	[0,64 ; 2,78]
Hypertension	-	-	1,95	[0,91 ; 4,19]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	0,30	[0,03 ; 3,02]	1,86	[0,17 ; 20,33]

B.2. LA COHORTE GROSSESSE-1

B.2.1. Variables indicatrices de prise de médicaments comme variables explicatives

Les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction entre les deux familles de médicaments.

Le modèle brut est le suivant :

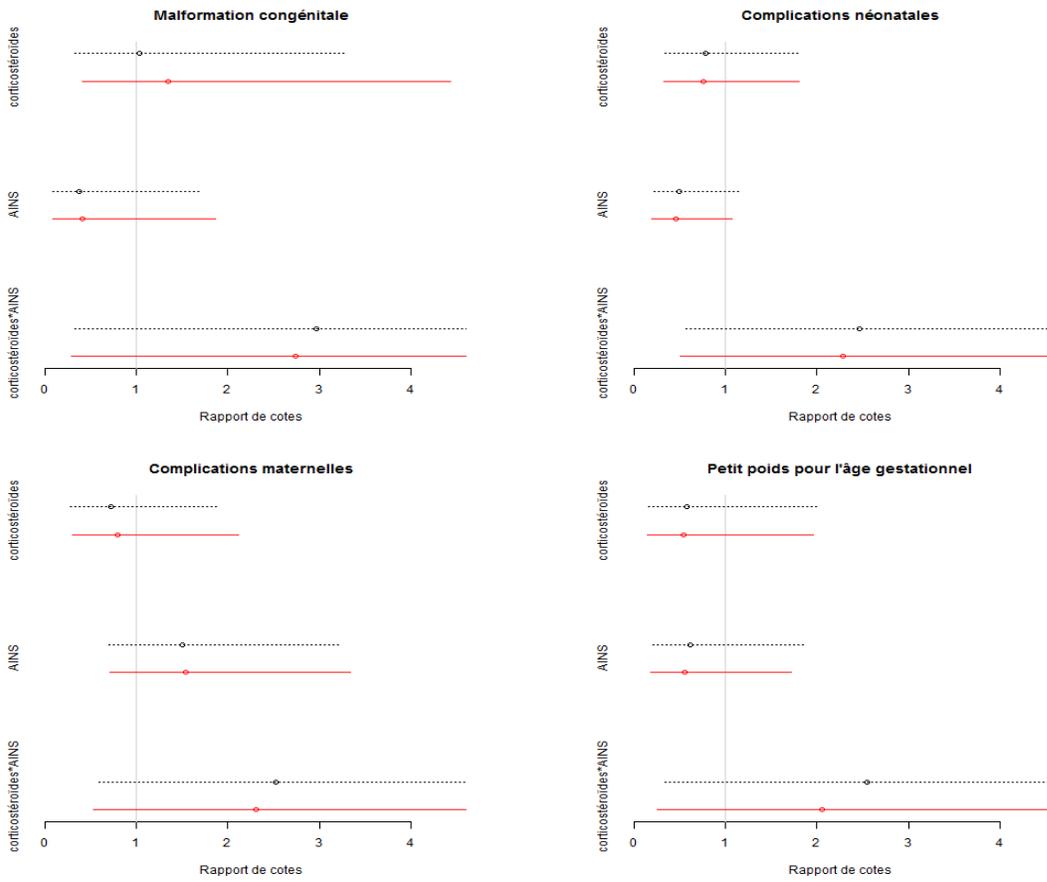
$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \beta_3 I_{corticostéroïde} \times I_{AINS}$$

où $p = P(Y = 1 | I_{corticostéroïde}, I_{AINS})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 I_{corticostéroïde} + \beta_2 I_{AINS} + \beta_3 I_{corticostéroïde} \times I_{AINS} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | I_{corticostéroïde}, I_{AINS}, Conf_i)$.

FIGURE B.5. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt



Légende



○ Rapport de cotes estimé pour le modèle non ajusté
 Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle non ajusté
 ○ Rapport de cotes estimé pour le modèle ajusté
 — Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle ajusté

TABLEAU B.5. Résultats des modèles avec indicatrices de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt			
	Malformation congénitale		Complications néonatales	
(Constante)	0,14	[0,09 ; 0,23]	0,52	[0,37 ; 0,73]
$I_{corticostéroïde}$	1,04	[0,33 ; 3,29]	0,79	[0,34 ; 1,83]
I_{AINS}	0,38	[0,08 ; 1,70]	0,50	[0,21 ; 1,16]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	2,97	[0,33 ; 26,91]	2,46	[0,57 ; 10,64]
(Constante)	0,13	[0,04 ; 0,41]	0,45	[0,21 ; 0,96]
$I_{corticostéroïde}$	1,35	[0,41 ; 4,43]	0,76	[0,32 ; 1,80]
I_{AINS}	0,41	[0,09 ; 1,86]	0,45	[0,19 ; 1,07]
Âge à l'accouchement	1,15	[1,03 ; 1,28]	0,96	[0,89 ; 1,04]
Âge à l'accouchement ²	-	-	1,01	[1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	0,94	[0,27 ; 3,19]	0,89	[0,43 ; 1,84]
Hypertension	0,81	[0,21 ; 3,12]	1,66	[0,72 ; 3,80]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	2,74	[0,29 ; 26,17]	2,28	[0,51 ; 10,18]
Modèles	Complications maternelles		PPAG	
(Constante)	0,33	[0,23 ; 0,48]	0,19	[0,12 ; 0,29]
$I_{corticostéroïde}$	0,72	[0,27 ; 1,89]	0,57	[0,16 ; 2,03]
I_{AINS}	1,50	[0,70 ; 3,21]	0,61	[0,20 ; 1,87]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	2,53	[0,59 ; 10,78]	2,55	[0,33 ; 19,67]
(Constante)	0,53	[0,27 ; 1,07]	0,17	[0,07 ; 0,41]
$I_{corticostéroïde}$	0,79	[0,30 ; 2,11]	0,54	[0,15 ; 1,96]
I_{AINS}	1,54	[0,71 ; 3,34]	0,55	[0,17 ; 1,72]
Âge à l'accouchement	1,08	[1,00 ; 1,17]	0,94	[0,84 ; 1,04]
Âge à l'accouchement ²	-	-	-	-
A un diplôme de secondaire	0,53	[0,25 ; 1,10]	0,99	[0,39 ; 2,51]
Hypertension	-	-	2,74	[1,06 ; 7,09]
$I_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	2,31	[0,53 ; 10,05]	2,06	[0,25 ; 16,68]

B.2.2. Durées totales de prise de médicaments comme variables explicatives

B.2.2.1. *Modèle d'interaction des durées*

Ici, les variables explicatives liées à la prise de médicaments sont les durées totales de prise de corticostéroïdes et de AINS pendant la grossesse et l'interaction de ces durées. L'effet des deux types de médicaments nous intéresse.

Les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction entre les deux familles de médicaments.

Le modèle brut est le suivant :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 D_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times D_{\text{AINS}}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, D_{\text{AINS}})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 D_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times D_{\text{AINS}} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} \text{Conf}_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, D_{\text{AINS}}, \text{Conf}_i)$.

FIGURE B.6. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt

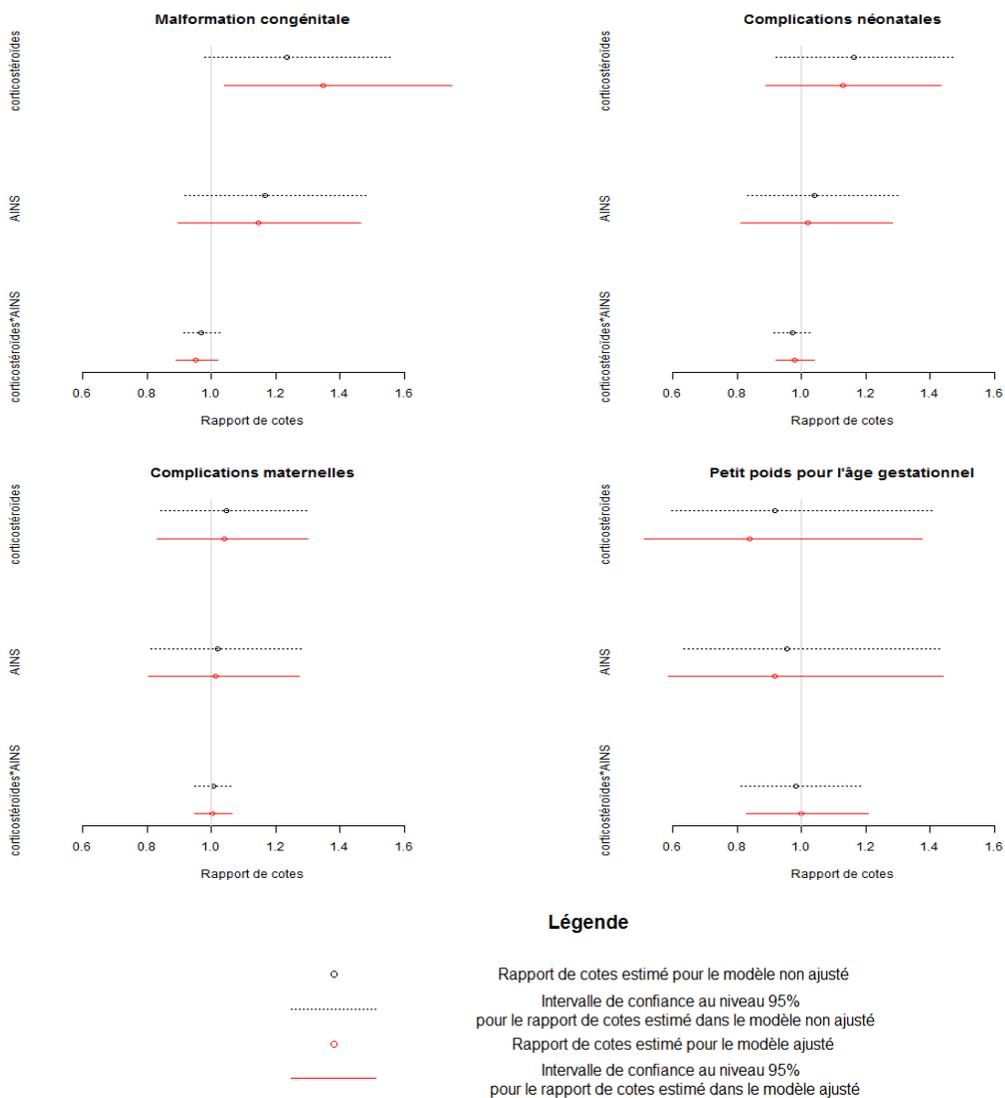


TABLEAU B.6. Résultats des modèles avec durées totales de prise de médicaments pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt	
	Malformation congénitale	Complications néonatales
(Constante)	0,11 [0,07 ; 0,17]	0,43 [0,32 ; 0,57]
$D_{corticostéroïde}$	1,24 [0,98 ; 1,56]	1,16 [0,92 ; 1,48]
D_{AINS}	1,17 [0,92 ; 1,48]	1,04 [0,83 ; 1,30]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	0,97 [0,91 ; 1,03]	0,97 [0,91 ; 1,03]
(Constante)	0,08 [0,02 ; 0,29]	0,35 [0,17 ; 0,74]
$D_{corticostéroïde}$	1,35 [1,04 ; 1,75]	1,13 [0,89 ; 1,43]
D_{AINS}	1,15 [0,90 ; 1,46]	1,02 [0,81 ; 1,28]
Âge à l'accouchement	1,15 [1,03 ; 1,28]	0,97 [0,90 ; 1,05]
Âge à l'accouchement ²	- -	1,01 [1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	1,29 [0,33 ; 5,03]	0,96 [0,46 ; 2,01]
Hypertension	0,78 [0,20 ; 3,06]	1,55 [0,69 ; 3,49]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	0,95 [0,89 ; 1,02]	0,98 [0,92 ; 1,04]
Modèles	Complications maternelles	PPAG
(Constante)	0,37 [0,27 ; 0,50]	0,17 [0,12 ; 0,25]
$D_{corticostéroïde}$	1,05 [0,84 ; 1,30]	0,92 [0,60 ; 1,41]
D_{AINS}	1,02 [0,81 ; 1,28]	0,95 [0,63 ; 1,44]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	1,00 [0,95 ; 1,07]	0,98 [0,81 ; 1,19]
(Constante)	0,62 [0,32 ; 1,19]	0,15 [0,06 ; 0,37]
$D_{corticostéroïde}$	1,04 [0,83 ; 1,30]	0,84 [0,51 ; 1,38]
D_{AINS}	1,01 [0,81 ; 1,27]	0,92 [0,58 ; 1,44]
Âge à l'accouchement	1,08 [1,00 ; 1,17]	0,95 [0,85 ; 1,05]
Âge à l'accouchement ²	- -	- -
A un diplôme de secondaire	0,50 [0,24 ; 1,06]	0,94 [0,37 ; 2,37]
Hypertension	- -	2,89 [1,13 ; 7,37]
$D_{corticostéroïde} : D_{AINS}$	1,00 [0,95 ; 1,07]	1,00 [0,83 ; 1,21]

B.2.2.2. *Modèles mixtes durée-indicatrice**Modèle mixte pour l'effet des corticostéroïdes*

Les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Dans ce modèle, seul l'effet des corticostéroïdes nous intéresse.

Le modèle brut est le suivant :

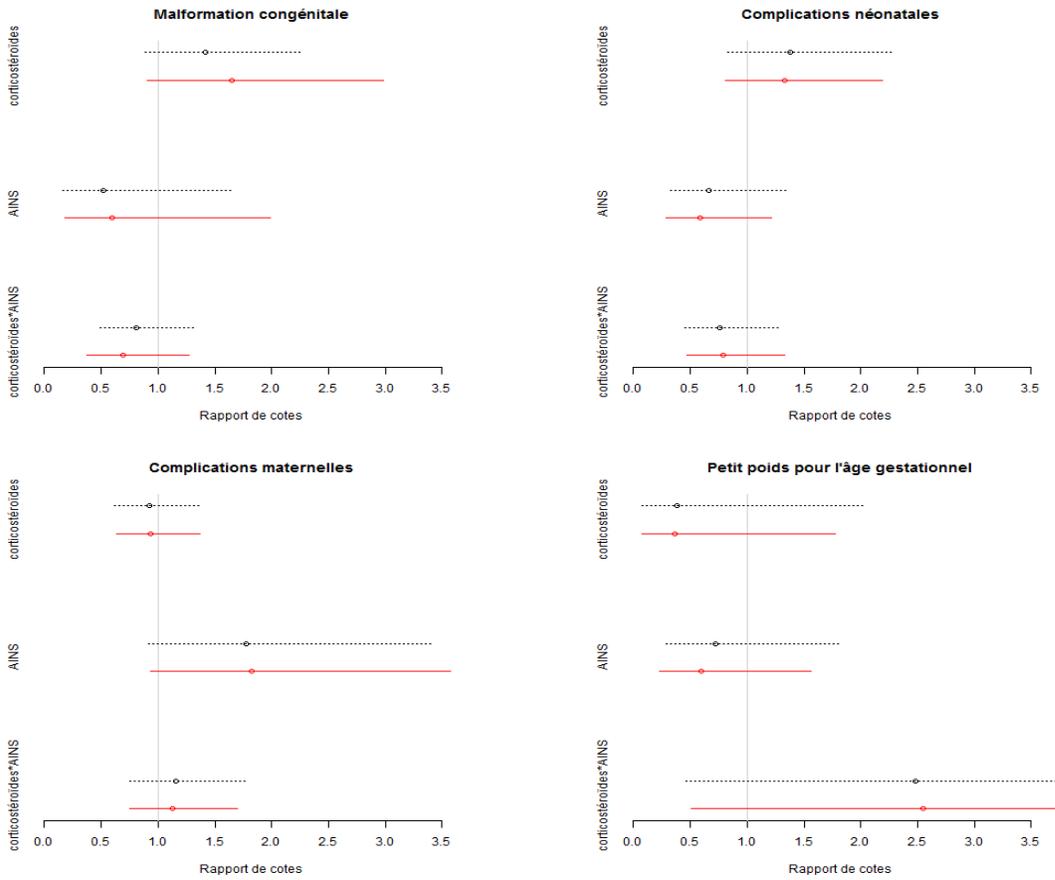
$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 I_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times I_{\text{AINS}}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, I_{\text{AINS}})$ et le modèle ajusté :

$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_1 D_{\text{corticostéroïde}} + \beta_2 I_{\text{AINS}} + \beta_3 D_{\text{corticostéroïde}} \times I_{\text{AINS}} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} \text{Conf}_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{\text{corticostéroïde}}, I_{\text{AINS}}, \text{Conf}_i)$.

FIGURE B.7. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt



Légende

- Rapport de cotes estimé pour le modèle non ajusté
- Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle non ajusté
- Rapport de cotes estimé pour le modèle ajusté
- _____ Intervalle de confiance au niveau 95% pour le rapport de cotes estimé dans le modèle ajusté

TABLEAU B.7. Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de corticostéroïdes) pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt			
	Malformation congénitale		Complications néonatales	
(Constante)	0,13	[0,08 ; 0,20]	0,47	[0,34 ; 0,64]
$D_{corticostéroïde}$	1,42	[0,89 ; 2,28]	1,38	[0,83 ; 2,30]
I_{AINS}	0,52	[0,16 ; 1,67]	0,66	[0,33 ; 1,35]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	0,80	[0,49 ; 1,32]	0,76	[0,45 ; 1,29]
(Constante)	0,09	[0,02 ; 0,33]	0,38	[0,18 ; 0,82]
$D_{corticostéroïde}$	1,65	[0,91 ; 2,99]	1,33	[0,81 ; 2,19]
I_{AINS}	0,60	[0,18 ; 1,98]	0,58	[0,28 ; 1,21]
Âge à l'accouchement	1,16	[1,04 ; 1,30]	0,97	[0,89 ; 1,05]
Âge à l'accouchement ²	-	-	1,01	[1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	1,26	[0,32 ; 4,99]	0,95	[0,45 ; 2,00]
Hypertension	0,94	[0,24 ; 3,64]	1,74	[0,76 ; 3,97]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	0,69	[0,37 ; 1,28]	0,79	[0,47 ; 1,33]
Modèles	Complications maternelles		PPAG	
(Constante)	0,32	[0,23 ; 0,46]	0,19	[0,13 ; 0,29]
$D_{corticostéroïde}$	0,92	[0,61 ; 1,38]	0,39	[0,07 ; 2,03]
I_{AINS}	1,77	[0,92 ; 3,42]	0,72	[0,28 ; 1,83]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	1,15	[0,75 ; 1,77]	2,48	[0,46 ; 13,32]
(Constante)	0,53	[0,27 ; 1,05]	0,18	[0,07 ; 0,45]
$D_{corticostéroïde}$	0,93	[0,63 ; 1,37]	0,36	[0,07 ; 1,78]
I_{AINS}	1,82	[0,93 ; 3,57]	0,59	[0,22 ; 1,56]
Âge à l'accouchement	1,08	[1,00 ; 1,17]	0,93	[0,84 ; 1,04]
Âge à l'accouchement ²	-	-	-	-
A un diplôme de secondaire	0,52	[0,25 ; 1,09]	0,90	[0,35 ; 2,29]
Hypertension	-	-	2,92	[1,13 ; 7,57]
$D_{corticostéroïde} : I_{AINS}$	1,13	[0,75 ; 1,70]	2,55	[0,51 ; 12,80]

Modèle mixte pour l'effet des AINS

Comme pour l'effet des corticostéroïdes, les tableaux ci-dessous présentent les rapports de cotes estimés et les intervalles de confiance associés du modèle brut ainsi que du modèle ajusté pour le biais de confusion en prenant en compte l'interaction mixte entre les deux familles de médicaments. Ici, seul l'effet des AINS nous intéresse.

Le modèle brut est le suivant :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{AINS} + \beta_2 I_{corticostéroïde} + \beta_3 D_{AINS} \times I_{corticostéroïde}$$

où $p = P(Y = 1 | D_{AINS}, I_{corticostéroïde})$ et le modèle ajusté :

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 D_{AINS} + \beta_2 I_{corticostéroïde} + \beta_3 D_{AINS} \times I_{corticostéroïde} + \sum_{i=1}^c \beta_{3+i} Conf_i$$

où $p = P(Y = 1 | D_{AINS}, I_{corticostéroïde}, Conf_i)$.

FIGURE B.8. Résultats liés à la consommation de médicaments des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt

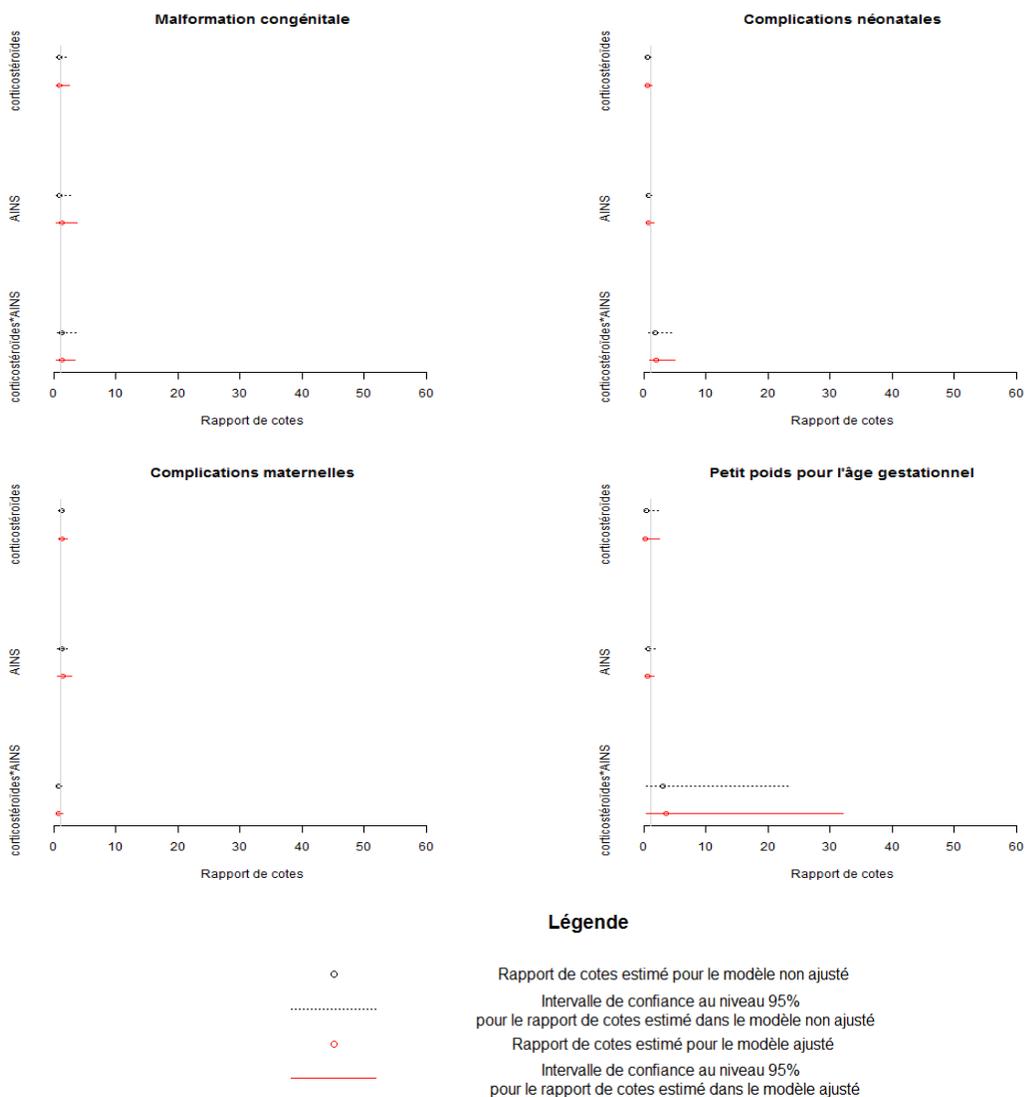


TABLEAU B.8. Résultats des modèles mixtes durée-indicatrice (effet de la durée totale de prise de AINS) pour chaque événement d'intérêt

Modèles	Variables d'intérêt			
	Malformation congénitale		Complications néonatales	
(Constante)	0,13	[0,08 ; 0,20]	0,49	[0,36 ; 0,68]
D_{AINS}	0,90	[0,35 ; 2,32]	0,59	[0,25 ; 1,37]
$I_{corticostéroïde}$	0,91	[0,31 ; 2,63]	0,79	[0,38 ; 1,65]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	1,34	[0,51 ; 3,53]	1,88	[0,79 ; 4,48]
(Constante)	0,11	[0,04 ; 0,36]	0,43	[0,20 ; 0,90]
D_{AINS}	0,92	[0,35 ; 2,43]	0,55	[0,23 ; 1,31]
$I_{corticostéroïde}$	1,24	[0,41 ; 3,74]	0,72	[0,33 ; 1,53]
Âge à l'accouchement	1,14	[1,03 ; 1,27]	0,96	[0,89 ; 1,04]
Âge à l'accouchement ²	-	-	1,01	[1,00 ; 1,03]
A un diplôme de secondaire	0,95	[0,28 ; 3,21]	0,89	[0,43 ; 1,84]
Hypertension	0,82	[0,22 ; 3,08]	1,63	[0,72 ; 3,68]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	1,24	[0,46 ; 3,36]	2,03	[0,82 ; 5,02]
Modèles	Complications maternelles		PPAG	
(Constante)	0,35	[0,25 ; 0,49]	0,19	[0,13 ; 0,29]
D_{AINS}	1,25	[0,72 ; 2,17]	0,33	[0,04 ; 2,39]
$I_{corticostéroïde}$	1,24	[0,60 ; 2,58]	0,68	[0,24 ; 1,89]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	0,81	[0,45 ; 1,48]	3,08	[0,41 ; 23,15]
(Constante)	0,59	[0,30 ; 1,14]	0,17	[0,07 ; 0,42]
D_{AINS}	1,26	[0,72 ; 2,22]	0,28	[0,03 ; 2,41]
$I_{corticostéroïde}$	1,36	[0,63 ; 2,89]	0,56	[0,19 ; 1,63]
Âge à l'accouchement	1,09	[1,00 ; 1,17]	0,94	[0,84 ; 1,04]
Âge à l'accouchement ²	-	-	-	-
A un diplôme de secondaire	0,50	[0,24 ; 1,03]	0,97	[0,38 ; 2,47]
Hypertension	-	-	2,81	[1,10 ; 7,18]
$D_{AINS} : I_{corticostéroïde}$	0,79	[0,43 ; 1,44]	3,61	[0,40 ; 32,14]