

Université de Montréal

Département de Médecine Préventive et Sociale - École de santé publique

**Effet des médicaments immunomodulateurs sur la progression de la sclérose
en plaques et l'utilisation des soins**

par

Miceline Mésidor

Thèse présentée à l'École de Santé Publique de l'Université de Montréal

en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)

en Santé publique, option Épidémiologie

Novembre 2020

© Miceline Mésidor, 2020

Université de Montréal

Département de Médecine Préventive et Sociale - École de santé publique

Cette thèse intitulée

**Effet des médicaments immunomodulateurs sur la progression de la sclérose
en plaques et l'utilisation des soins**

Présentée par

Miceline Mésidor

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Kate Zinszer

Présidente-rapporteuse

Marie-Pierre Sylvestre

Directrice de recherche

Marie-Claude Rousseau

Codirectrice de recherche

Benoît Mâsse

Membre du jury

Christel Renoux

Examinatrice externe

Résumé

Contexte : La sclérose en plaques (SP) est une maladie chronique pouvant engendrer de nombreuses conséquences sur la qualité de vie des patients.

Objectifs : L'objectif général de cette thèse est la modélisation des aspects temporels de la SP et de son traitement. Les objectifs spécifiques découlant de cette thèse sont :

- 1) Estimer l'effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP;
- 2) Décrire, au niveau populationnel, l'évolution de l'utilisation des soins associés à la SP et estimer l'effet de l'âge au diagnostic sur l'utilisation des soins associés à la SP ;
- 3) Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans chaque classe de trajectoire;
- 4) Proposer une nouvelle méthode pour visualiser les trajectoires longitudinales de dose et appliquer cette méthode pour un immunomodulateur utilisé dans le traitement de la SP.

Méthodes : Les analyses pour les objectifs 1 et 4 ont été effectuées à partir des données de patients ayant eu un diagnostic de SP et traités à la clinique de SP du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). L'étude a été constituée à partir des informations colligées lors du suivi clinique des patients entre septembre 1977 et décembre 2016. Les caractéristiques socio-démographiques, l'histoire reproductive chez les femmes, la progression de la maladie, les comorbidités et médicaments ont été colligés à chaque visite médicale. Pour l'objectif 2, la cohorte de naissance québécoise sur l'immunité et la santé a été utilisée. Les individus faisant partie de cette cohorte sont nés entre 1970 et 1974 et le suivi a été réalisé jusqu'en 2014 en utilisant les bases de données médico-administratives et démographiques. Les informations sociodémographiques et celles concernant l'utilisation des services de santé pour la SP ont été obtenues pour chaque individu. Pour l'objectif 3, les données ont été générées en utilisant des scénarios basés sur la littérature. Les analyses effectuées incluent l'utilisation des modèles structurels marginaux (objectif 1), des modèles additifs généralisés (objectif 2) et des méthodes de trajectoires basées sur les groupes (objectifs 3 et 4).

Résultats : Les résultats ont montré que l'utilisation de l'interféron bêta et de l'acétate de glatiramère est associée à une diminution du taux de progression d'incapacités et des poussées. Nous avons également constaté certaines différences au niveau des taux de visites chez un neurologue et chez un omnipraticien entre les personnes diagnostiquées avec la SP avant l'âge de 29 ans et celles diagnostiquées plus tard. De plus, nous avons montré l'importance d'utiliser plusieurs critères statistiques afin d'évaluer l'adéquation des groupes de trajectoires.

Conclusions : L'utilisation de plusieurs variables représentant les issues dans les deux premiers objectifs nous a permis d'avoir une vue globale du traitement, des soins et de la progression de la SP. Cette thèse fait également des recommandations pour une bonne utilisation des méthodes de trajectoires et propose une alternative graphique pour visualiser les trajectoires de dose de médicaments.

Mots-clés : sclérose en plaques, interféron bêta, acétate de glatiramère, progression de la SP, services de santé, Québec

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease that can impact on the quality of life of patients in multiple ways.

Objectives: The main goal of this thesis is the modelling of the temporal aspects of MS and its treatment. The specific goals of the thesis are:

- 1) To estimate the long-term effect of immunomodulatory drugs on the progression and the disease activity of MS;
- 2) To describe, at the population level, the evolution of health services related to MS and to estimate the effect of age at diagnosis on the use of health services for MS;
- 3) To assess the propensity of group-based trajectory modelling to detect the number of trajectories, the shape of trajectories and the number of subjects in each group of trajectories;
- 4) To propose a new graphical representation to visualize longitudinal patterns of medication dose and apply it to an immunomodulator used for treating MS patients.

Methods: The analysis of objectives 1 and 4 were carried out using data from patients with a diagnosis of MS treated at the Montreal MS clinic, CHUM. The study was based on information collected during the clinical follow-up of patients between September 1975 and December 2016. The socio-demographic characteristics, reproductive history in women, disease progression, comorbidities and medications were collected at each medical visit. For objective 2, the Québec Birth Cohort on Immunity and Health was used. The individuals in this cohort were born between 1970 and 1974 and follow-up was carried out until 2014 using administrative health and demographic databases. Socio-demographic variables and information regarding the use of health services for MS were obtained for everyone. For objective 3, data were generated based on scenario from the literature. The analyses carried out include the use of marginal structural models (objective 1), generalized additive models (objective 2) and group-based trajectory methods (objectives 3 and 4).

Results: The results showed that the use of interferon-beta and glatiramer acetate is associated with a decrease in the rate of progression of disability and relapses. We also found some differences in neurologist and general practitioner visit rates between people diagnosed with MS

before age 29 and those diagnosed later. In addition, we have shown the importance of using several statistical criteria in order to assess the adequacy of groups of trajectories.

Conclusions:

The use of several variables for the outcomes in the first two objectives gave us a holistic view of the treatment, care and progression of MS. This thesis also makes recommendations for the good use of the trajectory modelling and proposes a graphic alternative to visualize patterns of medication dose.

Keywords: multiple sclerosis, interferon-beta, glatiramer acetate, progression of MS, health services, Québec.

Remerciements

La finalisation d'une thèse nécessite du courage, de la volonté et de la discipline, mais par-dessus tout, elle nécessite d'être bien entouré. Sans le soutien indéfectible de mon « petit cercle », je n'aurais pas pu soumettre cette thèse. Je veux donc prendre le temps de remercier chacune de ces personnes dans les lignes subséquentes.

Je tiens à remercier en premier lieu mes directrices de thèse Marie-Pierre Sylvestre et Marie-Claude Rousseau qui ont accepté de me superviser. Marie-Pierre a beaucoup contribué à ma réussite par sa disponibilité, ses conseils. Elle a toujours été d'une grande écoute et m'a aidée dans la poursuite de mon cheminement professionnel. Merci également à Marie-Claude pour sa disponibilité et son encadrement. Je ne pourrais rêver de meilleur duo de directrices.

Je veux aussi remercier mes parents pour avoir beaucoup investi dans mon éducation. Un merci à mes frères pour leur soutien tout au long de mes études.

Merci à mes amis, mes camarades de l'École de Santé Publique de l'Université de Montréal (ESPUM), l'équipe de Marie-Pierre au Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), aux membres de l'Unité d'épidémiologie et de biostatistique de l'Institut national de la recherche scientifique (INRS) pour leur bonne humeur, leurs conseils. J'ai passé des moments agréables avec vous.

Un merci spécial à mon conjoint, Grégory, pour son support quotidien et ses encouragements.

Enfin, j'aimerais remercier Dr Duquette qui m'a permis d'utiliser la base de données de la clinique de sclérose en plaques du CHUM. Un merci aux différents organismes tels que le CRCHUM, la Fondation Armand-Frappier (bourse Beaulieu-Saucier) et le Fonds de recherche du Québec-Santé pour leur support financier.

Tables des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures.....	11
Liste des sigles et abréviations.....	12
Remerciements.....	7
Chapitre 1 Introduction.....	13
1.1 Problématique.....	13
1.2 Organisation de la thèse.....	16
Chapitre 2 Mise en contexte.....	17
2.1 Définition de la sclérose en plaques.....	17
2.2 Symptômes de la SP.....	17
2.3 Fardeaux de la SP.....	18
2.3.1 Prévalence.....	18
2.3.2 Conséquences socioéconomiques.....	19
2.3.3 Progression et formes de SP.....	20
2.4 Historique du diagnostic de la SP.....	21
2.5 Facteurs de risque de la SP.....	24
2.6 Progression de la SP.....	25
2.7 Traitement.....	29
2.7.1 Interféron bêta.....	30
2.7.2 Acétate de glatiramère.....	31
2.7.3 Effet des médicaments immunomodulateurs sur la progression de la SP.....	31
2.8 Utilisation des soins.....	33
2.8.1 Système de santé québécois.....	33
2.8.2 Approches pour définir l'utilisation des soins.....	34
2.8.3 Évolution de l'utilisation des soins.....	34
2.8.4 Facteurs associés à l'utilisation des soins pour la SP.....	35
2.9 Objectifs et hypothèses.....	37
Chapitre 3 Sources de données et devis d'étude.....	39

3.1	Objectif 1 – Effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l’activité de la SP à partir de données cliniques	39
3.1.1	Source des données.....	39
3.1.2	Devis d’étude.....	39
3.1.3	Traitement du suivi.....	40
3.1.4	Variables d’intérêt	40
3.2	Objectif 2 – Utilisation des soins associés à la SP et effet de l’âge au diagnostic	42
3.2.1	Devis d’étude.....	42
3.2.2	Source de données	43
3.2.3	Définition opérationnelle de la sclérose en plaques	45
3.2.4	Variables d’intérêt	46
3.3	Objectif 3 – Évaluation de la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires	47
3.3.1	Simulation des données	47
Chapitre 4 Modélisation.....		49
4.1	Modèles structurels marginaux (Objectif 1 - Effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l’activité de la SP à partir de données cliniques) ...	49
4.1.1	Définition de l’effet causal ^{111, 112}	49
4.1.2	Définition des Modèles Structurels Marginaux.....	50
4.1.3	Présuppositions causales ¹¹²	51
4.1.4	Estimation des poids.....	54
4.1.5	Justification de la méthode choisie.....	56
4.2	Modèles additifs généralisés (Objectif 2 – Utilisation des soins associés à la SP et effet de l’âge au diagnostic).....	57
4.2.1	Définition ¹²⁰	57
4.2.2	Fonctions de lissage.....	58
4.2.3	Méthodes d’estimation	60
4.2.4	Diagnostic des modèles	61
4.2.5	Justification de la méthode choisie.....	62
4.3	Modèles de trajectoire basée sur les groupes (3 et 4 – Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires ; Proposer une nouvelle méthode de visualisation des trajectoires de dose)	62
4.3.1	Modèles de croissance latente	62
4.3.2	Définition.....	63
4.3.3	Estimation des paramètres ¹²²	64
4.3.4	Sélection et adéquation des modèles	66
4.3.5	Justification de l’objectif 3 – Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires.....	69

4.3.6 Justification de l'objectif 4 – Proposer une nouvelle approche pour visualiser les trajectoires de doses de médicaments	70
Chapitre 5 Article 1	74
Chapitre 6 Article 2	104
Chapitre 7 Article 3	107
Chapitre 8 Article 4	135
Chapitre 9 Discussion	150
9.1 Résumé des résultats obtenus	150
9.1.1 Effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP à partir de données cliniques	150
9.1.2 Évolution de l'utilisation des soins associés à la SP dans une cohorte de naissance québécoise et effet de l'âge au diagnostic	150
9.1.3 Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires.	151
9.1.4 Classification et visualisation de différents profils longitudinaux d'utilisation de médicaments	152
9.2 Forces et limites	153
9.2.1 Forces	153
9.2.2 Limites	154
9.3 Discussion concernant les biais	156
9.3.1 Validité interne	156
9.3.2 Validité externe	158
9.4 Défis rencontrés dans la réalisation du projet	158
9.5 Pertinence pour la recherche et la santé publique	159
9.6 Perspectives et conclusion	161
Références	163
Annexes	174

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de la sclérose en plaques au Canada en 2010	19
Tableau 2 : Critères de Mc Donald et al., révision 2017 ²⁶	23
Tableau 3 : Échelle de cotation du handicap (EDSS) ⁵³	27
Tableau 4 : Représentation des poids avant troncature et après troncature	56

Liste des figures

Figure 1: Évolution de la sclérose en plaques.....	21
Figure 2: Exemple de création des variables pour un individu, données fictives.....	40
Figure 3: Établissement de la CNQIS, vue d'ensemble sur le processus de jumelage et bases de données utilisées pour le présent projet.	43
Figure 4 : Illustration d'un « spline » cubique, données simulées.....	59
Figure 5 : Exemple de trajectoires, données fictives	64

Liste des sigles et abréviations

ATE	:	Effet moyen de traitement
ATT	:	Effet moyen de traitement chez les traités
BCG	:	Bacille Calmette Guérin
BIC	:	Critère d'information bayésien
CHUM	:	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CIM	:	Classification internationale des maladies
CNQIS	:	Cohorte de naissance québécoise sur l'immunité et la santé
CRCHUM	:	Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
EDSS	:	Échelle des scores d'incapacités (Expanded Disability Status Scale)
ESPUM	:	École de Santé Publique de l'Université de Montréal
GAM	:	Modèles additifs généralisés
HLA	:	Antigène des leucocytes humains
IC	:	Intervalle de confiance
IPTW	:	Pondération inverse de traitement
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
ISQ	:	Institut de la Statistique du Québec
mcg	:	Microgrammes
MSFC	:	Score composite fonctionnel de sclérose en plaques
MSM	:	Modèles structurels marginaux
OCC	:	Odds of correct classification
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
P-IRLS	:	Moindres carrés repondérés de manière itérative (Penalized iteratively re-weighted least squares)
RAMQ	:	Régie de l'assurance-maladie du Québec
RC	:	Rapport de cotes
SAS	:	Système d'analyse statistique
SF	:	Système fonctionnel
SP	:	Sclérose en plaques
UBRE	:	Estimateur de risque non-biaisé (Un-Biases Risk Estimator)

Chapitre 1 Introduction

1.1 Problématique

La sclérose en plaques (SP) est une maladie inflammatoire et neurodégénérative du système nerveux central, résultant en une perte de myéline et des lésions axonales et neuronales, ce qui peut causer des symptômes très variés chez les patients. Bien que l'étiologie de cette maladie ne soit pas bien établie, des études ont montré que la génétique et les facteurs environnementaux sont des facteurs pouvant contribuer à la susceptibilité et au développement de la SP. La prévalence de la maladie au Canada a été estimée en 2010 à 290 cas pour 100,000 habitants, parmi les plus élevées dans le monde¹. Les symptômes varient considérablement entre les patients et peuvent découler de la zone où se produit l'attaque inflammatoire telle que le cerveau, la moelle épinière ou les nerfs optiques. La SP est une maladie chronique et peut engendrer de nombreuses conséquences négatives sur la qualité de vie des patients et sur leur famille².

La progression de la SP est généralement évaluée par les incapacités engendrées par la maladie, néanmoins l'évolution de cet aspect est difficile à prédire. Ainsi, la SP est une maladie caractérisée par une évolution complexe et non linéaire que ce soit en termes de symptômes ou de progression. L'existence des médicaments immunomodulateurs permet de soulager les symptômes des patients avec la SP et de ralentir la progression de la maladie. En raison de l'évolution complexe de la maladie, les médicaments ainsi que l'utilisation des services de santé changent au cours du temps et par conséquent les études portant sur le sujet doivent prendre en compte l'aspect longitudinal.

Cette thèse s'intéresse à la modélisation des aspects temporels de la SP et de son traitement, plus précisément quatre aspects de la SP, pour lesquels les études n'ont pas tenu compte des processus longitudinaux complexes et des interdépendances, ont été étudiés. Le premier aspect concerne l'effet des médicaments immunomodulateurs sur la progression de la SP. Plusieurs essais cliniques suggèrent que ces médicaments réduisent la progression de la SP chez les personnes avec la SP cyclique ou progressive secondaire. Toutefois, les essais cliniques sont généralement de courte durée et incluent un groupe bien spécifique d'individus³. Des informations supplémentaires sur l'efficacité à long terme des médicaments, leur effet sur différents groupes d'âge et selon la sévérité de la maladie sont nécessaires. Les études observationnelles sont donc importantes parce qu'étant réalisées dans la vie réelle, elles peuvent aider à contextualiser l'effet réel des médicaments et ceci sur une longue période de suivi. L'effet des médicaments

immunomodulateurs sur la progression de la maladie n'a pas été étudié de façon systématique dans la vie réelle et la plupart des études qui se sont penchées sur le sujet ont utilisé des modèles simples ne permettant pas d'ajuster pour les facteurs de confusion qui varient dans le temps ni pour la censure. Vu que l'utilisation des médicaments ainsi que les facteurs de confusion dépendent du temps, ne pas en tenir compte dans l'analyse peut biaiser les résultats. De ce fait, le premier objectif de cette thèse consiste à estimer l'efficacité à long terme des médicaments sur des indicateurs cliniques de progression de la SP dans une cohorte clinique issue du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) en utilisant des méthodes novatrices qui permettent d'ajuster aussi bien pour les variables de confusion qui varient dans le temps que pour la censure informative.

Le deuxième aspect abordé dans cette thèse fait référence à l'utilisation des services de santé. Le fardeau de la SP sur le système de santé ne dépend pas seulement des médicaments, mais aussi de l'utilisation des soins. Plusieurs études menées au Canada sur l'utilisation des soins en lien avec la SP ont rapporté une diminution de l'utilisation des soins au cours du temps⁴, néanmoins aucune de ces études n'a été réalisée au Québec. Par ailleurs, bien que les études cliniques semblent suggérer que la progression de la SP diffère selon l'âge au diagnostic, l'association entre l'âge au diagnostic et l'utilisation des soins a été peu étudiée. S'il existe une association entre l'âge au diagnostic et la progression de la SP, ceci pourrait se refléter par une utilisation des soins variant selon l'âge au diagnostic. Comparativement aux études cliniques, les études populationnelles peuvent aider d'une part à offrir une perspective à plus long terme sur la progression de la maladie et d'autre part à documenter davantage l'association entre l'âge au diagnostic et la progression de la SP d'un point de vue du système de santé. En effet, une meilleure connaissance du fardeau tant pour l'individu que pour le système de santé selon l'âge au diagnostic permettra de mieux comprendre l'utilisation des ressources de santé et de mieux les organiser en fonction des caractéristiques observées ou attendues de la population de patients. Les études qui se sont penchées sur le sujet ont considéré que l'utilisation des soins au cours du temps évolue de façon linéaire. Par ailleurs, les hospitalisations sont plus étudiées au détriment des visites chez un médecin. Par conséquent, à travers cet objectif, l'association entre l'âge au diagnostic de la SP et l'utilisation des soins au cours du temps a été étudiée à l'aide d'une cohorte de naissance québécoise. Des méthodes permettant de tenir compte d'une association non linéaire pour le temps ont été privilégiées afin de pouvoir prendre en compte les fluctuations liées au temps. De plus,

plusieurs variables reliées à l'utilisation des services de santé ont été choisies dans le but d'obtenir une vision plus globale de l'utilisation de soins.

Le troisième aspect abordé dans cette thèse concerne l'évolution de la progression de la SP, caractérisée principalement par les incapacités. Certaines études ont suggéré que l'évolution des incapacités est caractérisée par une distribution bimodale alors que pour d'autres, elle est complètement non linéaire. Dans cette optique, Hum et al.⁵, ainsi que Signori et al.⁶ se sont intéressés à l'identification des trajectoires individuelles d'incapacités et ont identifié des classes de trajectoires de faible progression d'incapacité et celles à progression rapide. L'utilisation de la méthode des trajectoires basée sur les groupes a connu une hausse considérable durant les dernières décennies notamment parce qu'elle permet de déterminer des patrons longitudinaux de façon visuelle, mais aussi en raison des progiciels statistiques disponibles. Cette méthode a été, néanmoins, l'objet de plusieurs critiques telles que sa tendance à créer des groupes même quand il n'en existe pas dans la population réelle^{7, 8}, la création des groupes avec des formes formant un continuum⁹. Il s'avère donc important de déterminer si les trajectoires d'incapacités correspondent effectivement à des groupes spécifiques d'individus ou s'il s'agit d'un artéfact de la méthode. L'objectif 3 de la thèse est de nature méthodologique et vise à évaluer la capacité de la méthode de trajectoires à détecter le vrai nombre de trajectoires, les formes de trajectoires et la proportion de sujets dans chaque classe de trajectoires en utilisant des scénarios basés sur la littérature.

Enfin, le dernier aspect traité dans cette thèse concerne l'évolution des doses de médicament au cours du temps. L'utilisation des médicaments par les individus évolue de façon hétérogène. Ainsi, certains patients peuvent interrompre leur traitement et d'autres se tourner vers d'autres médicaments. Néanmoins, il s'avère difficile de décrire les différents patrons d'utilisation des médicaments, incluant les changements dans les doses et les interruptions. Les mesures statistiques comme les doses moyennes ou médianes ne permettent pas de générer un portrait des patrons d'individus les plus communs. La méthode de trajectoire basée sur les groupes a été utilisée dans la littérature pour identifier les groupes homogènes d'individus et peut être utilisée pour la description des profils d'utilisation de médicaments. Comme les doses de médicaments sont des variables qui prennent un nombre limité de valeurs, les graphiques produits par la méthode de trajectoire dérivent d'un modèle avec des termes polynomiaux, ce qui implique une extrapolation au niveau des valeurs de dose. De ce fait, certaines valeurs incluent dans les graphiques ne sont

pas observées dans les données. L'objectif 4 de cette thèse consiste à proposer une nouvelle représentation graphique des trajectoires et ceci en utilisant des données de la cohorte clinique du CHUM.

1.2 Organisation de la thèse

Cette thèse est divisée en 9 chapitres. Le premier chapitre fait une introduction générale de la thèse. Le deuxième chapitre présente les concepts généraux associés à la sclérose en plaques, le fardeau de la maladie, une brève revue de littérature ainsi que les objectifs de la thèse. Les chapitres 3 et 4 concernent les aspects méthodologiques de la thèse et décrivent les bases de données utilisées, les variables disponibles et les méthodes d'analyse. Le corps de la thèse est formé par les chapitres 5 à 8; ces derniers correspondent aux quatre articles produits à partir des objectifs spécifiques mentionnés précédemment. Le dernier chapitre comprend une discussion générale des différents résultats obtenus, une description de la pertinence en santé publique, une mise en relief de la contribution scientifique originale, ainsi qu'une conclusion générale.

Chapitre 2 Mise en contexte

2.1 Définition de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SP) est une maladie auto-immune du système nerveux central, plus précisément du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques. Le terme sclérose en plaques vient du grec « sclerosis » et du néerlandais « plaken », ce qui réfère au durcissement des tissus dans plusieurs régions de cerveau. Ces plaques peuvent se trouver essentiellement dans la substance blanche autour des ventricules, des nerfs et des voies optiques, du corps calleux, des pédoncules cérébelleux, dans la matière grise du cerveau et au niveau de la moelle épinière¹⁰. En s'attaquant à la gaine protectrice des cellules nerveuses, appelée myéline, la maladie engendre une inflammation qui par la suite, va entraîner une détérioration de la myéline sous forme de plaques¹¹.

La revue de littérature ci-après a pour but premier d'expliquer les manifestations de la maladie à savoir ses symptômes, ses formes et le fardeau associé à la maladie. Ensuite, les critères de diagnostic, les facteurs de risque et la progression de la maladie seront abordés. Enfin, la prise en charge, qui se fait par une approche pharmacologique et par des visites à un personnel de santé, sera présentée.

2.2 Symptômes de la SP

Les symptômes de la SP varient considérablement selon les patients et découlent de la zone où se produit l'attaque inflammatoire telle que le cerveau, la moelle épinière ou les nerfs optiques¹²⁻¹⁴.

Les symptômes au niveau du système nerveux central se manifestent par les problèmes cognitifs, les troubles de l'humeur, la fatigue et les symptômes dépressifs. Les problèmes cognitifs sont caractérisés généralement par des pertes de mémoire. De plus, la plupart des personnes avec la SP souffrent de fatigue et de faiblesse. La fatigue peut être provoquée par la maladie elle-même ou par la présence d'autres symptômes tels que la dépression. Cette dernière est liée aux changements physiologiques et peut survenir à n'importe quelle période de la maladie.

Une vision trouble, une certaine baisse de la vue et parfois même une perte de la vue dans un œil peut être provoquée par une inflammation du nerf optique résultant de la SP. Des lésions provenant des zones responsables des fonctions visuo-spatiales peuvent également entraîner des atteintes au niveau musculaire, soit les troubles de l'équilibre et les étourdissements. La présence

de ces lésions et l'inflammation des tissus du système nerveux central sont à la base de la fatigue musculaire.

Les symptômes au niveau de la gorge se manifestent généralement par la dysphagie. Cette dernière consiste en de légers étouffements, principalement lors de la consommation des liquides. La faiblesse, la spasticité et autres troubles musculaires d'origine neurologique peuvent causer des difficultés d'élocution et de langage chez les personnes atteintes de la SP. De même, des atteintes similaires, musculaires et neurologiques, à la cavité orale, au pharynx, larynx et œsophage peuvent entraîner des troubles de la déglutition. Une sécheresse de la bouche est souvent liée aux effets secondaires des médicaments.

Les troubles vésicaux/urinaires sont provoqués par des lésions au cerveau ou à la moelle épinière, qui modifient le fonctionnement normal de la vessie. Des troubles intestinaux principalement la constipation, la diarrhée et l'incontinence sont d'autres symptômes de la SP.

Enfin, les personnes atteintes de la SP peuvent être sujettes à des troubles sensoriels et moteurs. La manifestation sensorielle la plus fréquente est l'engourdissement et ce dernier se manifeste généralement au réveil dans un ou plusieurs membres. Des sensations de brûlure ou d'oppression peuvent aussi être rencontrées. En ce qui a trait au trouble moteur, la spasticité est le trouble le plus fréquent. La spasticité est due à la présence des lésions au système nerveux central qui entraînent un déséquilibre au sein des nerfs moteurs. Elle peut être accompagnée de sensation de raideur et de spasmes musculaires.

2.3 Fardeaux de la SP

2.3.1 Prévalence

Le nombre de personnes vivant avec la SP a augmenté dans le monde, passant de 2,3 millions de personnes en 2013¹⁵ à 2,8 millions en 2020¹⁶. La prévalence est plus élevée en Europe et en Amérique du Nord avec respectivement 133 et 112 cas pour 100,000 personnes qu'en Afrique ou en Asie du Sud-Est avec respectivement 5 et 9 cas pour 100,000 personnes¹⁶. Au Canada, la prévalence a été estimée en 2010 à 290 cas pour 100,000 (Tableau 1) ce qui équivaut approximativement à 93,500 personnes atteintes de SP et correspond à l'une des prévalences les plus élevées dans le monde¹. L'incidence est relativement stable depuis plusieurs années, cependant la prévalence est croissante, ce qui est compatible avec une survie plus longue parmi les individus affectés^{17, 18}. Il a été prévu que la prévalence augmentera à 430 cas pour 100,000 en

2031, soit 133,635 personnes avec la maladie². La maladie est plus fréquente chez les femmes avec une prévalence de 418 versus 159 pour 100,000 et le ratio femme-homme a sensiblement augmenté de 1930 à 1980 au Canada¹⁹. Ce changement rapide est probablement dû à une augmentation proportionnellement plus élevée de l'incidence chez les femmes des cohortes plus jeunes et pourrait résulter de la présence de facteurs environnementaux. En effet, l'augmentation de la consommation de cigarette chez les femmes^{19,20} a été mentionnée comme facteur potentiellement responsable de cette augmentation. De plus, des études ont montré que les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes²⁰. La SP touche généralement les jeunes adultes avec un âge moyen de 32 ans, toutefois, des cas ont été enregistrés chez les enfants et les adolescents ainsi que chez les adultes plus vieux¹⁶.

Tableau 1 : Prévalence de la sclérose en plaques au Canada en 2010

Prévalence (pour 100,000)	
Totale	290
Sexe	
Hommes	159
Femmes	418
Age	
18-44	233
45-64	478
65 et plus	267

Source : Gilmour, 2018¹

2.3.2 Conséquences socioéconomiques

La SP peut engendrer de nombreuses conséquences négatives sur la qualité de vie des patients et sur leur famille. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la SP fait partie de la liste des maladies neurologiques ayant le plus d'impact sur le calcul de l'espérance de vie corrigée pour l'incapacité²¹. De façon plus spécifique, elle est classée au 7^e rang, légèrement après le cancer du cerveau et du système nerveux central dans les pays à haut revenu en Amérique du Nord²¹. Compte tenu des incapacités provoquées par la maladie, plusieurs personnes avec la SP nécessitent une

assistance pour les activités quotidiennes de la vie courante. En effet, environ 34% des personnes âgées entre 20 à 24 ans avec la SP ont recours à un aidant naturel et cette proportion est de 59% chez les plus de 60 ans².

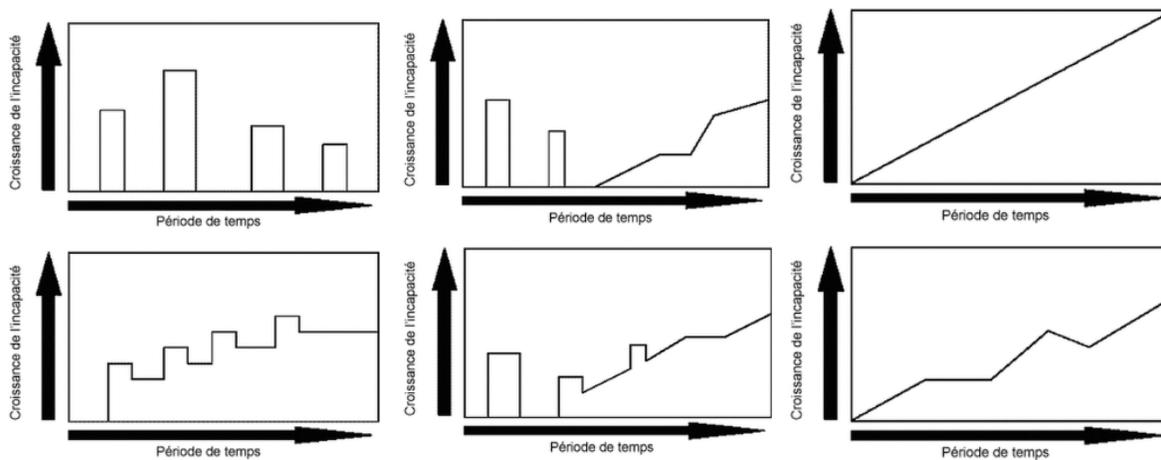
Les coûts de santé annuels associés à la SP varient selon le niveau de sévérité de la maladie. Au Canada, en 2011, le coût total annuel de soins de santé par personne incluant les services médicaux, les services hospitaliers, les médicaments, les soins de longue durée, les soins à domicile ainsi que les appareils et accessoires fonctionnels était évalué à 16,800\$ pour les personnes de 20 ans et plus avec la SP contre 2,500\$ pour une personne sans maladie neurologique². Il a été prévu que la SP coûterait environ deux milliards de dollars au système de santé canadien d'ici 2031².

2.3.3 Progression et formes de SP

La SP peut se manifester sous des formes différentes avec des profils qui leur sont propres. Quatre formes cliniques de la SP ont été identifiées : le syndrome clinique isolé (forme la plus précoce) qui se caractérise par un épisode unique de symptômes neurologiques, la SP cyclique aussi appelée récurrente-rémittente, la SP progressive secondaire et la SP progressive primaire²²⁻²⁴. La forme cyclique se manifeste par des poussées et des périodes de rémissions (Figure 1a). Ces dernières consistent à l'apparition de symptômes reflétant un événement démyélinisant inflammatoire dans le système nerveux central. Ces symptômes évoluent de façon aiguë sur une période d'au moins 24 heures, avec ou sans rétablissement et avec absence de fièvre ou d'une infection²⁵. La SP progressive secondaire se manifeste par une aggravation progressive de la maladie, mais présentant peu de poussées (Figure 1b)²². Avec la SP progressive primaire, une accumulation des incapacités est souvent constatée avec des dysfonctionnements au niveau des voies cortico-spinales (Figure 1c)²². Les incapacités sont généralement mesurées à partir de l'échelle de cotation du handicap (Expanded Disability Status Scale, EDSS) dont le score va de zéro (pas de handicap) à 10 (décès). Ce score est présenté de manière plus détaillée dans la partie 2.6 de cette thèse.

Lorsque le syndrome clinique isolé est accompagné de lésions visibles, le risque à long terme d'un diagnostic de SP est entre 60 à 80% alors qu'en absence de lésions, le risque d'avoir la maladie est faible, environ 20%²⁶. La durée de conversion vers une autre forme de SP varie selon les études. Certaines études ont montré qu'environ 60-70% des personnes présentant un syndrome clinique isolé vont développer la maladie durant les 20 prochaines années²⁵⁻²⁷ alors que pour

d'autres, cette période est plus courte et varie entre 1 et 3 ans^{28, 29}. En ce qui a trait à la SP cyclique, 85% des personnes atteintes de SP ont cette forme et pour 75% d'entre elles, elle évoluera au cours du temps vers la SP progressive secondaire²². La SP progressive primaire touche 15% de personnes, dont 5% ont d'emblée une aggravation soutenue de la maladie et des poussées non fréquentes. L'évolution de la SP progressive primaire est plus sévère que les autres formes ; elle se manifeste d'emblée par des troubles de la marche alors que pour les personnes avec la SP cyclique, les symptômes sont moindres²².



a- SP récurrente-rémittente b- SP progressive secondaire c- SP progressive primaire

Figure 1: Évolution de la sclérose en plaques

Source : Société Canadienne de la sclérose en plaques³⁰

2.4 Historique du diagnostic de la SP

Comme mentionné précédemment, l'évolution de la maladie ainsi que les symptômes varient grandement d'un patient à un autre. De plus, les symptômes peuvent souvent s'apparenter à ceux d'autres maladies. Le processus de diagnostic de la SP a beaucoup évolué dans le temps grâce aux développements de la technologie et des connaissances cliniques.

Depuis 2001, les critères de McDonald, intégrant l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sont utilisés pour diagnostiquer les cas de SP et une révision a été proposée en 2017²⁵. L'IRM permet de démontrer la dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace. La dissémination dans le temps est obtenue par (i) la présence simultanée des lésions révélée par le produit de contraste, gadolinium (un élément chimique) à un moment donné ou (ii) par la présence d'une

nouvelle lésion hyper intense en T2 ou révélée par le gadolinium à la prochaine IRM, en référence à une analyse de base. Il convient de souligner que T2 représente une méthode d'IRM et fournit des informations sur le fardeau de la maladie ou sur la charge des lésions. La dissémination dans l'espace fait référence au développement des lésions dans des endroits distincts du système nerveux central et requiert la présence (i) d'une ou plusieurs lésions hyper intenses en T2 reliées à la SP dans deux ou plusieurs endroits du système nerveux central à savoir les régions périventriculaires, corticales ou juxta-corticales, sus-tentorielles du cerveau ainsi que la moelle épinière. Bien que l'examen par le liquide céphalorachidien ne soit pas nécessaire pour le diagnostic de SP, il est souvent utilisé dans les cas où les résultats de l'IRM ne sont pas concluants. La présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines ainsi qu'une concentration élevée de protéines sont des signes d'une production anormalement élevée d'anticorps.

Quatre scénarios peuvent déterminer le diagnostic de SP pour la forme cyclique :

- a) Si une personne a deux poussées, avec des preuves de deux lésions séparées dans le temps et dans l'espace.
- b) Si une personne a deux poussées avec une preuve d'une lésion, la preuve d'une deuxième lésion est nécessaire pour montrer la dissémination dans l'espace. Si celle-ci n'arrive pas à être démontrée, la présence d'une poussée antérieure dans un autre endroit du système nerveux central ou l'IRM peut être utilisée comme proxy de la dissémination dans l'espace. Peuvent être considérées comme des preuves de poussée antérieure : des événements historiques accompagnés de symptômes (par exemple une anomalie lors de l'examen neurologique) et les caractéristiques de l'évolution de la poussée.
- c) Si une personne a une poussée et deux lésions ou plus, la dissémination dans le temps, démontrée par l'IRM ou par la présence de bandes oligoclonales détectée par le test du liquide céphalorachidien, est requise.
- d) Si une personne a une poussée et une lésion, la dissémination dans le temps et dans l'espace est nécessaire pour effectuer le diagnostic de SP.

Le diagnostic de SP primaire progressive est obtenu par une progression des incapacités durant au moins une année et par la présence de bandes oligoclonales détectée par le test du liquide céphalorachidien ainsi que des lésions détectées par IRM. Le tableau ci-après résume les principales étapes de diagnostic de la SP.

Tableau 2 : Critères de Mc Donald et al., révision 2017²⁵

Présentation clinique	Données additionnelles nécessaires pour le diagnostic de SP
Deux poussées ou plus et preuves cliniques objectives de deux lésions ou plus	Aucune
Deux poussées ou plus et preuves cliniques objectives d'une lésion (ainsi que des preuves historiques claires d'une lésion dans un autre endroit)	Aucune
Deux poussées ou plus et preuves cliniques objectives d'une lésion	(i) Dissémination dans l'espace, démontrée par la présence d'une poussée dans un autre endroit du système nerveux central ou (iii) par IRM
Une poussée et preuves cliniques objectives de deux lésions ou plus	(i) Dissémination dans le temps, démontrée par l'IRM ou (ii) par une deuxième poussée ou (iii) la présence des bandes oligoclonales détectée par le test du liquide céphalorachidien
Une poussée et preuves cliniques objectives d'une lésion	(i) Dissémination dans l'espace, démontrée par une poussée dans un autre endroit du système nerveux central ou (ii) par IRM et (i) dissémination dans le temps démontrée par une deuxième poussée (ii) l'IRM ou (iii) la présence des bandes oligoclonales détectée par le test du liquide céphalorachidien
Progression neurologique insidieuse évoquant la SP (SP primaire progressive)	1 année de progression des incapacités indépendamment des poussées et la présence de deux des critères suivants : (i) une ou plusieurs lésions en T2 caractéristiques de la SP dans une ou plusieurs régions du cerveau : périventriculaire, corticale, juxtacorticale ou sus-tentorielle ; (ii) au moins 2 lésions dans la

	moelle épinière ; (iii) présence des bandes oligoclonales détectée par le test du liquide céphalorachidien
--	--

Source : Thompson et al., 2017²⁵

Bien qu'étant le principal moyen de diagnostic de la SP, la validation des critères des McDonald dans différentes populations est importante afin de voir sa performance dans la vie réelle. La sensibilité et la spécificité de la version révisée des critères de McDonald ne sont pas encore clairement définies. Néanmoins, selon plusieurs études³¹⁻³⁴, la sensibilité de la version révisée des critères de Mc Donald a augmenté et sa spécificité a diminué en comparaison à celle de 2010. La sensibilité de la nouvelle version des critères de McDonald varie entre 68% et 89% alors que pour l'ancienne version elle était autour de 36% à 59%. En ce qui a trait à la spécificité, elle varie entre 43% et 63% pour la nouvelle version comparativement à 59% et 85% pour l'ancienne version. L'augmentation de la sensibilité peut être expliquée par l'ajout des bandes oligoclonales comme preuve de dissémination dans le temps. En effet, cette modification a accéléré le diagnostic de la SP, ce qui entrainera une initiation aux médicaments beaucoup plus tôt. Toutefois, la diminution de la spécificité de la version révisée du critère de Mc Donald peut être considérée comme préoccupante, car elle peut entrainer des traitements non nécessaires.

2.5 Facteurs de risque de la SP

L'étiologie de la SP demeure méconnue, néanmoins la génétique et les facteurs environnementaux peuvent contribuer à la susceptibilité et au développement de la SP³⁵. En ce sens, les facteurs de risque de la SP peuvent se diviser en trois grandes composantes : une composante génétique, une composante environnementale et une composante liée aux habitudes de vie.

L'apport de la génétique dans l'apparition de la SP a été démontré depuis plusieurs années. En effet, le gène HLA (antigène des leucocytes humains) DRB1*1501 est le facteur principal génétique de susceptibilité chez l'humain pour le développement de la SP avec un rapport de cotes (RC) de 2.92 ($p=1.4 \times 10^{-234}$)³⁶⁻³⁸, suivi de l'allèle HLA-A*02 avec un effet protecteur RC= 0.7 ($p=7.4 \times 10^{-29}$)³⁸. Ces dernières années ont été marquées par la découverte de plusieurs allèles ne faisant pas partie des HLA, mais la magnitude de l'association est faible³⁶. L'antigène HLADRB15*01 est retrouvé chez environ 25-30% de la population américaine et européenne³⁶. Il convient de

souligner que les facteurs génétiques ont une importance relative comparativement aux facteurs environnementaux ou des habitudes de vie. En effet, des jumeaux avec 100% de gènes identiques ont seulement un risque de 25-30% d'avoir la SP³⁹. En ce sens, d'autres expositions environnementales ou des modifications post-génomiques contribuent également à la sensibilité de la SP afin d'expliquer la faible pénétrance du risque génétique³⁹.

La sous-exposition au soleil, un faible taux de vitamine D et l'infection au virus d'Epstein-Barr, incluant la mononucléose infectieuse font partie des facteurs de risque environnementaux établis de la SP⁴⁰⁻⁴⁴. Une prévalence élevée de SP a été constatée dans des pays où l'exposition à la vitamine D provenant des rayons ultraviolets est réduite par rapport aux pays plus au sud. En effet, la prévalence de SP en Amérique du Nord (112 pour 100,000 personnes) est beaucoup plus élevée que la prévalence mondiale (36 pour 100,000 personnes)¹⁶. Toutefois, un régime riche en poissons gras peut diminuer le risque de SP chez les personnes avec une faible exposition au soleil³⁷. Il a été montré qu'une forte consommation de vitamine D est corrélée avec une diminution des dommages aux axones³⁷.

Les personnes qui ont eu une infection au virus d'Esptein-Barr, ce qui aboutira pour certaines personnes à l'apparition de la mononucléose, ont un risque 2 fois plus élevé d'être atteintes de la SP. Chez les personnes avec la SP, une surexpression de l'interféron-alpha, cytokine qui permet de stimuler l'inflammation et de combattre les virus, a été remarquée. De même, la présence des cellules B immunitaires inactives infectées par le virus d'Epstein-Barr a été constatée sans signe d'infection virale. Ceci a amené à l'hypothèse d'un mécanisme potentiel par lequel une infection latente par le virus d'Epstein-Barr stimulerait l'activité de la SP en activant la réponse immunitaire innée⁴⁶.

Comme facteur de risque lié aux habitudes de vie, la consommation de cigarette ainsi que l'exposition passive au tabagisme ont été établies comme étant associées à la SP, avec une relation dose-réponse observée pour la consommation de cigarette^{36, 37}. Le mécanisme d'action de la cigarette n'a pas été clairement établi. La consommation de la cigarette entraîne des irritations pulmonaires non spécifiques et favorise le processus d'inflammation dans le système nerveux central. Récemment, l'hypothèse a été émise que l'action de la cigarette sur la SP passerait en grande partie par l'interaction avec les gènes^{36, 37, 47}. Néanmoins, l'arrêt de la cigarette peut entraîner une diminution progressive du risque de développer la maladie³⁶.

2.6 Progression de la SP

La progression de la SP est définie généralement par la progression des incapacités, qui est dans la plupart des cas, mesurée par l'échelle de cotation du handicap (Expanded Disability Status Score, EDSS). À partir de maintenant, le terme EDSS sera utilisé afin de faire référence à l'échelle de cotation du handicap. Cette dernière est un outil d'évaluation administré par les cliniciens qui permet d'évaluer 7 systèmes fonctionnels (SF), à savoir la fonction pyramidale, cérébelleuse, sensorielle, intestinale et vésicale, visuelle et cérébrale (mentale) et celle du tronc cérébral en attribuant un score spécifique à chaque SF. Comme mentionné précédemment, le score varie de 0 à 10, avec une incrémentation de 0,5 unité à partir du score 1. Un score entre 0 et 3,5 fait référence aux déficiences fournies par l'examen clinique alors que les scores plus élevés renvoient aux handicaps (Tableau 3)^{48, 49}.

Selon une revue de littérature, la validité de l'EDSS a été établie par plusieurs études⁴⁹ et est souvent considérée comme étalon-or pour comparer la validité d'autres mesures telles que l'échelle composite de SP (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC). Néanmoins, bien qu'il soit l'outil le plus utilisé dans la littérature pour évaluer la progression de la SP, il a été l'objet de plusieurs critiques regroupées en quatre items : i) fiabilité, ii) sensibilité au changement, iii) propriétés de faisabilité, d'échelle et de distribution, et iv) interprétation et comparabilité. Premièrement, une concordance inter-évaluateurs, mesurée par le coefficient Kappa, variant de 0,32 à 0,76 a été rapportée pour l'EDSS⁴⁹. De plus, une plus grande variabilité pour les scores faibles d'EDSS (1-3,5) comparativement aux scores élevés a été remarquée lors de l'évaluation de la concordance. Deuxièmement, l'EDSS apparaît peu sensible au changement dans la progression et le taux varie en fonction du score initial. Ainsi, les patients progressent plus rapidement dans les faibles scores (1 à 5) que dans les scores élevés⁴⁸. Troisièmement, une distribution bimodale caractérisée par des pics autour des valeurs 3 et 6 a été constatée ; suggérant une non-linéarité de ce score. De plus, l'évaluation des scores ne se fait pas de façon uniforme. Les scores allant de 0 à 4 sont détectés par un examen neurologique, ceux de 4 à 6 sont basés sur la capacité à marcher et ceux plus grands que 6 sont définis selon les handicaps. Enfin, il n'existe pas d'interprétation formelle en ce qui a trait au changement de score. Certains auteurs considèrent une progression de 1 point comme un changement cliniquement pertinent⁵⁰ alors que pour d'autres une progression de 1,5 point est plus appropriée⁵¹. L'agence européenne des médicaments recommande la définition suivante : 1 point sur l'échelle d'EDSS pour un score de base inférieur ou égal à 5,5 et 0,5 point pour un score supérieur à 5,5⁴⁹.

Tableau 3 : Échelle de cotation du handicap (EDSS)⁵²

Score	Critères
0	Examen neurologique normal.
1,0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions.
1,5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF.
2,0	Handicap minimal d'un des SF.
2,5	Handicap minimal dans deux SF.
3,0	Handicap modéré dans un SF ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur.
3,5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF
4,0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante, ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4,5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère, ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300 m environ sans aide ni repos.
5,0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale.
5,5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
6,0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
6,5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter.

7,0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
7,5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil, mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8,0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras.
8,5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
9,0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
9,5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10,0	Décès lié à la SP

En raison de l'hypothèse que la progression des incapacités ne se fait pas d'une façon linéaire, plusieurs études se sont intéressées aux trajectoires individuelles des incapacités^{5,6}. Hum et al. ont montré qu'environ 69% de femmes et 41% d'hommes ont des trajectoires de faible progression d'incapacités dans une cohorte de patients suivis au CHUM entre 1995 et 2004, toutes formes de SP confondues. Néanmoins, une trajectoire de progression rapide des incapacités a été constatée chez 9% de femmes et 12% d'hommes. Cette trajectoire se caractérisait par un score moyen d'EDSS d'environ 2 durant l'année de diagnostic pour atteindre approximativement un score moyen de 7, quinze ans après le diagnostic⁵. Une étude restreinte parmi les personnes avec la SP primaire progressive a identifié trois trajectoires de progression d'incapacités : une trajectoire d'incapacités faible composée de 16,5% d'individus, une trajectoire avec une progression modérée des incapacités composée de 47,1% d'individus et une trajectoire sévère avec 36,5% de sujets. La première trajectoire est caractérisée par une évolution faible d'incapacités, soit un score moyen de 2 durant l'année de diagnostic pour se situer autour d'un score moyen de 3,5-4, vingt ans après le diagnostic. Pour la trajectoire de progression modérée d'incapacités, les individus avaient en moyenne un score autour de 2,5 durant l'année de diagnostic pour arriver à un score moyen de 7,

vingt ans après le diagnostic. La dernière trajectoire est caractérisée par un score moyen de 4,5 durant l'année de diagnostic pour atteindre un score moyen de 8, vingt ans après le diagnostic⁶.

2.7 Traitement

La SP est une maladie incurable, néanmoins des traitements existent pour diminuer la fréquence des poussées et également soulager les symptômes. Le type de traitement varie en fonction des individus et de la maladie. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour contrer les poussées⁵³. Ensuite, des thérapies et des médicaments sont également offerts aux patients pour rétablir les processus physiologiques et chimiques et ainsi agir sur la dépression et la fatigue⁵⁴.

Une autre catégorie de médicaments, les immunomodulateurs, aussi appelés médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie, peut aussi être utilisée pour modifier la progression de la maladie. Ces médicaments ciblent certains aspects du processus inflammatoire afin de diminuer la fréquence et la gravité des poussées⁵⁵. La première génération de médicaments immunomodulateurs comprend l'interféron bêta, l'acétate de glatiramère, la teriflunomide et le dimethyl fumarate⁵⁵⁻⁵⁷. L'interféron bêta a été le premier médicament introduit sur le marché canadien en 1995. La deuxième génération de médicaments comprend le natalizumab, le fingolimod et l'alemtuzumab⁵⁷. Jusqu'à tout récemment, ils étaient indiqués uniquement pour traiter les personnes atteintes de la SP cyclique. En ce qui a trait aux autres formes de SP, l'interféron bêta⁵⁸ et le siponimod (depuis 2020)⁵⁹ ont été approuvés pour le traitement de la SP progressive secondaire et l'ocrelizumab (février 2018), a été homologué au Canada pour traiter la SP progressive primaire^{60, 61}.

Il existe deux approches de traitement : l'approche d'escalade thérapeutique et celle d'induction. La première consiste à traiter en premier lieu les patients avec les médicaments de première génération et de passer à ceux de deuxième génération en cas d'échec du traitement, évalué par la fréquence des poussées, la progression des incapacités et les tests de résonance magnétique^{56, 62}. L'approche d'induction implique l'utilisation dès le départ des médicaments de seconde génération afin d'obtenir un contrôle rapide de l'activité de la maladie et est souvent utilisée chez des cas sévères de SP cyclique^{55, 62, 63}. Compte tenu de l'hétérogénéité de la maladie, le choix du type de traitement reste à la discrétion du médecin⁶².

L'observance aux thérapies, définie comme étant la mesure selon laquelle la dose prise par le patient correspond effectivement à celle prescrite au cours d'une période de temps⁶⁴, n'est pas complète et la proportion de personnes adhérant au traitement varie de 41% à 88%⁶⁵. Cette large variation est due principalement à la définition utilisée par les auteurs, au type et au mode d'administration du médicament. Les principales raisons influençant l'observance thérapeutique sont l'apparition des effets secondaires, le manque d'efficacité des médicaments, l'oubli et la durée de traitement⁶⁶.

Cette thèse se focalisera sur deux médicaments, l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère, car ils ont été les premiers à être introduits sur le marché et ont été les plus utilisés parmi les médicaments de première génération.

2.7.1 Interféron bêta

L'interféron bêta est une cytokine, soit un polypeptide servant à la communication cellulaire, particulièrement dans un rôle d'immunomodulation. Ce polypeptide est naturellement produit, principalement par les fibroblastes et les macrophages. Le mécanisme d'action de l'interféron bêta sur la SP n'est pas complètement clair, néanmoins ses effets anti-inflammatoires sont majoritairement dus à la prolifération des lymphocytes T, la modulation des fonctions cytokines et une faible migration des cellules inflammatoires par la barrière hémato-encéphalique. L'interféron bêta est utilisé sous deux formes, interféron bêta-1a et interféron bêta-1b, qui sont à leur tour commercialisées chacune sous des noms différents. L'interféron bêta-1a est produite dans des cellules des mammifères⁶⁷ et est commercialisé sous le nom d'Avonex, de Rebif et de Plegridy. Avonex est administré par voie intramusculaire à raison de 30 milligrammes (mg) par semaine alors que Rebif est donné par voie sous-cutanée à raison de 22 ou 44 mg trois fois par semaine. L'interféron bêta-1b est produite par la bactérie E coli⁶⁷ et est commercialisé sous les noms de Betaseron et Extavia. L'administration du Betaseron et de l'Extavia se fait par voie sous-cutanée à raison de 250 mg tous les deux jours. La formation d'anticorps neutralisants spécifiques est constatée avec l'utilisation d'interféron bêta, avec un développement moins élevé pour l'interféron bêta-1a^{55, 56}. Plegridy a été commercialisé par Santé-Canada en 2015 et est une entité moléculaire produite par l'application d'un procédé appelé pégylation⁶⁸. Cette dernière assure la protection de la molécule contre la dégradation et réduit l'immunogénicité⁶⁸. Comme ce médicament a été commercialisé après la période d'étude, il n'a donc pas été considéré comme médicament d'intérêt.

Environ 50 à 75% des patients ont comme effets secondaires des symptômes pseudo-grippaux caractérisés par la raideur musculaire, la fièvre, les maux de tête/vertiges⁵⁶. L'utilisation de l'interféron bêta peut également provoquer une diminution des globules blancs, une élévation au niveau des enzymes hépatiques, des réactions dépressives et des idées suicidaires^{56, 62}. Sa principale contre-indication est la grossesse.

2.7.2 Acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère est formé par un polypeptide synthétique semblable aux séquences de la protéine de base de la myéline. Ce polypeptide est créé à partir de quatre acides aminés qui sont : l'acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine. Comme l'interféron bêta, son mécanisme d'action reste flou, mais des études ont montré que l'acétate de glatiramère module le système immunitaire en agissant sur certaines cellules telles que les monocytes, les lymphocytes B. L'acétate de glatiramère est commercialisé sous le nom de Copaxone et est administré sous forme d'injections sous-cutanées de 20 mg une fois par jour^{55,56}. Glatect a été approuvé par Santé Canada en 2017 et permet la production de cellules immunitaires. Vu que la date de commercialisation est survenue après la période de l'étude, il n'a pas été inclus dans l'analyse.

Des réactions allergiques sont constatées chez 65% des personnes traitées avec l'acétate de glatiramère. Des bouffées vasomotrices et des symptômes d'oppression thoracique accompagnés parfois de palpitations, d'anxiété et de dyspnée ont été rapportés par environ 15% des patients. D'autres effets indésirables rencontrés sont l'adénopathie et la lipoatrophie⁵⁶.

2.7.3 Effet des médicaments immunomodulateurs sur la progression de la SP

L'effet bénéfique de l'interféron bêta et de l'acétate de glatiramère sur la progression et l'activité de la SP a été établi par plusieurs essais cliniques^{67, 69, 70}. Selon une récente méta-analyse compilant des essais cliniques, les personnes ayant été traitées avec les médicaments immunomodulateurs ont un risque plus faible (RR=0,72; IC95%=0,66-0,79) de progression d'incapacités comparativement au groupe ayant reçu un placebo³. Parmi les patients atteints de SP cyclique, le risque de SP progressive secondaire a été réduit de 28% chez les personnes ayant bénéficié d'une dose élevée d'interféron bêta comparativement à celles ayant eu une faible dose⁷⁰.

Bien que les essais cliniques soient souvent considérés comme l'étalon-or pour les études épidémiologiques, des limites leur sont attribuées. Dans le but d'évaluer l'efficacité des

médicaments, les critères d'inclusion sont établis de manière à constituer un groupe homogène de participants à une phase moins avancée de la maladie, ce qui diminue l'influence de certains facteurs tels que les comorbidités et l'âge pouvant affecter la progression de la maladie. Le processus de suivi est généralement bien organisé dans le but d'assurer un taux d'observance élevé au médicament chez les patients, ce qui diffère dans la vraie vie^{55, 67}. De plus, avec la courte durée des essais cliniques en phase III, généralement deux ans, il devient difficile de bien évaluer la progression et l'activité de la maladie. Par ailleurs, en raison des avancées thérapeutiques, le groupe de comparaison « placebo » n'est plus éthiquement accepté dans plusieurs pays. Il convient donc d'utiliser un autre médicament comme groupe de comparaison, mais ceci implique une augmentation de la taille d'échantillon et de la durée des essais cliniques dans le but de pouvoir détecter des effets significatifs; ce qui enfin, augmente le coût des essais cliniques^{71, 72}.

En ce sens, les études observationnelles bien menées sont importantes parce qu'étant réalisées dans la vie réelle, elles peuvent aider à contextualiser l'effet réel des médicaments et ceci sur une longue période de suivi. Toutefois, peu d'études observationnelles se sont penchées sur ce sujet et celles qui l'ont fait ne sont pas arrivées aux mêmes résultats⁷³⁻⁷⁹. Certaines études de longue durée ne mettent en évidence aucune association entre l'utilisation des médicaments et la progression de la SP^{77, 78} alors que d'autres rejoignent les conclusions des essais cliniques^{73-76, 79}. La plupart des études montrant un effet favorable de l'interféron bêta sur la progression des incapacités ont utilisé des modèles qui n'ajustent pas pour les facteurs de confusion qui varient dans le temps. Par exemple, le nombre de poussées observé dans le passé influence la prise actuelle de médicaments et cette dernière agira également sur le nombre de poussées futures du patient. Par conséquent, si cette variable n'est pas considérée comme dépendante du temps, la validité du modèle statistique peut être remise en question. Deux études récentes ont tenu compte des variables de confusion dépendantes du temps, mais chacune d'entre elles a étudié des aspects différents de la progression de la SP. La première n'a pas mis en évidence d'association entre la prise d'interféron bêta et la progression des incapacités⁷⁸. La seconde a montré une réduction du taux de transition vers la SP progressive secondaire chez les personnes traitées avec l'interféron bêta/ acétate de glatiramère comparativement aux personnes non traitées⁷⁹. De même, certaines études^{73, 74, 76, 77} n'ont pas ajusté pour la censure informative, ce qui peut entraîner un biais de sélection.

La SP est une maladie hétérogène présentant des variations cliniques, biologiques, génétiques selon les individus. L'évolution de la SP est définie aussi bien par l'activité de la maladie que par

sa progression⁸⁰. La plupart des études observationnelles se sont focalisées sur la progression de la SP, mesurée par la progression des incapacités et par la transition vers la SP progressive secondaire. Cependant, il peut s'avérer difficile de détecter la progression de la SP au début de la maladie. De ce fait, l'activité de la maladie, mesurée par les poussées, peut contribuer à une meilleure compréhension de l'évolution de la SP.

2.8 Utilisation des soins

La prise en charge clinique de la SP se fait non seulement par une approche pharmaceutique, mais également par des visites à un personnel de santé (neurologue, médecin généraliste, équipe multidisciplinaire). L'utilisation des services de santé a une grande portée du point de vue de santé publique, car elle permet d'informer quant aux ressources nécessaires aux individus.

2.8.1 Système de santé québécois

Le système de santé au Québec est organisé en trois grandes parties. Premier point de contact avec le système de soins, les services de soins de santé primaires ont pour but d'une part de fournir les services de santé de première ligne et d'autre part de regrouper tous les services fournis aux patients dans le but de rendre plus accessible leur parcours en cas de soins spécialisés. Les services secondaires, encore appelés la deuxième ligne, réfèrent aux hôpitaux, établissements de soins de longue durée qui donnent des soins spécialisés. Enfin, la troisième ligne constitue les services supplémentaires et représente les services de santé généralement non pris en compte par l'assurance maladie.

Le système de santé québécois a fait l'objet de plusieurs réformes au cours des dernières décennies. Le 1er avril 1995, il a connu un virage ambulatoire qui est défini par le ministère de la Santé et des Services sociaux comme un « ensemble de mesures adoptées depuis avril 1995 pour éviter l'hospitalisation ou en réduire la durée ». Plus précisément, ce virage se traduit par une baisse du nombre de lits de courte durée et de la durée des hospitalisations en soins de courte durée. De plus, les montants ainsi économisés devaient être investis dans les services ambulatoires, près du milieu de vie des personnes. Ce processus de désinstitutionnalisation a entraîné une diminution considérable du nombre d'établissements publics et de la durée d'hospitalisation dans les établissements de soins de courte durée⁸¹.

Dans le cas de cette thèse, l'utilisation des soins sera décrite au cours du temps, il est donc important de tenir compte du virage ambulatoire, car les différences observées avant 1995 et après

1995 peuvent être le résultat aussi bien des changements survenus dans le système de santé qu'à des changements comportementaux. D'autres réformes ont eu lieu récemment, mais elles ne sont pas présentées ici, car, elles ne sont pas pertinentes pour la période calendrier couverte par ce projet.

2.8.2 Approches pour définir l'utilisation des soins

L'utilisation des soins peut être décrite de différentes façons. Vers la fin du 20^e siècle, cinq approches ont été mises en évidence pour étudier l'utilisation des soins, soit les approches socioculturelle, sociodémographique, socio-psychologique, organisationnelle et celle des systèmes sociaux⁸². Dans l'approche socioculturelle, l'utilisation des soins fait partie de l'environnement culturel et est reliée aux institutions sociales qui régissent dans la société. L'approche sociodémographique considère que l'utilisation des soins est influencée par les variations relatives au comportement de l'individu et par conséquent est donc en lien avec l'âge, le sexe, l'éducation, l'origine ethnique, le statut socioéconomique et le revenu. L'approche socio-psychologique met en évidence trois facteurs pouvant influencer le choix de la personne à utiliser des soins de santé : i) sa connaissance, ses croyances et son attitude vis-à-vis de ses symptômes, ii) son attitude et ses attentes envers les professionnels de la santé et les services de santé, iii) sa perception de la maladie et de la nécessité de recevoir des soins. L'approche organisationnelle tend à comparer les systèmes de soins entre différents pays. Avec l'approche de systèmes sociaux, les médecins et les établissements sont inter reliés et interagissent avec la population qu'ils desservent.

2.8.3 Évolution de l'utilisation des soins

L'utilisation des soins de santé a beaucoup évolué ces dernières années et plusieurs études ont rapporté que les personnes avec la SP ont tendance à utiliser plus de services que la population générale⁸³⁻⁸⁶. En 2008 au Manitoba, les personnes ayant la SP ont effectué en moyenne 12,9 visites par année chez un omnipraticien versus 8,4 chez les personnes n'ayant pas la SP⁸⁵. Le nombre élevé de visites chez les personnes avec la SP est également constaté même avant le diagnostic de SP⁸⁵. D'autres études effectuées aux États-Unis et au Canada ont montré que l'utilisation de soins diffère selon la forme de SP^{87, 88}. Une étude menée à partir du registre du comité de recherche nord-américain sur la SP a conclu que les personnes avec la SP progressive primaire et la SP progressive secondaire ont effectué un plus grand nombre de visites chez un médecin ou aux

urgences que les personnes avec la SP cyclique⁸⁷. Par contre, les personnes qui avaient la SP progressive primaire ont moins déclaré avoir visité un neurologue, reflétant possiblement le manque de médicaments disponibles pour ce groupe de personnes. L'utilisation des soins élevée chez un médecin ou aux urgences peut s'expliquer par une aggravation de la maladie chez les personnes avec la SP progressive primaire et secondaire.

L'évolution est similaire au sein de la population pédiatrique. Les enfants avec la SP ont plus de chances d'être hospitalisés (RC=15,2; IC95%=12,0-19,1) et ont effectué plus de visites chez un omnipraticien (RC =40,1; IC95%= 27,1-59,5) que la population de référence⁸⁶. Il a été également constaté que les personnes avec la SP (enfants et adultes inclus) utilisent plus de services de santé durant l'année de diagnostic de SP^{85, 86}. En effet, le taux de visites standardisé sur l'âge effectué par les personnes avec la SP chez un omnipraticien était de 19 pour 100 personnes-année (IC95%=18-19,9) durant l'année de diagnostic de SP comparativement à 12,5 pour 100 personnes-année, un an après le diagnostic. Cette augmentation est également constatée cinq ans avant le diagnostic de SP, suggérant l'existence d'une période de prodrome pour la SP⁸⁵. Est considéré comme prodrome, un ensemble de symptômes ou de signes précoces indiquant le début d'une maladie⁸⁹.

Néanmoins, le taux d'hospitalisations liées à la SP a beaucoup diminué en Colombie-Britannique de 1984 à 2011^{4, 90}; cette baisse étant associée principalement aux changements survenus dans les prestations de soins de santé, en faveur de cliniques ambulatoires plutôt que d'hospitalisations. En revanche, la durée moyenne d'hospitalisation en Colombie-Britannique a augmenté entre 1986 et 2008 passant de 10,2 jours à 13,2 jours chez les personnes dont la raison principale d'hospitalisation est la SP. Malgré l'intérêt croissant pour l'utilisation des services de santé chez les personnes avec la SP, il n'existe à date aucune étude à ce propos au Québec. Les changements au niveau de la prise en charge ainsi que les particularités de chaque province peuvent influencer l'utilisation des soins par les personnes avec la SP.

2.8.4 Facteurs associés à l'utilisation des soins pour la SP

D'un point de vue clinique, l'âge au diagnostic semble être associé à la progression de la SP. Certaines études suggèrent une évolution plus rapide de la maladie chez les personnes ayant la SP à un âge précoce (moins de 16 ans) alors que pour d'autres, le diagnostic à un jeune âge est associé à moins d'incapacités et à un meilleur pronostic de la maladie⁹¹⁻⁹⁶. Les explications qui soutiennent

la théorie d'une évolution plus rapide de la maladie chez les personnes ayant eu la SP à un âge précoce sont essentiellement d'ordre biologique. En effet, le système nerveux central est plus vulnérable chez ces personnes et le système immunitaire n'est pas encore mature⁹⁷. En ce sens, l'apparition de la maladie peut affecter de manière négative la maturation des voies de la substance blanche; ce qui peut amener à la mort cellulaire des neurones impliqués dans la cognition. Parallèlement, le raisonnement derrière un meilleur pronostic de la maladie pour un diagnostic à un jeune âge est basé sur des conclusions épidémiologiques. Plusieurs études ont montré qu'un jeune âge au diagnostic prédit une progression moins rapide de la SP^{92, 94} ou encore que lorsque l'âge de diagnostic de la SP était plus élevé, la progression de la maladie était plus rapide^{73, 95}. Bien que les données probantes ne soient pas encore bien établies, il s'avère pertinent de faire le parallèle de la progression de la maladie avec l'utilisation des soins dans le but de mieux évaluer le fardeau de la maladie pour le système de santé.

Selon le modèle comportemental d'utilisation des services de santé, l'utilisation des soins peut être influencée tant par les facteurs individuels tels que l'âge, le statut socioéconomique, le genre, que les facteurs contextuels tels que l'accès aux services de santé. Néanmoins, peu d'études ont évalué l'effet des facteurs individuels sur l'utilisation des services de santé pour la SP. Une étude menée en Hollande a montré que le genre était associé aux visites chez un omnipraticien et chez un neurologue pour la SP⁹⁸. De même, une association entre l'âge et le taux d'hospitalisation a été constatée. En effet, les personnes âgées de plus de 60 ans ont moins de chances d'être hospitalisées lorsque la raison primaire d'hospitalisation est la SP comparativement aux personnes de moins de 40 ans⁸⁵. Cependant, en considérant toutes les causes d'hospitalisation, les personnes plus âgées ont une cote plus élevée d'être hospitalisées^{85, 90} que celles plus jeunes.

Selon Evans et al., le taux d'hospitalisation ainsi que la durée d'hospitalisation sont plus élevés chez les personnes qui ont eu le diagnostic de SP à un jeune âge comparativement à celles qui l'ont eu plus tard⁹⁰. Ces résultats semblent soutenir l'hypothèse d'une progression plus rapide de la maladie chez les personnes ayant eu le diagnostic de la SP à un âge précoce. Cette étude présuppose que l'association observée entre l'âge au diagnostic de la SP et le taux d'hospitalisation est la même au cours du temps. Cependant, il se pourrait que les personnes ayant eu le diagnostic de SP à un plus jeune âge aient un taux d'hospitalisation plus élevé seulement durant les premières années suivant le diagnostic. En ce sens, étudier l'association entre l'âge au diagnostic et les hospitalisations en tenant compte du temps depuis le diagnostic de SP s'avère nécessaire afin de

mieux comprendre le sujet. De plus, l'association peut différer selon les variables d'utilisation de soins considérées, d'où l'importance de tenir compte des visites à divers professionnels de santé.

En somme, le fardeau lié à la SP est très lourd que ce soit en termes d'incapacités ou d'utilisation des soins. Cette thèse vise à générer des données probantes d'une part, concernant l'efficacité clinique des médicaments en situation réelle sur la progression de la SP au Québec et d'autre part sur l'utilisation des soins. Ceci peut aider à renforcer les conclusions des essais cliniques qui concernent souvent un groupe peu hétérogène d'individus, mais également à optimiser les soins fournis par les cliniciens aux patients. De plus, ce travail fera un apport méthodologique dans le sens qu'il donnera des directives concernant l'utilisation judicieuse de la méthode de trajectoires basée sur les groupes.

2.9 Objectifs et hypothèses

Cette thèse vise à étudier quatre aspects importants liés à la SP, soit l'effet des médicaments immunomodulateurs, l'utilisation des soins, l'évolution de la maladie et des doses de médicament. Les travaux faisant partie de cette thèse se déclinent selon 4 objectifs spécifiques et chaque objectif a conduit à la rédaction d'un article:

Objectif 1 : Estimer l'effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP à partir de données cliniques ;

Hypothèse 1: Nous posons l'hypothèse que la progression vers les incapacités, la transition vers la SP progressive-secondaire et le taux de poussées seront réduits chez les patients traités par ces médicaments comparativement aux patients non traités.

Objectif 2 : Décrire, au niveau populationnel, l'évolution de l'utilisation des soins associés à la SP dans une cohorte de naissance québécoise et estimer l'effet de l'âge au diagnostic sur l'utilisation des soins associés à la SP ;

Hypothèse 2: Nous faisons l'hypothèse que l'utilisation des soins associés à la SP sera plus élevée chez les personnes ayant eu le diagnostic de SP à un âge plus jeune comparativement à celles l'ayant eu plus tard, et ce particulièrement lors des années suivant le diagnostic.

Objectif 3 : Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires.

Hypothèse 3: Nous faisons les hypothèses suivantes

- a) *Lorsqu'il existe des groupes dans la population, la méthode de trajectoire basée sur les groupes sera en mesure de détecter ces groupes;*
- b) *Dans certaines situations, la méthode de trajectoire basée sur les groupes détectera des classes de trajectoires alors qu'il n'en existe pas;*
- c) *Certaines formes de trajectoires rencontrées très souvent dans la littérature (par exemple rainbow effect) émergeront comme étant des artefacts.*

Objectif 4 : Proposer une nouvelle approche pour visualiser les trajectoires de dose de médicaments.

Hypothèse 4 : Cette nouvelle approche comblera une lacune des méthodes actuelles en permettant de visualiser seulement des valeurs possibles plutôt que des valeurs moyennes ne correspondant pas à la réalité

Chapitre 3 Sources de données et devis d'étude

Les articles présentés aux chapitres 5 à 8 ont été réalisés à partir de trois sources de données : 1) base de données MSBase, constituée de patients ayant un diagnostic de SP traités à la clinique de SP du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal ; 2) cohorte de naissance québécoise sur l'immunité et la santé (CNQIS) établie à partir de données administratives provinciales ; 3) données générées à partir des scénarios tirés de la littérature. Ce chapitre présente un résumé du devis des études réalisées pour chacun des objectifs spécifiques, ainsi que les variables disponibles dans chaque source de données.

3.1 Objectif 1 – Effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP à partir de données cliniques La base de données clinique est sous la supervision de Dr Pierre Duquette, directeur de la clinique de SP du CHUM. Cette base de données est gérée à l'aide d'un logiciel (iMed) et d'une structure définies par un consortium international. Celui-ci visait à uniformiser l'information recueillie et à favoriser les collaborations internationales en implantant un registre international de SP, le registre MSBase⁹⁹. Les données pertinentes au suivi clinique ont été colligées à l'aide d'un formulaire utilisé par les cliniciens, puis saisies dans l'interface iMed. La base de données clinique a déjà été utilisée pour la recherche^{5, 100}.

3.1.1 Source des données

Les caractéristiques sociodémographiques, l'histoire reproductive chez les femmes (nombre de grossesses, utilisation de thérapie hormonale), les autres médications ont été documentées à chaque visite médicale. Les dates associées au suivi clinique (début du suivi, début des symptômes, date au premier diagnostic), les données cliniques (évolution de la maladie et les dates de transition), celles portant sur l'historique des traitements ainsi que d'autres événements de santé (p. ex., dépression) ont été enregistrés (voir formulaire de suivi clinique et détail des variables disponibles et des moments de collecte en Annexe 1).

3.1.2 Devis d'étude

Il s'agit d'une cohorte de personnes avec la SP constituée à partir des informations colligées lors de leur suivi clinique entre septembre 1975 et décembre 2016. Les patients avec un diagnostic confirmé de SP cyclique ont été considérés. Les informations sont consignées lors des visites

cliniques régulières. Elles ne suivent pas un horaire de visite préétabli, autre que le suivi établi par les cliniciens dans le contexte de soins. De ce fait, cette cohorte est dynamique en ce sens que les personnes peuvent entrer et sortir de la population d'étude selon leur fréquentation de la clinique de SP.

3.1.3 Traitement du suivi

Vu que les visites ne suivent pas un horaire préétabli, les données ont été regroupées sous forme d'intervalles de 3 mois. De ce fait, la date du diagnostic de la SP cyclique a été utilisée comme la date de début du suivi, ce qui correspond au début de l'intervalle. Pour les patients n'ayant pas été diagnostiqués dans la clinique, la date de la première visite a été utilisée comme date de début du suivi. La date de fin du suivi correspond à la dernière date de visite à la clinique à laquelle une période de 3 mois a été ajoutée. Pour les variables qui ne varient pas dans le temps, la valeur à la première visite a été répétée pour chaque intervalle tandis que pour les variables qui sont dépendantes du temps, les valeurs ont été actualisées pour chaque intervalle. La figure suivante illustre le traitement du suivi pour un individu :

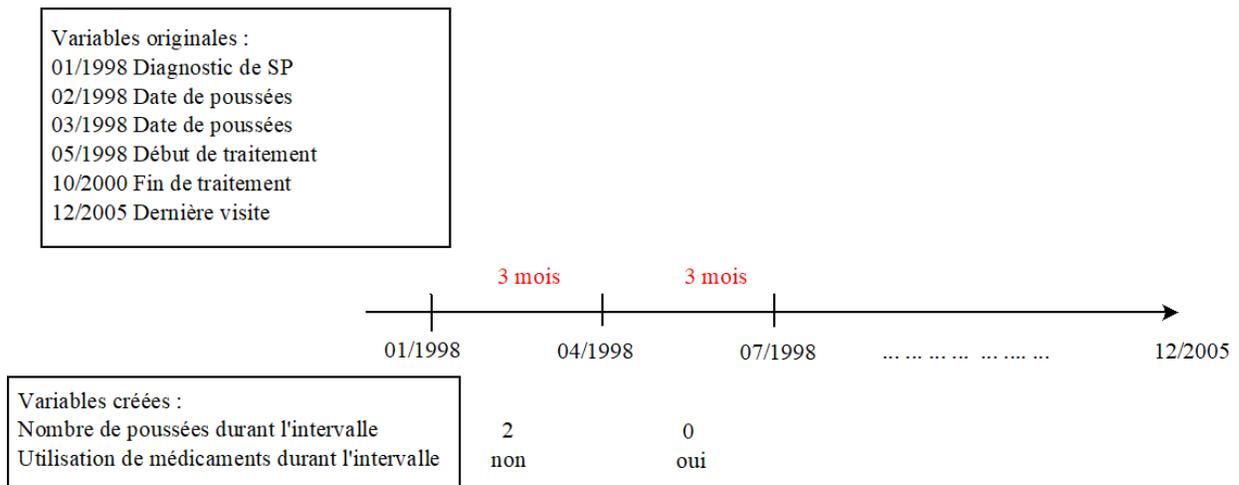


Figure 2: Exemple de création des variables pour un individu, données fictives

3.1.4 Variables d'intérêt

Expositions

L'utilisation d'interféron bêta et d'acétate de glatiramère a été considérée comme une seule variable, car ces deux médicaments font partie de la même classe thérapeutique et ils ont un niveau d'efficacité similaire⁵⁵. L'exposition principale est définie par un indicateur binaire qui indique si la personne a utilisé au moins un médicament d'intérêt (interféron bêta / acétate de glatiramère)

dans un intervalle de 3 mois versus si elle n'utilise aucun médicament durant cet intervalle. Comme recommandé dans la littérature^{101, 102}, la durée cumulée de traitement, en années, a été considérée comme exposition secondaire afin de pouvoir capturer l'effet à long terme du traitement. Cette variable a été codée de la façon suivante : 1) 0 an ; 2) au moins 2 ans ; 3) 2-5 ans ; 4) plus de 5 ans. Les dates et durées de début de prescription ont été utilisées pour mesurer l'exposition à l'interféron bêta / acétate de glatiramère sous l'hypothèse d'une parfaite adhérence au traitement. Toutefois, nous ne savons pas si les personnes ont effectivement pris leur traitement ou non. Par ailleurs, bien que les médicaments soient généralement prescrits sur une période à long terme, les patients peuvent interrompre et recommencer le traitement. L'utilisation d'interféron bêta/acétate de glatiramère a donc été actualisée à chaque intervalle de 3 mois ce qui signifie que si un patient arrête le traitement durant une période donnée, il est considéré comme non traité durant cette période. Une fois qu'il recommence avec le traitement, il est considéré comme traité.

Comme mentionné précédemment, les doses varient d'un médicament à un autre et également à l'intérieur d'un médicament. Cette variable n'a pas été incluse dans l'analyse pour le premier article, néanmoins il a été l'objet d'un article en entier. En effet, dans l'article 4, les trajectoires de dose de médicaments ont été décrites afin d'étudier l'évolution des doses au cours du temps et une représentation graphique a été proposée afin de bien visualiser les patrons longitudinaux de dose.

Issues

Dans le but d'étudier différentes dimensions de la SP, trois issues ont été considérées : la progression vers les incapacités, la transition vers la SPMS et le taux de poussées. Les deux premières issues permettent d'évaluer la progression de la maladie alors que la dernière permet d'évaluer son activité. Pour la création de la variable de progression des incapacités, nous avons identifié la première visite où le patient a progressé vers un score d'EDSS plus grand ou égal à 6 et plus petit que 10 et ensuite la variable a été catégorisée en binaire : 1) si le patient a eu une progression et 0) sinon. La transition vers la SPMS a été identifiée à partir de la date de diagnostic de la SPMS telle que consignée dans MSBase. À la clinique de SP du CHUM, ce diagnostic est atteint lorsque chez un patient ayant un score d'EDSS d'au moins 4, il y a au moins une augmentation d'une unité de ce score sur une période d'au moins 6 mois sans poussée. Le nombre de poussées durant un intervalle de 3 mois a été calculé en faisant la somme de toutes les poussées comptabilisées durant cette période, tel qu'illustré à la Figure 2.

Variables de confusion et prédicteurs

Les variables de confusion dans l'association entre l'utilisation des médicaments d'intérêt et chacune des issues ont été choisies en fonction de la littérature. Le choix des variables de confusion et les graphes acycliques dirigés se rapportant à chacune des issues sont présentés dans le chapitre 5. À partir de la date de grossesse, un indicateur a été créé afin de définir si la femme est enceinte ou non et a été actualisé à chaque intervalle de 3 mois. L'âge et le temps depuis le diagnostic ont été créés à partir de la date de diagnostic de SP et correspondent respectivement à l'âge qu'avait la personne au moment du diagnostic de SP et à la différence, en années, entre la dernière visite et la date de diagnostic de SP. Une variable indiquant le résultat du test du liquide céphalorachidien a été considérée et est ainsi définie : i) pas de test ; ii) test normal ; iii) test anormal. Le sexe (masculin ou féminin) a été également considéré.

3.2 Objectif 2 – Utilisation des soins associés à la SP et effet de l'âge au diagnostic

3.2.1 Devis d'étude

La Cohorte de naissance québécoise sur l'immunité et la santé (CNQIS) est une étude populationnelle et prospective d'individus nés au Québec entre 1970 et 1974 visant originalement à étudier un lien potentiel entre l'immunomodulation en jeune âge, tel que résultant du vaccin au bacille Calmette-Guérin (BCG) et le développement de maladies inflammatoires ou auto-immunes. Le suivi a été réalisé jusqu'en 2014 à partir des bases de données administratives de santé. Les critères d'inclusion se résument ainsi : i) être né dans la province de Québec entre le 1er janvier 1970 et le 31 décembre 1974 tel que documenté dans le registre des naissances, et, ii) être né après au moins 32 semaines de grossesse.

La base de données a été constituée par jumelage probabiliste du registre des naissances et du fichier d'inscription des personnes assurées à la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ), pour les personnes qui répondaient aux critères d'inclusion (Figure 3). Le jumelage probabiliste a été choisi, car il n'existait pas d'identifiant unique permettant de combiner les bases de données. Cette méthode est basée sur la probabilité que deux enregistrements de deux fichiers différents correspondent à un même individu¹⁰³. Cette méthode ne fait pas donc pas référence à un échantillonnage, mais plutôt à un jumelage entre plusieurs bases de données effectué de façon probabiliste et non déterministe comme il serait possible de le faire avec un identifiant unique. Le

jumelage probabiliste a été réalisé par les analystes de l’Institut de la statistique du Québec en considérant les identifiants tels que le nom et le prénom, la date de naissance, le sexe et le prénom du père¹⁰⁴. Au final, la CNQIS comporte 400,611 personnes. Une description détaillée de la méthodologie et des données disponibles a été publiée sur une première phase de cette cohorte (les personnes nées en 1974 seulement)¹⁰⁵ et également sur la cohorte entière¹⁰⁶. Après jumelage, la cohorte comprenait 400,611 personnes parmi les 443,045 éligibles, soit 90,4%. Les 42,434 personnes exclues l’ont été dû à l’échec du jumelage probabiliste ou à l’absence d’information dans les bases de données de la RAMQ.

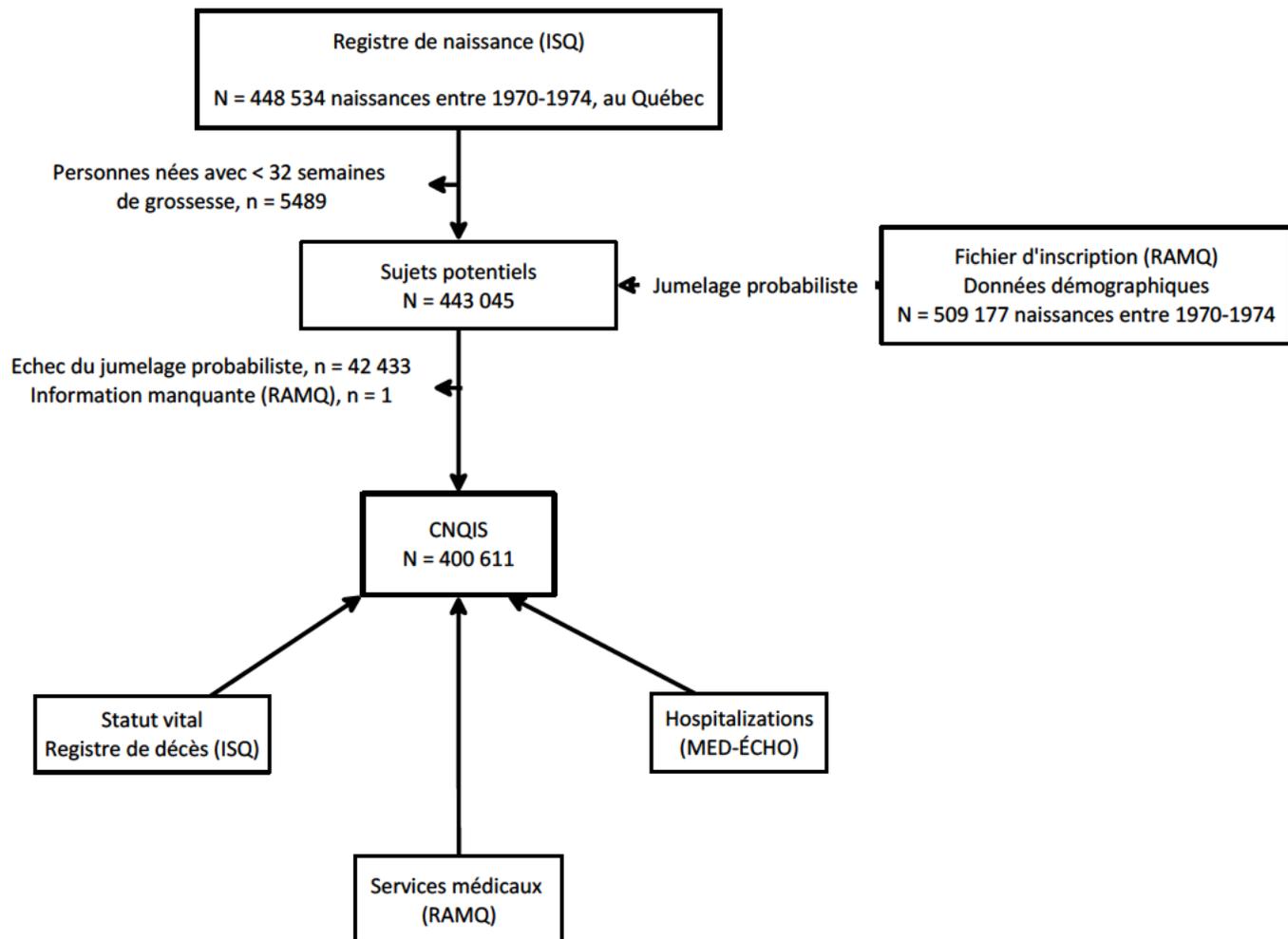


Figure 3: Établissement de la CNQIS, vue d’ensemble sur le processus de jumelage et bases de données utilisées pour le présent projet.

3.2.2 Source de données

Les données proviennent des bases de données administratives provinciales. Les données personnelles comme le sexe ont été extraites du registre des naissances. Le registre de décès contient un indicateur permettant d'identifier les personnes décédées au cours du suivi ainsi que la date et la cause de décès. Le fichier d'inscription des personnes assurées par le système de santé contient des informations sur le code postal de résidence pour chaque année de suivi. Les informations sur les soins de santé sont fournies par les bases de données de facturation des services médicaux et d'hospitalisation (fichier Med-Echo) administrées par la RAMQ. La base de données répertoriant les services médicaux est disponible à partir de 1983, alors que celle des hospitalisations débute en 1987.

Dans le cadre de cette thèse, les variables suivantes ont été considérées. Le registre des naissances a été utilisé afin d'extraire le sexe du sujet ainsi que sa date de naissance. À partir du registre de décès, la date de décès et les causes médicales ou accidentelles de décès, si applicable, ont été extraites.

À partir des codes postaux du fichier d'inscription des personnes assurées par le système de santé, l'indice de défavorisation¹⁰⁷ a été obtenu. Les indices de défavorisation matérielle et sociale ont été construits à partir des données de recensements (1991, 1996, 2001 et 2006) selon l'aire de dissémination qui comprend un ou plusieurs blocs de maison dans un même voisinage, pour une population de 400 à 700 personnes. Cette variable est divisée en quintiles selon la distribution dans la population québécoise, le premier représentant les personnes les plus favorisées et le dernier, celles les plus défavorisées. L'indicateur de défavorisation matérielle a été créé à partir de 3 indicateurs : la proportion de personnes âgées de 15 ans et plus sans certificat ni diplôme supérieur, la proportion de personnes âgées de 15 ans et plus qui travaillent, le revenu moyen des personnes âgées de 15 ans et plus. De même, trois indicateurs ont permis de déterminer l'indice de défavorisation sociale : la proportion de personnes de 15 ans et plus vivant seules dans leur domicile, la proportion de personnes de 15 ans et plus qui sont séparées, divorcées ou veuves et enfin la proportion des familles monoparentales. Pour les années où les indices de défavorisation n'étaient pas disponibles, les données précédant la période ont été considérées. Ainsi, les indices de défavorisation provenant du recensement 1996 ont été considérés pour les années 1996 à 2000 ; ceux du recensement 2001 pour les années 2001 à 2005 et ceux du recensement 2006 pour les années 2006 à 2014.

La raison du service médical ou d'hospitalisation ainsi que le diagnostic de SP ont été établis en utilisant les codes de classification internationale des maladies 9^{ème} version (CIM-9) et 10^{ème} version (CIM-10). Les informations sur les services de santé pour la SP telles que la spécialité du professionnel, la durée d'hospitalisation ont été obtenues à partir des prestations de services médicaux et des données d'hospitalisation (MED-ECHO). Quatre variables d'utilisation de soins liées à la SP ont été créées par la suite sur une période de 3 mois : le nombre de visites chez un neurologue, le nombre de visites chez un omnipraticien, le nombre de visites aux urgences et le nombre de jours d'hospitalisation.

3.2.3 Définition opérationnelle de la sclérose en plaques

Le diagnostic clinique des personnes avec la SP n'était pas disponible dans la base de données. En ce sens, l'algorithme de Marrie et al. qui a été utilisé dans plusieurs études^{4, 86, 108} a été appliqué afin d'identifier les personnes ayant la SP¹⁰⁸. Une personne est considérée comme ayant la SP si elle a bénéficié d'au moins trois services médicaux ou hospitalisations pour la SP (CIM-9 : 340, CIM-10 : G35) pendant la durée du suivi⁸⁶. Cette définition a été élaborée dans le cadre d'une étude réalisée au Manitoba dont le suivi était de 8 ans et la date de diagnostic de la maladie fait référence à la date du premier service médical ou d'hospitalisation avec un code de SP ou de maladies démyélinisantes. Sont incluses dans les maladies démyélinisantes : encéphalite, myélite et encéphalomyélite (CIM-9 : 323, CIM-10 : G36.9), la névrite optique (CIM-9 : 377.3, CIM-10 : H46) et les autres maladies démyélinisantes du système nerveux central (CIM-9 : 341, CIM-10 : G37-8). Elle a été validée dans la population pédiatrique ainsi que dans la population générale en considérant les dossiers médicaux comme référence d'un diagnostic de SP^{17, 108}. Elle a une sensibilité de 99,5% et une spécificité de 98,5% dans la population générale¹⁰⁹. Dans la population pédiatrique, la sensibilité est de 89,2% et la spécificité de 100%⁸⁶. En appliquant cette définition, 1659 personnes ont été identifiées avec la SP.

Afin d'assurer la comparabilité au niveau des analyses, le même nettoyage effectué par les auteurs¹⁰⁸ au niveau des données a été aussi réalisé dans la CNQIS. Plus précisément, les hospitalisations (incluant une nuitée) commençant dans un intervalle d'un jour après la sortie d'un autre hôpital avec un même code de diagnostic primaire ou secondaire ont été considérées comme une même hospitalisation dans le but d'éviter le double comptage des hospitalisations liées aux

transferts entre établissements de soins continus. Plusieurs réclamations de médecins pour des services de santé au cours d'une même journée avec le code associé à la SP ont été comptabilisées comme une seule visite. De plus, les réclamations pour les services de santé qui se sont produites en même temps que les hospitalisations n'ont pas été incluses. Par contre, les services médicaux survenant avant une hospitalisation ont été comptabilisés.

Comme mentionné dans la revue de littérature, le système de santé québécois a connu un virage ambulatoire en 1995. De ce fait, l'évolution des soins après cette période peut être le résultat aussi bien des facteurs structurels que des facteurs liés à l'utilisation des soins. Il s'avère donc important d'isoler l'effet des facteurs structurels, caractérisés dans le cadre de cette thèse par le virage ambulatoire afin de pouvoir décrire de façon réelle l'utilisation des soins. Par conséquent, seulement les personnes qui ont rencontré la définition de la SP après 1995 ont été incluses. Au total, 1426 personnes avec SP ont été retenues pour l'analyse.

3.2.4 Variables d'intérêt

Expositions

L'exposition principale est l'âge au diagnostic et correspond à l'âge qu'avait l'individu lors de la première utilisation des services de santé pour la SP ou pour les maladies démyélinisantes. Afin de comparer l'utilisation des soins chez les personnes qui ont eu le diagnostic à un jeune âge à celles qui l'ont eu plus tard, nous avons décidé de recoder l'âge en binaire. Néanmoins, nous étions confrontés à trois limites pour le choix du point de coupure. Premièrement, comme il s'agit d'une cohorte de naissance d'individus nés en 1970-1974 et que les informations sur les services médicaux n'étaient pas disponibles avant 1983, ce n'était pas possible d'identifier les cas pédiatriques. Deuxièmement, la cohorte de naissance avait une durée maximale de suivi, par conséquent ce n'était pas possible d'avoir des cas de SP après 45 ans. Troisièmement, nous ne pouvons pas non plus isoler les personnes ayant eu la définition de la SP durant l'adolescence, car nous avons inclus dans l'analyse seulement les personnes qui ont eu la définition de la SP après le virage ambulatoire réalisé en 1995. Jusqu'à récemment, l'âge moyen de début de la SP était entre 29 et 30 ans^{22, 110}. De ce fait, nous avons donc utilisé comme point de coupure 29 ans : 0) moins de 29 ans ; 1) 29 ans et plus. Le temps depuis le diagnostic de SP (en années) correspond à l'intervalle de temps entre la fin de l'année et la date de diagnostic de la SP.

Issues

Quatre variables d'utilisation des soins ont été étudiées : le taux de visites en lien à la SP chez un neurologue, le taux de visites en lien à la SP chez un omnipraticien, le taux de visites en lien à la SP aux urgences ainsi que le taux de jours d'hospitalisation, avec un diagnostic primaire ou secondaire pour la SP. Les taux ont été calculés sur un intervalle de 3 mois.

Covariables

Le sexe et les indices de défavorisation matérielle et sociale ont été considérés comme variables d'ajustement. Chacun des indices a été recodé en indicateur binaire : les trois premiers quintiles ont été considérés comme favorisés et les deux derniers quintiles comme défavorisés.

3.3 Objectif 3 – Évaluation de la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires

3.3.1 Simulation des données

Les données ont été générées à partir de 6 scénarios dont 3 d'entre eux ont pour objectif d'imiter des situations rencontrées dans la littérature. Des données pour 500 sujets avec 5 mesures répétées ont été générées pour une issue Y. Les groupes sont de taille identique pour tous les scénarios à l'exception d'un seul et les scénarios varient en termes de formes et de nombre de trajectoires.

Les données ont été simulées à partir du modèle linéaire mixte :

$$Y_{it} = [\beta_0^j + \beta_1^j X_i + \beta_2^j X_i^2 + \beta_3^j X_i^3] + [S_{0i}^j + S_{1i}^j X_i + \varepsilon_{it}]$$

$$\varepsilon_{it} \sim N(0, \sigma^2), X \sim U(0,1)$$

$$S_{0i} \sim N(0, \sigma_{0i}^2), \quad S_{1i} \sim N(0, \sigma_{1i}^2),$$

Les variations individuelles autour de l'origine et la pente sont représentées respectivement par S_{0i} et S_{1i} .

3.4 Objectif 4 – Proposer une nouvelle approche pour visualiser les trajectoires de dose de médicaments.

Cet objectif a été réalisé en utilisant la base de données utilisée pour l'objectif 1. Les patients avec un diagnostic confirmé de SP cyclique et qui ont été traités au moins une fois avec le médicament REBIF, un médicament de type interféron bêta, durant le suivi ont été considérés. La date de diagnostic de SP cyclique a été considérée comme la date de début de suivi et la date de la dernière visite correspond à la fin du suivi.

3.4.1 Variables d'intérêt

L'utilisation de la méthode de trajectoires requiert un intervalle de temps fixe. De ce fait, comme pour l'objectif 1 les données ont été transformées sous forme d'intervalle de 3 mois et une durée de 10 ans a été considérée.

Issue

La quantité de doses de Rebif utilisée a été considérée pour illustrer l'approche graphique. En utilisant la date d'initiation et/ou d'interruption de médicaments, la variable dose de Rebif a été définie de la manière suivante: i) 0 si le patient n'a pas reçu de traitement, ii) s'il a utilisé une dose de 22 μg et iii) s'il a utilisé une dose de 44 μg .

Covariables

Les covariables considérées sont de nature sociodémographique et clinique. Les variables sociodémographiques incluent le sexe, le statut matrimonial (en couple, autre), l'origine ethnique (caucasienne, autre), le niveau d'éducation (universitaire, autre), décès (oui ou non). Les variables cliniques comprennent l'âge de diagnostic de SP (variable continue), la proportion de personnes ayant interrompu leur traitement, les raisons de discontinuation (manque d'efficacité, grossesse, le choix du patient, arrêt programmé).

Chapitre 4 Modélisation

Trois types de modélisation ont été utilisés pour les analyses des articles de la thèse : les modèles structurels marginaux, les modèles généralisés additifs et les modèles de trajectoire basée sur les groupes. Dans le souci de faciliter la compréhension de mes travaux, la définition des modèles ainsi que les hypothèses sous-jacentes sont présentées dans ce chapitre. En plus de ces aspects, la section 4.3 présente également la justification scientifique des objectifs 3 et 4 portant sur les modèles de trajectoire basée sur les groupes.

4.1 Modèles structurels marginaux (Objectif 1 - Effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP à partir de données cliniques)

Les modèles structurels marginaux (MSM) permettent d'estimer l'effet causal d'une exposition dépendante du temps en fonction des variables de confusion qui varient dans le temps et qui sont influencées par l'exposition antérieure¹¹¹. Par exemple, la variable d'exposition (utilisation de médicaments) a un effet sur l'issue (progression vers les incapacités), variable qui est associée au facteur de confusion (nombre de poussées). De même, le score EDSS va affecter le traitement, variable qui jouera un rôle dans le nombre de poussées subséquentes.

4.1.1 Définition de l'effet causal^{111, 112}

Soit A une variable d'exposition binaire représentant le traitement (1=traité, 0=non traité) et Y une variable d'issue binaire représentant le décès (1=décédé, 0=vivant). On représente $Y^{a=1}$ comme l'issue qui serait observée si le traitement était égal à 1 et $Y^{a=0}$ comme l'issue observée si le traitement était égal à 0. Ces variables sont appelées contrefactuelles car les deux issues ne peuvent pas être observées simultanément pour un même sujet. Par exemple, si un sujet est traité, $Y^{a=0}$ n'est pas observé et Y est égal à $Y^{a=1}$.

L'effet causal individuel, mesuré sur une échelle de différence, est défini comme $Y^{a=1} - Y^{a=0}$, tandis que l'effet causal, mesuré sur une échelle de rapport de risque, est défini comme $\frac{Pr(Y^{a=1})=1}{Pr(Y^{a=0})=1}$.

Pour une issue continue, l'effet causal dans la population, encore appelé effet moyen de traitement (en anglais *Average Treatment Effect*, ATE), représente la moyenne des différences des effets individuels, sous l'échelle des différences : $ATE = E(Y^{a=1} - Y^{a=0})$. Il est également possible

de calculer l'effet moyen seulement chez les sujets traités. Dans ce cas, on parle d'effet causal moyen chez les traités (*Average Treatment effect on the Treated*, ATT) est ainsi défini : $ATT = E(Y^{a=1} - Y^{a=0} | A=1)$. Pour une issue binaire, l'effet causal dans la population, est appelé le rapport de risque marginal : $RR = \frac{E(Y^{a=1})}{E(Y^{a=0})}$ ou le rapport de cotes marginal : $RC = \frac{E(Y^{a=1})/(1-E(Y^{a=1}))}{E(Y^{a=0})/(1-E(Y^{a=0}))}$

4.1.2 Définition des Modèles Structurels Marginaux

Les MSM sont appelés des modèles structurels parce qu'ils modélisent des variables contrefactuelles, et marginaux car ils modélisent la distribution marginale des variables contrefactuelles $Y^{a=1}$ et $Y^{a=0}$. Il existe plusieurs façons d'estimer les MSM ; dans le cadre de cette thèse, l'estimation par pondération inverse de traitement a été utilisée.

Score de propension

Le score de propension a été introduit par Rosebaum et Rubin en 1983¹¹³ et est défini comme étant la probabilité d'être traité conditionnellement aux variables mesurées.

$$\pi_L = \Pr[A = 1 | L]$$

A étant le traitement

L, les facteurs associés au traitement et à l'issue.

Le score de propension a comme finalité d'établir un équilibre entre les deux groupes de traitement ; d'où son nom de score d'équilibrage. Il peut prendre des valeurs entre 0 et 1. Une valeur proche de 0 indique que les sujets ont une faible probabilité de recevoir le traitement et une valeur proche de 1 implique qu'ils ont une grande probabilité de recevoir le traitement.

Pondération inverse de traitement (*Inverse probability of treatment weighted, IPTW*)

Une fois le score de propension créé, on peut procéder à la pondération par l'inverse du score. Cette dernière représente l'inverse de la probabilité d'avoir reçu le traitement, conditionnellement aux valeurs des covariables. Le but de la pondération inverse est de créer une pseudo-population comportant une assignation aléatoire du traitement et dont les facteurs de confusion sont équilibrés entre les deux groupes comparés.

Si l'individu est traité, le poids est ainsi défini : $\frac{1}{\pi_i} = \frac{1}{P(A=1 | L_i)}$

Si l'individu est non traité, le poids se définit de la façon suivante : $\frac{1}{(1-\pi_i)} = \frac{1}{P(A=0 | L_i)}$

De manière générale, le poids inverse se présente sous la forme ci-après :

$$w_i(t) = \prod_{j=1}^{m(t)} \frac{1}{P[A(j) = a_i(j) | \bar{A}(j-1) = \bar{a}_i(j-1), \bar{L}(j) = \bar{l}_i(j), V = v_i]}$$

$w_i(t)$ représente les poids non stabilisés pour le sujet i

$m(t)$ est le nombre total de visites

$\bar{A}(j)$ représente l'historique du traitement à la $j^{\text{ème}}$ visite

$\bar{L}(j)$ représente l'historique des variables de confusion à la $j^{\text{ème}}$ visite

V est le vecteur contenant les variables au début de l'étude

Dans le but de réduire la variabilité des poids, ils ont été stabilisés en ajoutant au numérateur des poids l'historique de traitement ainsi que les variables au début de l'étude. L'équation suivante représente les poids stabilisés :

$$w_i^{(s)}(t) = \prod_{j=1}^{m(t)} \frac{P[A(j) = a_i(j) | \bar{A}(j-1) = \bar{a}_i(j-1), V = v_i]}{P[A(j) = a_i(j) | \bar{A}(j-1) = \bar{a}_i(j-1), \bar{L}(j) = \bar{l}_i(j), V = v_i]}$$

$w_i^{(s)}$ représente les poids stabilisés pour le sujet i

$m(t)$ est le nombre total de visites

$\bar{A}(j)$ représente l'historique du traitement à la $j^{\text{ème}}$ visite

$\bar{L}(j)$ représente l'historique des variables de confusion à la $j^{\text{ème}}$ visite

V est le vecteur contenant les variables au début de l'étude

4.1.3 Présuppositions causales¹¹²

Les MSM reposent sur trois hypothèses fondamentales : l'interchangeabilité conditionnelle, la positivité et la cohérence.

Interchangeabilité conditionnelle

L'interchangeabilité conditionnelle implique que tous les facteurs de confusion pertinents sont mesurés et qu'il n'existe pas de confusion résiduelle. De façon générale, on parle d'interchangeabilité lorsqu'il y a une indépendance entre l'issue contrefactuelle et le traitement reçu.

Interchangeabilité : $Y^a \perp\!\!\!\perp A$, pour toutes les valeurs de a .

Y^a représente l'issue contrefactuelle

A représente le traitement

Les essais randomisés, de par leur devis, c'est-à-dire le fait que les facteurs de confusion soient également distribués selon les personnes traitées et non traitées, respectent l'hypothèse d'interchangeabilité. Par contre, dans les études observationnelles, le traitement n'est pas assigné de façon aléatoire et l'utilisation d'un traitement est souvent liée à des variables associées à l'issue. Par conséquent, l'interchangeabilité conditionnelle implique que les variables de confusion, ces variables liées au fait d'être traité et également liées à l'issue, sont distribuées de manière équivalente chez les personnes traitées et celles non traitées.

Interchangeabilité conditionnelle : $Y^a \perp\!\!\!\perp A \mid L$

Y^a représente l'issue contrefactuelle

A représente le traitement

L représente les variables de confusion.

Positivité

La positivité signifie que toutes les personnes ont une probabilité non nulle d'être assignées à chaque groupe de traitement ; il s'agit de la positivité théorique encore appelée positivité structurelle. Dans une étude observationnelle, la positivité est définie conditionnellement aux variables de confusion.

$\Pr[A=a \mid L=l] > 0$, pour tous les niveaux de a

A représente le traitement

L représente les variables de confusion

Il convient de souligner que la positivité est nécessaire seulement pour les facteurs de confusion d'intérêt. Il existe aussi la positivité pratique, non structurelle ou aléatoire qui consiste à la présence des valeurs nulles dans des cellules après stratification sur plusieurs variables de confusion.

Cohérence (consistency)

La première partie de l'hypothèse de cohérence fait référence à une définition précise de l'exposition et de l'issue contrefactuelle. Un exemple inspiré du livre d'Hernan et de Robins¹¹², a été donné pour une exposition et une issue binaires afin de faciliter la compréhension. Néanmoins, la même logique s'applique dans le cas d'une exposition et une issue continues. Soit une étude par

laquelle on désire estimer l'effet causal de l'obésité (Indice de masse corporelle ≥ 30) à l'âge de 40 ans sur le risque de maladies cardiovasculaires à l'âge de 50 ans. L'ATE, sous l'échelle des risques, est donc le rapport entre le risque si toutes les personnes étaient devenues obèses et celui où toutes les personnes étaient devenues non obèses. Néanmoins, l'expression « le risque si toutes les personnes étaient devenues obèses » n'est pas claire, car un individu peut être obèse à l'âge de 40 ans après avoir été obèse toute sa vie ou seulement depuis une période d'un an. Le fait d'être obèse ($A=1$) peut être défini par exemple par la durée, l'intensité de l'obésité. De ce fait, il existe différentes versions représentant $A=1$ et chacune d'entre elles peut avoir un effet différent sur l'issue. Dans le cas de cet exemple, l'exposition n'est pas bien définie et l'une des principales difficultés liées à la définition de l'obésité réside dans le fait que ce n'est pas une intervention. Il convient de souligner qu'il n'est pas nécessaire d'avoir une précision absolue dans la définition de l'exposition afin que l'effet causal soit bien estimé ; il importe seulement d'avoir une intervention suffisamment bien définie, quoiqu'il n'existe jusqu'à date, aucun outil permettant de vérifier cela.

La deuxième partie de l'hypothèse de cohérence implique que l'issue potentielle d'un individu considérant son historique d'exposition correspond à l'issue observée. Cette hypothèse implique que l'exposition doit avoir une précision suffisante pour que toute variation dans la spécification d'exposition n'entraîne pas de modification dans l'issue. L'illustration suivante est inspirée d'un exemple d'Hernan et de Robins¹¹². Soit une étude qui a pour objectif de réduire l'obésité chez un groupe de jeunes âgés entre 18-25 ans. L'intervention est définie comme étant l'utilisation d'une diète particulière qui garantit que le poids des participants ne sera pas plus élevé que celui observé au début de l'étude. L'intervention est planifiée sur une période de 6 mois et aucune instruction ni de restriction n'a été donnée concernant l'activité physique ou la quantité de nourriture que les participants mangent pendant les périodes sans restriction calorique. Il est donc possible qu'un individu n'étant pas dans l'intervention voie son poids diminuer parce qu'il fait de l'activité physique. Ainsi, le résultat observé Y n'est pas nécessairement égal au résultat contrefactuel $Y^a = 1$ qu'il aurait expérimenté s'il avait reçu l'intervention. De façon mathématique, la notation suivante est généralement utilisée pour faire référence à la consistance :

$$\forall A = a, Y^a = Y$$

A représente le traitement

Y^a représente l'issue contrefactuelle (issue potentielle)

Y représente l'issue observée

4.1.4 Estimation des poids

L'estimation du score de propension se fait à l'aide des méthodes paramétriques et plus généralement par la régression logistique. Cette dernière est l'une des méthodes de régression standard utilisée pour la modélisation d'une issue binaire. Le modèle logistique se présente sous la forme suivante :

$$\text{logit}(P(Y)) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_j X_j$$

β_0, \dots, β_j représentent les coefficients du modèle

X_1, X_2, \dots, X_j représentent les variables explicatives

Le logit est ainsi défini : $\ln\left(\frac{w}{1-w}\right)$ et l'inverse logit : $f(y) = \frac{e^y}{1+e^y}$.

La variable dépendante Y pour l'estimation du score de propension est le traitement et les variables d'ajustement X_1, X_2, \dots, X_j représentent les potentiels facteurs de confusion dans la relation entre la variable d'exposition et l'issue initiale. Les variables prédictives de l'issue peuvent être également incluses dans l'estimation du score de propension, car elles contribuent à réduire l'erreur-type de l'estimation causale¹¹⁴. L'estimation des paramètres se fait par la méthode de vraisemblance.

Il peut arriver que le modèle d'estimation du score de propension soit mal spécifié, ce qui va engendrer une estimation biaisée de l'effet causal du traitement sur l'issue. La régression logistique peut être plus sensible à cette mauvaise spécification, car elle n'estime que la probabilité conditionnelle de traitement. En ce sens, nous avons privilégié une approche non paramétrique l'équilibrage par entropie « entropy balancing » pour l'estimation du score de propension¹¹⁵. Il s'agit d'une méthode doublement robuste qui maximise l'entropie des poids sous des contraintes préspecifiées. En premier lieu, on impose un ensemble de contraintes d'équilibre au modèle, telles que les distributions de covariables du groupe de traitement et de ceux du groupe contrôle correspondent aux moments prédéfinis. Puis, la méthode recherche les poids satisfaisant aux contraintes d'équilibre, mais qui sont le plus proche possible d'un ensemble de poids de base uniformes afin de conserver les informations¹¹⁵. Par ailleurs, il a été montré dans plusieurs études que la méthode de l'équilibrage par entropie est plus robuste que la régression logistique^{116, 117}. Dans le cadre des analyses de l'article 1, l'équilibrage par entropie a ainsi été utilisé pour l'estimation des poids.

Évaluation de la qualité du score de propension

Une fois le score de propension estimé, il convient en premier lieu de regarder sa distribution dans le but de vérifier le respect de l'hypothèse de positivité. Les valeurs proches de 0 et de 1 sont à proscrire, car elles entraînent une violation de cette hypothèse. Puis, il faut évaluer la zone de support commun. Cette dernière représente la zone de superposition des deux groupes de traitement sur l'ensemble des valeurs du score de propension. Pour que le modèle soit correctement spécifié, il importe que les distributions du score de propension soient similaires entre les deux groupes de traitement, cela étant évalué à l'aide d'un graphique de chevauchement. Afin d'évaluer l'équilibre des covariables entre les deux groupes, la différence des moyennes standardisée pour les variables quantitatives ou la différence des proportions standardisée est utilisée. Une différence entre 0 et 0,10 signifie que la variable est bien équilibrée entre les deux groupes de traitement, alors qu'une différence entre 0,10 et 0,20 implique que l'équilibre est jugé comme acceptable¹¹⁸,¹¹⁹. Lorsqu'une variable n'est pas suffisamment équilibrée, il est conseillé d'estimer à nouveau le score de propension en modifiant les variables du modèle.

$$\text{Différence des moyennes standardisée} = \frac{\mu_{(X_i=1)} - \mu_{(X_i=0)}}{\sqrt{\frac{\sigma^2_{(X_i=1)} + \sigma^2_{(X_i=0)}}{2}}}$$

$$\text{Différence de proportion standardisée} = \frac{P_{(X_i=1)} - P_{(X_i=0)}}{\sqrt{\frac{P_{(X_i=1)} \times 1 - P_{(X_i=1)} + P_{(X_i=0)} \times 1 - P_{(X_i=0)}}{2}}}$$

μ et σ^2 représentent respectivement la moyenne et la variance

P représente la proportion

X_i représente les variables explicatives

Diagnostic des poids

L'IPTW est obtenu en prenant l'inverse de la probabilité de traitement, conditionnellement aux variables d'ajustement. Il peut arriver qu'après stabilisation des poids, certains poids aient une valeur extrême. Il existe deux techniques qui permettent de gérer les poids extrêmes : la troncature et le rognage. La troncature est une méthode qui permet de stabiliser l'estimation causale en limitant la grandeur des poids. Les principales étapes pour effectuer une troncature du score de propension pour l'ATE sont les suivantes :

- a) Choix d'un percentile p
- b) Sélection des π_i^+ tel que $p\%$ des autres scores sont plus larges

- c) Pour tous les scores plus larges, leur valeur est remplacée par π_i^+
- d) Sélection des π_i^- tel que p% des autres scores sont plus petits
- e) Pour tous les scores plus petits, leur valeur est remplacée par π_i^-

L'exemple suivant a été pris comme illustration :

Soit $n=200$, $p=1\%$

Tableau 4 : Représentation des poids avant troncature et après troncature

	1 ^{er} percentile					99 ^e percentile			
π :	0,001	0,002	0,020	0,050	...	0,850	0,940	0,975	0,985
π	0,020	0,020	0,020	0,050	...	0,850	0,940	0,940	0,940
après troncature :									

On constate que tous les scores qui sont très petits ou très élevés sont remplacés par la valeur correspondant au 1^{er} et au 99^e percentile.

Il convient de souligner que sans troncature, l'estimateur causal est asymptotiquement sans biais et sa variance est au maximum. Avec la troncature, la variance de l'estimateur diminue, mais le biais asymptotique augmente ; il s'agit du compromis biais-variance. Les poids élevés peuvent être également causés par des violations de positivité. Dans ce cas, il est possible d'exclure les individus auxquels on aura attribué des poids plus élevés, c'est ce qu'on appelle le rognage. Cette technique n'est pas recommandée, car le fait de supprimer les individus ayant des poids extrêmes implique que la population d'étude change également.

4.1.5 Justification de la méthode choisie

Deux grandes raisons ont motivé l'utilisation des MSM :

- a) Facteurs de confusion qui varient dans le temps

L'association entre l'utilisation de l'interféron bêta/acétate de glatiramère et la progression de la SP peut être confondue par plusieurs variables telles que l'âge au diagnostic de SP, le temps depuis le diagnostic de SP, la grossesse. Comme ces variables sont dépendantes du temps, il convient de prendre en compte la temporalité dans l'analyse. En ce sens, un score de propension lié à la probabilité de prendre les médicaments a été créé.

b) Pertes au suivi

Les études longitudinales, du fait de leur durée, sont souvent confrontées aux pertes au suivi. Ces dernières peuvent être expliquées par différentes raisons et sont regroupées en deux catégories : censure non informative et censure informative. La censure est dite non informative si la raison pour laquelle la personne est perdue de vue n'est pas liée à l'exposition ni à l'issue. Par exemple, le fait qu'une personne ait déménagé peut engendrer une perte au suivi non informative. Toutefois, si la censure est liée à l'exposition et à l'issue, elle est informative et peut nuire à la validité de l'étude. Par exemple, les personnes avec des visites fréquentes peuvent être celles qui ont expérimenté plus d'effets secondaires liés à la prise du traitement et peuvent également être plus malades. Parallèlement, celles qui viennent de façon moins régulière peuvent être en meilleure santé. Il s'avère donc important de prendre en compte ce point, car une telle situation pourrait induire un biais de sélection dans les analyses. Pour cela, un score de censure a été estimé dans le but de pondérer les sujets présents tout au long du suivi par l'inverse de la probabilité de demeurer dans l'étude. Cette pondération est faite dans l'objectif de créer une pseudo-population ayant les mêmes caractéristiques que l'échantillon initial et donc de contrer un possible biais de sélection dû à une censure informative.

L'utilisation de cette approche analytique répondant à deux problèmes méthodologiques peu considérés à ce jour constitue une contribution scientifique unique et originale aux connaissances portant sur l'effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP.

4.2 Modèles additifs généralisés (Objectif 2 – Utilisation des soins associés à la SP et effet de l'âge au diagnostic)

4.2.1 Définition¹²⁰

Les modèles additifs généralisés (Generalized additive models, GAM) sont des modèles généralisés comprenant un prédicteur linéaire défini par des sommes de fonctions de lissage. Ainsi le prédicteur linéaire prédit une fonction monotone lisse connue de la valeur attendue de la variable de réponse. Le modèle s'écrit de la façon suivante :

$$g(\mu_i) = X_i^* \theta + f_1(x_{1i}) + f_2(x_{2i}) + f_3(x_{3i}, x_{4i})$$
$$\mu_i = E(Y_i) \text{ et } Y_i \sim \text{distribution exponentielle}$$

Y_i est la variable dépendante

X_i^* est une ligne de la matrice du modèle pour tous les composants du modèle

θ est le vecteur des paramètres correspondants

f_j sont les fonctions de lissage des covariables x_j .

Ce type de modèle donne plus de flexibilité que les modèles de régression usuels dans la spécification de la relation entre la variable dépendante et les variables indépendantes grâce aux fonctions de lissage.

4.2.2 Fonctions de lissage

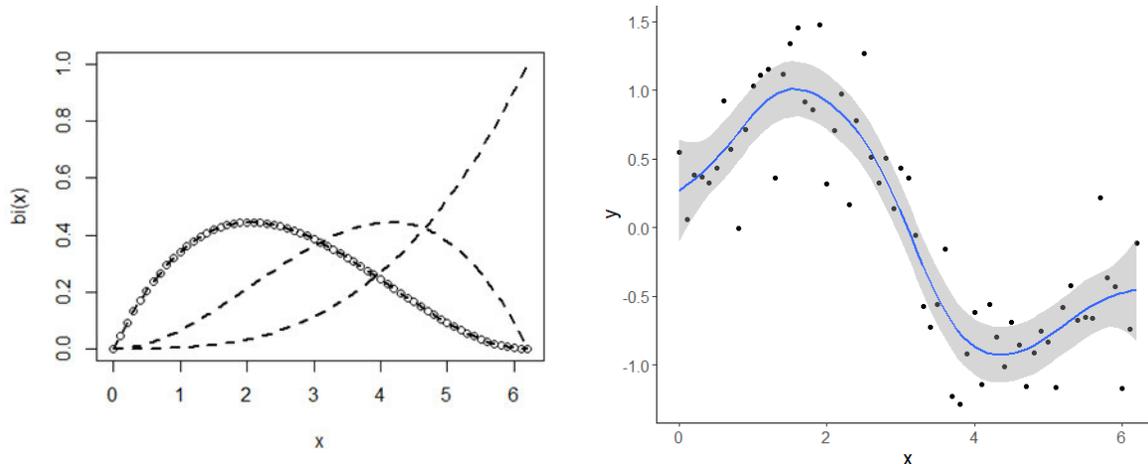
L'estimation des fonctions de lissage passe par la définition d'une base, c'est-à-dire l'espace des fonctions dans lesquelles f est un élément. Le fait de choisir une base revient à déterminer une fonction de base dans laquelle elle sera considérée comme connue. Supposons que b_i constitue la $i^{\text{ème}}$ base, alors la fonction de lissage est représentée de la façon suivante :

$$f(x) = \sum_{i=1}^q b_i(x)\beta_i$$

Les fonctions de lissage peuvent être représentées par des termes polynomiaux ou par une base avec « spline ». Supposons que la fonction de lissage est le 4^{ème} ordre polynomial, alors la base est représentée par les paramètres suivants : $b_1(x) = 1$, $b_2(x) = x$, $b_3(x) = x^2$, $b_4(x) = x^3$ et $b_5(x) = x^4$ La fonction de lissage devient :

$$f(x) = \beta_1 + x\beta_2 + x^2\beta_3 + x^3\beta_4 + x^4\beta_5$$

Un « spline » cubique peut aussi être utilisé pour illustrer la fonction de lissage. Un « spline » fait référence à une courbe, composée de sections de polynômes cubiques, et construite de façon que la courbe de la première et de la deuxième dérivée soit continue. Les sections se rencontrent grâce des poids, appelés nœuds. Les nœuds sont généralement répartis soit à la même distance des différentes valeurs observées de la variable d'intérêt soit aux quantiles. La figure ci-après illustre un « spline » cubique ainsi que la fonction de lissage estimée :



A) Fonctions de base

B) Fonction de lissage

Figure 4 : Illustration d'un « spline » cubique, données simulées.

La partie A de la figure représente les fonctions de base des splines cubiques. Elles ne sont pas interprétables de façon isolée. La partie B de la figure 4 représente la fonction de lissage estimée à partir des paramètres suivants : $\beta_1 = 0,02$; $\beta_2 = 3,31$; $\beta_3 = -3,30$; $\beta_4 = -0,08$. Chaque coefficient est par la suite multiplié par chacune des fonctions de la base puis additionné pour obtenir la courbe $f(x)$ illustrée en B. Cette dernière est représentée par la courbe lisse estimée en bleue. La partie hachurée représente les intervalles de confiance. Les points représentent les différentes observations.

Les « splines » cubiques peuvent être de différents types. Pour pallier le problème d'erreurs de mesure au niveau de la variable dépendante, il est pertinent de lisser les variables dépendantes et la variable indépendante ; ceci implique qu'au lieu de considérer $g(x_i) = y_i$, il est préférable de la considérer comme n paramètres d'un « spline » cubique. L'estimation des paramètres se fait dans l'optique de minimiser l'équation suivante :

$$\sum_{i=1}^n \{y_i - g(x_i)\}^2 + \lambda \int g''(x)^2 dx$$

λ étant une pénalité imposée à la fonction dans le but de contrôler pour les résultats contradictoires entre les données et les « splines » de lissage.

$g(x)$ représente un « spline » de lissage.

Le principal inconvénient de ce type de « spline » concerne l'existence de plusieurs paramètres à lisser ; d'où l'importance de considérer les « splines » de régression. Ces derniers contiennent

des paramètres relatifs à leur valeur à chaque nœud. Par exemple, l'équation ci-après est un « spline » de régression :

$$f(x) = a_j^-(x)\beta_j + a_j^+(x)\beta_{j+1} + c_j^-(x)\delta_j + c_j^+(x)\delta_{j+1}, \quad x_j \leq x \leq x_{j+1}$$

$$\beta_j = f(x_j)$$

$$\delta_j = f''(x_j);$$

a_j^- , a_j^+ , c_j^- et c_j^+ sont les fonctions de base

Il existe plusieurs types de « splines » de régression, le lecteur intéressé à en connaître davantage peut consulter la référence suivante¹²⁰.

4.2.3 Méthodes d'estimation

Avant d'estimer les paramètres, il convient de définir les degrés de liberté des « splines » dans le but d'assurer la flexibilité du modèle. Dans les modèles additifs généralisés, ils sont appelés les degrés de liberté effectifs et chaque « spline » a son propre degré de liberté. Les modèles additifs généralisés utilisent des méthodes différentes pour estimer les paramètres du modèle et pour estimer les paramètres de lissage.

Estimation des paramètres du modèle ($\hat{\beta}$)

L'estimation se fait selon la méthode de pénalité itérative repondérée des moindres carrés (*Penalized iteratively re-weighted least squares*, P-IRLS). La vraisemblance pénalisée s'écrit de la forme suivante :

$$l_p(\beta) = l(\beta) - \frac{1}{2} \sum_j \lambda_j \beta^T S_j \beta$$

$l(\beta)$ représente la vraisemblance du coefficient β

λ_j sont les paramètres de lissage

S_j représente une matrice de coefficients connus.

Estimer les paramètres du modèle revient à maximiser la fonction de vraisemblance en supposant λ_j connu, c'est-à-dire dériver la fonction de vraisemblance en fonction de β_j :

$$\frac{\delta l_p}{\delta \beta_j} = l(\beta) - \frac{1}{2} \sum_j \lambda_j \beta^T S_j \beta = 0$$

Estimation des paramètres de lissage

L'estimation des paramètres de lissage dépend du paramètre d'échelle. Ce dernier est un paramètre permettant l'aplatissement d'une famille paramétrique de lois de probabilités. Si le paramètre d'échelle est connu, l'estimation se fait par la méthode d'estimation de Mallou/Estimateur de risque non biaisé (*Un-Biased Risk Estimator*, UBRE). Les paramètres de lissage correspondent à ceux qui minimisent l'estimateur de risque non biaisé :

$$V_a(\lambda) = D(\hat{\beta}) + 2\gamma\tau$$

$V_a(\lambda)$ représente l'estimateur de risque non biaisé pour les valeurs spécifiques du paramètre de lissage

λ représente le vecteur des paramètres de lissage

$D(\hat{\beta})$ est la déviance du modèle

γ représente une pénalité additionnelle, mais de façon générale est fixée à 1

τ représente le nombre effectif de degrés de liberté

Si le paramètre d'échelle n'est pas connu, la méthode de validation croisée généralisée est utilisée. L'idée globale de la validation croisée est de diviser l'échantillon en deux groupes, puis d'estimer le modèle sur le premier échantillon, appelé échantillon d'apprentissage et ensuite de le valider sur le deuxième échantillon, appelé échantillon de test. La méthode de validation croisée généralisée s'écrit ainsi :

$$V_g(\lambda) = \frac{nD(\hat{\beta})}{(n - \gamma\tau)^2}$$

n représente le nombre d'observations

λ représente le vecteur des paramètres de lissage

$D(\hat{\beta})$ est la déviance du modèle

γ représente une pénalité additionnelle, mais de façon générale est fixée à 1

τ représente le nombre effectif de degrés de liberté

4.2.4 Diagnostic des modèles

Comme les modèles de régression standard, il convient de faire une analyse des résidus afin de vérifier si les présuppositions du modèle sont respectées. De plus, il convient de vérifier la base des termes de lissage.

Diagnostic 1 : Normalité des erreurs

La normalité des erreurs peut être évaluée par un histogramme des résidus ou par le graphique quantile-quantile, communément appelé QQ-plot. Ce dernier permet de voir l'alignement des points. Si les points forment une droite, alors la distribution est compatible avec la loi normale.

Diagnostic 2 : Homoscédasticité de la variance des erreurs

Cette hypothèse suppose que la variance des erreurs doit être constante pour chaque niveau de la variable indépendante considérée. En d'autres termes, aucune tendance ne doit émerger dans le graphique représentant les résidus et les variables indépendantes.

Diagnostic 3 : Dimension de la base du terme de lissage

L'indice de k (k-index), qui est une estimation basée sur la variance résiduelle, permet d'évaluer l'adéquation de la dimension de la base du terme de lissage. Si cet indice est très loin de 1, cela indique un problème au niveau des résidus. La valeur p associée est calculée par simulation, et permet de détecter si la dimension de la base est correcte. Une faible valeur p indique que la dimension de la base est trop petite¹²⁰.

4.2.5 Justification de la méthode choisie

Les modèles de régression standard font la supposition de la linéarité des variables indépendantes. Toutefois, il peut arriver que cette hypothèse ne soit pas vérifiée. Les modèles GAM permettent l'ajout de fonctions polynomiales aux variables indépendantes et sont plus flexibles en cas de non-linéarité. Par conséquent, au lieu de forcer la variable de temps à suivre une distribution linéaire, des fonctions polynomiales ont été intégrées sur cette variable afin de mieux apprécier son évolution.

4.3 Modèles de trajectoire basée sur les groupes (3 et 4 – Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires ; Proposer une nouvelle méthode de visualisation des trajectoires de dose)

4.3.1 Modèles de croissance latente

Les modèles de croissance latente sont des modèles utilisés pour estimer les trajectoires au cours d'une période de temps. Ces modèles sont décrits comme des modèles avec des effets aléatoires à plusieurs niveaux c'est-à-dire l'ordonnée à l'origine et la pente varient selon les individus et la présence des effets aléatoires permet de capturer l'hétérogénéité. Ces modèles présument qu'une

population d'individus est constituée d'un nombre fini de groupes non observés. Ainsi, les trajectoires des données observées pour les sujets sont déterminées par des caractéristiques non observées autrement dit latentes. Il existe deux types de modèles de croissance latente : les modèles mixtes de croissance latente et les modèles de trajectoire basée sur les groupes. Le premier type de modèle a été développé par Muthén¹²¹ et estime la variance autour des paramètres de croissance dans une trajectoire latente alors que le deuxième type a été élaboré par Nagin¹²². Le reste de cette section portera sur la méthode des trajectoires basée sur les groupes.

4.3.2 Définition

La méthode de trajectoire basée sur les groupes est une approche semi-paramétrique permettant d'identifier les trajectoires longitudinales et fait l'hypothèse que les trajectoires individuelles de croissance à l'intérieur d'une classe sont homogènes¹²³. D'une part, cette méthode est considérée comme paramétrique par le fait de spécifier une distribution de probabilité pour la réalisation de l'issue (par exemple, une distribution normale, logistique, Poisson) et également par le fait de préciser la forme fonctionnelle du temps (par exemple en mettant un terme polynomial). D'autre part, le modèle est non paramétrique dans le sens que la population est considérée comme une combinaison de deux ou plusieurs distributions. Il convient de souligner que les groupes identifiés sont des représentations d'une distribution inconnue de trajectoires¹²⁴ et que l'existence des groupes est de préférence justifiée par la présence de théories taxonomiques^{7, 124-126}.

La figure ci-après présente un exemple de trajectoires identifiées en utilisant la méthode de trajectoires basée sur les groupes. Les lignes solides représentent les trajectoires moyennes estimées pour chaque groupe et les pointillés de la couleur correspondante représentent les intervalles de confiance pour chacune des trajectoires. Quatre trajectoires ont été identifiées. La première trajectoire (0,5% des sujets) est représentée par la couleur rouge et correspond à une valeur moyenne de Y qui diminue au cours du temps. Les trois autres trajectoires (deuxième trajectoire en vert avec 20,7% des sujets, troisième trajectoire en bleu avec 37,4% des sujets et quatrième trajectoire en noir avec 41,4% des sujets) correspondent à des trajectoires dans lesquelles la valeur de la variable Y demeure stable au cours du temps, ceci pour différents niveaux de cette variable.

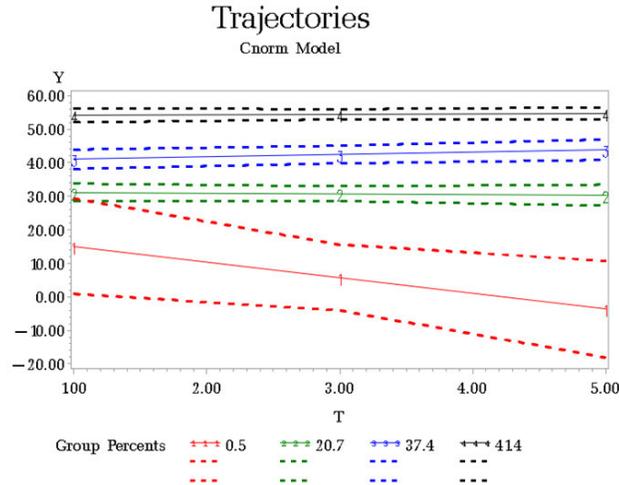


Figure 5 : Exemple de trajectoires, données fictives

4.3.3 Estimation des paramètres¹²²

Les paramètres sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance et la forme de la fonction de vraisemblance dépend de la distribution de la variable dépendante.

Soit $Y_i = \{y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{iT}\}$ représente les mesures répétées pour un individu i sur une période de temps et $P(Y_i)$ est la probabilité de Y_i . Estimer les paramètres revient à maximiser la probabilité de Y_i .

$$P(Y_i) = \sum_j^J \pi_j P^j(Y_i)$$

$P^j(Y_i)$ représente la probabilité de Y_i conditionnellement au fait d'appartenir au groupe j

π_j représente la probabilité qu'un individu choisi au hasard appartienne au groupe j .

La probabilité d'appartenir à un groupe de trajectoire j se définit ainsi :

$$\pi_j = \frac{e^{\theta_j}}{\sum_{j=1}^J e^{\theta_j}}$$

θ_j représente les paramètres à estimer et peut prendre des valeurs positives ou négatives. Comme il s'agit d'une probabilité, la somme des π_j est égale à 1. π_j représente une valeur agrégée de la taille de chaque groupe. Par convention, pour $j=1$, θ_1 est égal à 0.

Afin de pouvoir estimer la probabilité au cours du temps, la méthode fait l'hypothèse d'indépendance conditionnelle. Cette dernière implique que pour chaque individu dans une classe

de trajectoire j , la distribution de l'issue pour chaque période de temps est indépendante de l'issue aux temps précédents.

Sous l'hypothèse d'indépendance conditionnelle,

$$P^j(Y_i) = \prod_1^T p^j(y_{it})$$

$p^j(y_{it})$ est la probabilité de y_{it} dans le groupe j .

La fonction de vraisemblance s'écrit sous la forme suivante :

$$L = \prod_1^N P(Y_i)$$

Estimation des paramètres pour une distribution censurée normale

Comme l'objectif 3 de la thèse se focalisera sur la distribution censurée normale, l'estimation des paramètres est présentée de façon détaillée pour cette distribution. Soit Y_{it} représente le score d'EDSS rapporté pour chaque sujet ($i=1, \dots, N$) à chaque temps ($t=1, \dots, T$). Pour estimer les paramètres, il faut préciser une fonction de lien permettant la connexion entre la variable score d'EDSS et le temps. Ce lien est fait par une variable latente appelée y_{it}^* .

$$\begin{aligned} y_{it}^* &= \beta_0^j + \beta_1^j \text{temps}_{it} + \beta_2^j \text{temps}_{it}^2 + \beta_3^j \text{temps}_{it}^3 + \varepsilon_{it} \\ &\equiv y_{it}^* = \beta^j X_{it} + \varepsilon_{it} \\ \varepsilon_{it} &\sim N(0, \sigma), \text{ ce qui implique que } y_{it}^* \sim N(\beta^j X_{it}, \sigma) \end{aligned}$$

Dans cet exemple, la variable de temps suit une forme cubique. D'autres formes polynomiales peuvent être également considérées. Les formes des trajectoires sont pondérées par les paramètres $\beta_0^j, \beta_1^j, \beta_2^j, \beta_3^j$ et j représente les paramètres spécifiques au groupe pour $j=1, \dots, M$ groupes de trajectoires.

Il importe de souligner qu'un jeu séparé de paramètres est estimé pour chaque groupe j , ce qui implique que les formes de trajectoires varient à l'intérieur des groupes de trajectoires.

Soit S_{\min} et S_{\max} le minimum et le maximum du score d'EDSS. Le modèle considère que si la variable latente est plus petite que le seuil minimum, alors le score d'EDSS est égal au minimum. Si la variable latente est plus grande que le seuil maximum, alors le score d'EDSS est égal au maximum. La notation mathématique est la suivante :

$$\begin{aligned} y_{it} &= S_{\min} \text{ si } y_{it}^* < S_{\min}, \\ y_{it} &= y_{it}^* \text{ si } S_{\min} \leq y_{it}^* \leq S_{\max}, \text{ et} \end{aligned}$$

$$y_{it} = S_{max} \text{ si } y_{it}^* > S_{max}$$

La probabilité d'être censurée respectivement à l'échelle minimum et à l'échelle maximum est :

$$p^j(y_{it} = S_{min}) = \Phi\left(\frac{S_{min} - \beta^j x_{it}}{\sigma}\right)$$

$$p^j(y_{it} = S_{max}) = 1 - \Phi\left(\frac{S_{max} - \beta^j x_{it}}{\sigma}\right)$$

Φ est la fonction de distribution cumulative d'une variable normale aléatoire de moyenne $\beta^j X_{it}$ et d'écart-type σ .

Si la variable dépendante et la variable latente suivent la même fonction de densité ϕ , pour les valeurs entre les échelles minimum et maximum, alors

$$p^j(y_{it}) = \frac{1}{\sigma} \phi\left(\frac{y_{it} - \beta^j x_{it}}{\sigma}\right) \text{ pour } S_{min} \leq y_{it}^* \leq S_{max}$$

La spécification de la fonction de vraisemblance revient à remplacer les trois équations précédentes dans la fonction de vraisemblance générale pour les valeurs de y_{it} qui sont égales à S_{min} , égal à S_{max} ou entre S_{min} et S_{max} .

Pour chaque classe de trajectoire, la valeur attendue de la variable dépendante, $E(Y_{it}^j)$ est estimée de la manière suivante :

$$E(Y_{it}^j) = \Phi_{min}^j S_{min} + \hat{\beta}^j x_t (\Phi_{max}^j - \Phi_{min}^j) + \sigma (\phi_{min}^j - \phi_{max}^j) + (1 - \Phi_{max}^j) S_{max}$$

Comme les paramètres estimés $\hat{\beta}$ permettant de décrire les groupes de trajectoires et ceux permettant d'estimer π_j sont calculés à partir des transformations non linéaires, les intervalles de confiance ne peuvent pas être calculés selon l'approche usuelle qui consiste à utiliser les erreurs-types. En ce sens, les erreurs-types ont été approximées par une série de Taylor de premier ordre. Cette alternative a été choisie à la place de la méthode de rééchantillonnage (« bootstrap ») pour des raisons computationnelles et de temps¹²⁷.

4.3.4 Sélection et adéquation des modèles

Sélection des modèles

La sélection des modèles se fait en deux étapes. La première étape consiste à choisir le nombre de groupes à inclure dans le modèle. Ainsi, un modèle est estimé pour chaque valeur j d'un groupe jusqu'à un groupe maximum prédéfini. Le modèle qui minimise le critère d'information bayésien (BIC) est généralement sélectionné.

$$BIC = \log(L) - 0,5k * \log(N)$$

L étant la valeur qui maximise la vraisemblance du modèle

N est la taille de l'échantillon

k le nombre de paramètres du modèle. Ce dernier est calculé en fonction de l'ordre de la forme polynomiale utilisée pour chaque trajectoire et le nombre de groupes de trajectoires.

Le deuxième terme de la forme du BIC représente une pénalité pour l'ajout de plus de paramètres dans le modèle et cette pénalité est proportionnelle au logarithme de la taille de l'échantillon. Par conséquent, une taille d'échantillon élevée implique une plus grande pénalité.

La deuxième étape consiste à déterminer l'ordre polynomial de la forme de trajectoire. Une fois le nombre de trajectoires sélectionné, le modèle est estimé en commençant avec un ordre polynomial cubique. Si ce dernier n'est pas significatif à 5%, il est enlevé et un ordre polynomial inférieur est considéré.

Adéquation

Il existe plusieurs critères permettant d'évaluer l'adéquation de la classification. Les plus communs sont : la probabilité postérieure moyenne, la cote de bonne classification (OCC : odds of correct classification), l'entropie et l'inadéquation^{122, 128}.

La probabilité postérieure individuelle d'appartenir à un groupe est définie comme étant la probabilité qu'un sujet avec un profil spécifique appartienne à un groupe spécifique de trajectoire j . Elle peut être dérivée en utilisant la règle de Bayes et peut être utilisée pour affecter les individus dans le groupe pour lequel leur probabilité est la plus élevée, selon la règle de classification de probabilité maximale¹²⁹. Elle tient compte des valeurs observées de l'issue d'un sujet spécifique au cours du temps et est calculée à partir de la formule suivante :

$$\hat{P}(y|Y_i) = \frac{\hat{P}(Y_i|j)\hat{\pi}_j}{\sum_j \hat{P}(Y_i|j)\hat{\pi}_j}$$

Comme le numérateur est pondéré par la proportion de sujets dans chaque groupe de trajectoire, les groupes les plus larges ont en moyenne une plus grande probabilité postérieure estimée. La

probabilité postérieure permet de juger de l'adéquation du modèle. Il est recommandé que les groupes sélectionnés aient une probabilité postérieure moyenne supérieure à 0,70.

La cote de bonne classification est le rapport de chance d'un classement correct dans le groupe selon la règle de classification de probabilité maximale et d'appartenance à la classe estimée. Par conséquent, la cote de bonne classification se base sur la probabilité postérieure moyenne et est calculée de la façon suivante :

$$OCC_j = \frac{AvePP_j/1 - AvePP_j}{\hat{\pi}_j/1 - \hat{\pi}_j}$$

AvePP correspond à la probabilité postérieure moyenne.

Les valeurs élevées de la cote de bonne classification indiquent une meilleure exactitude dans l'assignation des groupes. En ce sens, une cote de bonne classification plus grande que 5 indiquent que le modèle a une précision au niveau de l'affectation.

L'entropie est une mesure permettant de mesurer l'incertitude liée à la classification et ainsi mesurée :

$$E = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^J \hat{p}_{ij} \log \hat{p}_{ij}$$

\hat{p}_{ij} étant la probabilité postérieure de chaque individu *i* appartenant au groupe *j*

N le nombre total d'observations

J le nombre de groupes

L'entropie relative est une version standardisée de l'entropie et est considérée comme une mesure permettant de caractériser le « flou » lié à la classification. Elle est définie selon la formule suivant et les valeurs proches de 1 indiquent une incertitude faible au niveau de la classification.

$$E_j = 1 - \frac{E}{N \log J}$$

L'inadéquation est une mesure qui permet d'évaluer s'il existe une bonne correspondance entre la probabilité estimée dans chaque groupe $\hat{\pi}_j$ et la proportion de sujets classés dans chaque groupe selon la règle de classification de probabilité maximale, P_j . L'inadéquation est ainsi calculée :

$$Inadéquation_j = \hat{\pi}_j - \frac{N_j}{N}$$

N_j étant le nombre total de sujets dans chaque groupe

Une valeur proche de 0 indique une bonne adéquation.

4.3.5 Justification de l'objectif 3 – Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires

L'utilisation de la méthode des trajectoires basée sur les groupes a beaucoup augmenté durant ces dernières années, de moins de 50 en 2000 à plus de 400 en 2012¹³⁰. Cette hausse peut s'expliquer non seulement par la disponibilité des progiciels statistiques (par exemple Proc Traj sur SAS), mais également parce que la méthode permet de résumer les modèles longitudinaux en des concepts visuels, clairs et faciles à interpréter.

En dépit de l'intérêt croissant à utiliser cette méthode, plusieurs critiques ont été soulevées. La première consiste à l'existence réelle de sous-groupes identifiés^{7, 126, 131}. Plusieurs auteurs ont souligné le fait que même en absence de sous-groupes dans la population, la méthode des trajectoires basée sur les groupes identifie plusieurs classes^{7, 131}. Après avoir simulé des données dans lesquelles il n'y avait pas de présence de groupes, Skardhamar et al., ont montré que les classes de trajectoires estimées par la méthode représentent en majeure partie la variabilité de la variable dépendante⁷. La deuxième critique se réfère au respect des hypothèses sous-jacentes à la méthode de trajectoire. Lorsque ces hypothèses ne sont pas vérifiées, ceci peut entraîner la création des faux groupes^{8, 125}. Par exemple, quand la normalité de la variable dépendante n'est pas respectée, plusieurs classes de trajectoire peuvent être estimées même s'il n'en existe qu'une seule dans la population. De plus, les estimations des paramètres obtenus ne sont pas interprétables⁸. La troisième critique se rapporte au phénomène de « cat's cradle » qui est la tendance de la méthode à identifier quatre classes de trajectoires : une classe faible et une classe élevée tout au long de la période d'étude, une classe qui diminue et une classe qui augmente¹³². La dernière critique est plus récente et est connue sous le nom de « rainbow effect »⁹. L'objectif de cette étude était de tester si les classes de trajectoires de consommation d'alcool reflètent des groupes discrets ou une évolution continue de la consommation d'alcool. Les résultats de cette étude ont montré que : 1) les critères d'évaluation de modèle ont tendance à privilégier un plus grand nombre de trajectoires ; 2) la plupart des individus sont regroupés en trajectoires modérées et un plus petit nombre se trouvent dans les trajectoires faibles ou élevées ; 3) une certaine stabilité des rangs de trajectoires dans le temps a été constatée, plus précisément les trajectoires ne vont pas se croiser. Ceci a amené les

auteurs à conclure à une évolution continue de la consommation d'alcool au lieu d'une répartition en groupe. Bien que ces critères n'aient pas encore été testés dans la littérature, cette forme de trajectoire a été constatée dans plusieurs études. Par exemple, les trajectoires d'évolution d'incapacités identifiées par Hum et al., semblent suivre un continuum ; ce qui nous amène à nous interroger sur l'évolution des incapacités. Est-elle un processus continu ou peut-elle être divisée en classes de trajectoires ?

En raison du nombre de critiques formulées envers la méthode des trajectoires basée sur les groupes, il s'avère important de résumer les études qui ont porté sur le sujet. Par ailleurs, la plupart des critiques présentées n'ont pas été testées dans des jeux de données simulées. Il devient donc important de définir des scénarios permettant de tester certaines des critiques présentées ci-haut afin de contribuer à une meilleure utilisation de la méthode.

4.3.6 Justification de l'objectif 4 – Proposer une nouvelle approche pour visualiser les trajectoires de doses de médicaments

L'utilisation des médicaments évolue de façon hétérogène chez les patients notamment par le changement au niveau des doses et les interruptions de la prise de médicaments. En effet, selon une étude menée aux États-Unis à partir des données administratives, environ la moitié des individus inclus ont eu une discontinuation au niveau de l'utilisation des antidépresseurs et 7% d'entre eux ont changé de traitement¹³³. Par ailleurs, les directives d'utilisation de médicament ne sont pas toujours respectées. Selon Bartlett et al.¹³⁴, la moitié des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines chez les personnes âgées ont excédé le nombre maximum de jours d'interruption de médicaments.

En raison de l'hétérogénéité au niveau des patients, la description longitudinale des différents patrons de dose reste un défi. Comme mentionné précédemment, la méthode des trajectoires basée sur les groupes est une méthode qui est utilisée dans la littérature pour identifier des sous-groupes homogènes d'individus. Néanmoins, l'estimation des paramètres pour les groupes se fait à partir du modèle qui utilise des formes polynomiales. En ce sens, les paramètres estimés peuvent prendre un nombre infini de valeurs alors que les doses ne peuvent prendre qu'un nombre limité de valeurs. Par conséquent, utiliser les graphiques produits par la méthode de trajectoires basée sur les groupes rend les résultats plus difficiles à interpréter. À travers cet objectif, la méthode des trajectoires

basée sur les groupes a été utilisée pour identifier les différentes trajectoires de dose et une approche a été proposée afin de visualiser les trajectoires identifiées.

4.4 Discussion des paramètres

Les analyses utilisées pour répondre aux quatre objectifs sont basées sur des modèles de régression pour données longitudinales, néanmoins l'interprétation des paramètres diffère pour chacun des modèles. Dans cette section, nous passons en revue les interprétations des paramètres des modèles utilisés pour répondre à chaque objectif.

Avant de commencer avec l'interprétation des modèles utilisés, nous allons commencer par rappeler l'interprétation des paramètres estimés pour un modèle de régression conventionnelle. Les paramètres estimés à partir d'un modèle de régression conventionnelle dans le cas d'une étude observationnelle sont conditionnels. En effet, l'origine (généralement représenté par $\hat{\beta}_0$) représente la moyenne de la variable dépendante Y quand les variables indépendantes sont égales à zéro. Il devient non interprétable si les variables indépendantes ne peuvent pas prendre la valeur zéro. Les autres paramètres permettent de quantifier une association moyenne, les autres variables indépendantes étant constantes. Par exemple, $\hat{\beta}_1$ représente la variation moyenne d'une variable dépendante Y lorsque X augmente d'une unité, les autres variables étant constantes.

En ce qui a trait à l'objectif 1, des MSM ont été utilisés. Ces modèles étant pondérés, l'interprétation des paramètres n'est pas la même que pour les modèles de régression conventionnelle. Considérons par exemple comme traitement X une variable binaire et comme issue Y une variable continue. Le paramètre associé au traitement (β_1) est égal à $E(Y^{x=1}) - E(Y^{x=0})$ parce que $E(Y^{x=0}) = \beta_0$ quand $x = 0$ et $E(Y^{x=1}) = \beta_0 + \beta_1$ quand $x = 1$. L'ATE devient : $\beta_0 + \beta_1 - \beta_0 = \beta_1$. De ce fait, le paramètre estimé associé au traitement ($\hat{\beta}_1$) est un estimateur de l'effet causal dans la population défini dans la section 4.1¹¹². Il s'interprète comme étant la variation moyenne de Y si toutes les personnes avaient été traitées (X=1) comparativement à si elles n'avaient pas été traitées (X=0). Nous pouvons remarquer qu'à la différence de l'interprétation des paramètres des modèles de régression conventionnelle, il n'est plus question de mentionner les variables indépendantes étant constantes, car il s'agit d'un modèle pondéré.

En ce qui a trait aux modèles additifs généralisés utilisés pour l'objectif 2, la différence avec les modèles de régression conventionnelle réside dans la présence des fonctions de lissage. Ces dernières sont définies dans la section 4.2.2. Les fonctions de lissage sont constituées des fonctions

de base et les paramètres estimés ($\hat{\beta}$) sont associés aux segments de la base. Ainsi, les $\hat{\beta}$ associés aux fonctions de lissage ne peuvent pas être interprétés de façon isolée, mais ils sont plutôt exprimés en combinaison linéaire des fonctions de bases. Les courbes lissées sont obtenues en faisant d'abord la multiplication des $\hat{\beta}$ par les fonctions de base et ensuite en additionnant toutes les combinaisons linéaires des $\hat{\beta}$ et des fonctions de base. Il convient de souligner que la combinaison linéaire des $\hat{\beta}$ avec les fonctions de bases permet de refléter le changement de la pente de la courbe lissée. L'interprétation d'une courbe lissée se fait de façon visuelle en considérant des segments de la courbe. Par exemple, dans la Figure 4, nous observons une augmentation de la courbe lissée lorsque X est entre 0 et 2, puis une diminution considérable pour des valeurs de X entre 2 et 4. Enfin, la courbe augmente pour des valeurs de X plus élevées que 4. Par conséquent, le paramètre β note la contribution de son morceau de base à la courbe estimée, mais comme la base ne représente pas une transformation interprétable de X, il n'est donc pas adéquat d'interpréter β de façon isolée. Il convient de souligner que généralement l'évolution de la courbe lissée est étudiée au cours du temps, de ce fait, la fonction de lissage va être de préférence exprimée en fonction du temps.

Enfin pour les objectifs 3 et 4, les modèles de trajectoires basées sur les groupes ont été utilisés. Similairement aux modèles additifs généralisés, les paramètres estimés $\hat{\beta}$ ne peuvent pas être interprétés de façon isolée. Néanmoins, dans les modèles de trajectoires basés sur les groupes, ils sont exprimés en combinaison linéaire avec des polynômes au lieu des bases de spline. La courbe estimée à partir des modèles de trajectoire basée sur les groupes représente la trajectoire moyenne des sujets au cours du temps. Il convient de noter qu'il est possible d'obtenir des coefficients estimés pour des variables explicatives en utilisant les modèles de trajectoires basées sur les groupes, toutefois, cela ne faisait pas partie des objectifs de la thèse.

Les chapitres 5 à 8 contiennent les quatre articles qui forment le corps de la thèse. Ils sont présentés en respectant l'ordre des objectifs. Les références et le matériel supplémentaire spécifiques à chaque article ont été présentés à la fin des chapitres.

Chapitre 5 Article 1

Mésidor M., Sylvestre M.P., Rousseau M.C., Roger E., Duquette P. A non-parametric propensity score for estimating the effect of interferon-beta or glatiramer acetate on long-term outcomes of multiple sclerosis. Soumis à *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Mars 2021.

Chapitre 6 Article 2

Miceline Mésidor, Marie-Pierre Sylvestre, Ruth Ann Marie, Marie-Claude Rousseau. Does age at diagnosis influence the use of health services for multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020 Oct 1; 46:102555. doi: 10.1016/j.msard.2020.102555.

Chapitre 7 Article 3

Mésidor M., Sylvestre M.P., Rousseau M.C. Does group-based trajectory modeling estimate spurious trajectories? Soumis à *Annals of Epidemiology*, Avril 2021.

Chapitre 8 Article 4

Mésidor M., Sylvestre M.P., Rousseau M.C., Duquette P. 2020. Classification and visualization of longitudinal patterns of medication dose. Soumis à *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. Novembre 2020.

Chapitre 5 Article 1

L'article 1 consiste à étudier l'effet de l'interféron bêta/acétate de glatiramère sur plusieurs indicateurs de la sclérose en plaques en utilisant une cohorte clinique. L'utilisation des modèles qui permettent d'ajuster pour les facteurs de confusion qui varient dans le temps et qui sont influencés par l'utilisation du traitement à un temps antérieur permet de remédier aux limites de certaines études portant sur le sujet. Par ailleurs, bien que la prise en compte de l'effet cumulatif soit recommandée pour les études cliniques, l'utilisation du traitement reste la variable d'exposition la plus privilégiée. À travers cet article, l'effet cumulatif du traitement a été pris en compte.

Title: A non-parametric propensity score for estimating the effect of interferon-beta or glatiramer acetate on long-term outcomes of multiple sclerosis

Authors: Miceline Mésidor^{1,2}, Marie-Pierre Sylvestre^{1,2}, Marie-Claude Rousseau³, Elaine Roger¹, Pierre Duquette^{1,2}.

Author affiliations: ¹Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada; ²Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada ; ³Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut National de la Recherche Scientifique

Corresponding author: Marie-Pierre Sylvestre, Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada.

E-mail: marie-pierre.sylvestre@umontreal.ca. Telephone number: 514-343-6111 #52174

Contributorship statement: MM conducted the literature review, completed the statistical analyses, and drafted the manuscript which was critically reviewed and approved by all authors. MPS, MCR, ER and DP were involved in the conception and design of the study. MM, MPS, and MCR designed the analytical plan. PD led the establishment of the clinical cohort. MM, MPS, MCR, ER and DP reviewed the article critically, approved the final version, and are responsible for the reported research.

Acknowledgments: Ms Mésidor was supported by the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS), PhD fellowship, the Fondation Armand-Frappier (Beaulieu-Saucier scholarship) and the Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Dr. Sylvestre was supported

by a Chercheur-Boursier career award from the FRQS, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Cancer Research Society and Canadian Cancer Society Research Institute.

Declarations of interest: none.

Highlights

- In these real-life data, use of interferon-beta/glatiramer acetate is associated with a reduced progression to irreversible disability and decreased rate of relapses in comparison to no treatment.
- The effect of interferon-beta/glatiramer acetate on the rate of relapses is time-dependent.
- Using multiple outcomes relevant to MS can help to better understand the effect of immunomodulatory drugs on different aspects of the disease.
- Future studies should adjust for time-depending confounders to generate unbiased results.

ABSTRACT

Background: The few observational studies that investigated the long-term effects of interferon-beta and glatiramer acetate were usually focused on progression to irreversible disability and other outcomes such as number of relapses and transition to secondary-progressive MS (SPMS) have been rarely studied. The objective of this paper is to estimate the effect of interferon-beta/glatiramer acetate on progression to irreversible disability, transition from relapsing-remitting MS (RRMS) to secondary-progressive MS (SPMS), and the rate of relapses over 10 years.

Methods: Analyses included 2498 patients with confirmed diagnosis of RRMS followed in Montreal from 1977 to 2016. Marginal structural models with propensity score for treatment and censoring were used to account for potential confounding and attrition. Specifically, we used pooled logistic regression for progression to irreversible disability and transition to SPMS, and Poisson models for the rate of relapses.

Results: 77% of subjects were female and the median age at RRMS diagnosis was 35 years. The hazard of progression to irreversible disability was lower among treated patients than untreated patients (HR=0.73, 95% CI [0.57-0.94]). We did not find evidence of an association between interferon-beta/glatiramer acetate and the rate of transition to SPMS either over the 3-month intervals or for the duration of treatment. Patients treated for >5 years had a lower rate of relapses compared to those untreated (HR=0.70, 95% CI [0.57-0.86]).

Conclusion: Treatment with interferon-beta/glatiramer acetate suggests a beneficial effect on progression to irreversible disability and rate of relapses, but not on transition to SPMS.

Keywords: multiple sclerosis, interferon-beta, glatiramer acetate, number of relapses, progression to irreversible disability, transition to secondary-progressive multiple sclerosis

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system [1]. The disease severity varies greatly between patients and is characterized by sequences of relapses and progression of disability [2]. Canada has one of the highest prevalence of MS worldwide with approximately 93,500 persons diagnosed with MS [3].

Clinical trials suggest that immunomodulatory drugs reduce the progression of MS [4-6]. While clinical trials are the gold-standard to evaluate the efficacy of drugs, they generally have a short duration of follow-up [5] and include young patients with low levels of disability [5]. High quality observational studies can better assess the long-term effect of immunomodulatory drugs on MS in real-life situations as they do not exclude people based on MS severity and have longer follow-up [7, 8].

The few observational studies [9-16] that investigated the long-term effects of interferon-beta and glatiramer acetate on irreversible disability measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) led to conflicting results. Most of the studies [9, 10, 15] showing a beneficial effect of treatment on MS failed to account for potential time-dependent confounding in the association of interferon-beta/glatiramer acetate and irreversible disability. Karim et al. addressed this bias and found no association between interferon-beta and progression to irreversible disability [12].

Investigations of other clinically important outcomes such as number of relapses and transition to SPMS have also lead to contradictory results [14, 15, 17-19]. This may be explained by the lack of standardized definition of transition to SPMS, but also to insufficient consideration for confounding [20]. Recently, Brown et al. estimated the effect of immunomodulatory drugs on the risk of conversion to secondary progressive MS. They found that patients treated with interferon-

beta/glatiramer acetate had a lower hazard of conversion to SPMS than matched untreated patients [21].

Finally, most studies ignore the cumulative treatment effect of interferon-beta or glatiramer acetate on the outcomes of MS, even if it is recommended to model cumulative effects to capture long-term treatment effect [22, 23]. Only Karim et al. estimated the effect of the cumulative exposure of interferon-beta and progression to irreversible disability and they found no significant association with MS outcomes [12].

As MS is a heterogeneous disease, the investigation of multiple outcomes is necessary to capture different dimensions of disease progression [24]. The objective of this study is to estimate the effect of current and 10-year cumulative use of interferon-beta/glatiramer acetate on: i) progression to irreversible disability, ii) transition from RRMS to SPMS, and iii) number of relapses. Interferon-beta and glatiramer acetate were studied as a single exposure because they are in the same therapeutic class and they also have a similar efficacy [25].

METHODS

Study design

Data were drawn from a prospective cohort of 3905 patients with MS followed at the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) Multiple Sclerosis Clinic from 1977 to 2016. Information on progression of MS, history of treatments and reproductive history were collected at each visit. Patients with confirmed diagnosis of RRMS and no prior transition to SPMS were included in the analysis. In Canada, the first immunomodulatory drug was licensed on July 1st, 1995; therefore, patients who had their diagnosis before 1995 were only included in the analysis

from July 1st, 1995, as they could not be exposed before that date. Moreover, MS patients taking other immunomodulatory drugs were excluded.

This study was approved by the Ethics Research Committee of the CHUM Research Centre.

Analytic samples

Patients were followed from the date of first diagnosis until April 30, 2016. Because visits were not pre-scheduled on a regular basis, follow-up was divided into 3-month intervals and pooled across subjects [26]. Three outcomes (progression to irreversible disability, transition to SPMS and number of relapses) were studied. Visits to the MS clinics were used to define the outcome. If no visit occurred in a given three-month interval, we assumed that the disease severity (EDSS) was at the same level than it was in the previous interval and that no event (relapses or transition to SPMS) occurred in the given interval. For progression to irreversible disability and the number of relapses, subjects were followed until their last visit, while for transition to SPMS, they were followed until the earliest time between transition and end of follow-up.

Description of variables

Study outcomes

Progression to irreversible disability was defined as the first documented $EDSS \geq 6$ and <10 , which corresponds to the threshold used in the literature to identify progression to irreversible disability [9, 11, 12, 14]. As a sensitivity analysis, we also considered the early disability accumulation using an $EDSS \geq 4$ and <10 [11, 27-29] (Supplemental material, Table S1). Transition to SPMS was defined using the date of diagnosis of SPMS. The MS clinic defines the diagnosis of SPMS as having one-unit increase in EDSS over at least 6 months, among patients with $EDSS \geq 4$ who did not experience a relapse. At each visit, patients reported their symptoms,

which were classified as relapse or not by their neurologist. At the first visit, the neurologist also recorded the history of patients' previous relapses.

Exposures

The main exposure variable was an indicator of use of interferon-beta/glatiramer acetate in the 3-month interval versus not having used any medication during the 3-month interval. Prescription start dates and durations were used to measure exposure of interferon-beta/glatiramer acetate under the assumption of perfect adherence to treatment. A patient who stopped using the treatment for a period was considered untreated during this interval. The cumulative effect of interferon-beta/glatiramer acetate was defined as the total number of years treated (excluding interruptions) and was categorized as follows: 0 year, ≤ 2 years,]2-5] years, and > 5 years.

Potential confounders and predictors of the association between interferon-beta/glatiramer acetate and the clinical outcomes

We hypothesized that the association between the use of interferon-beta/glatiramer acetate and each of the three outcomes could be confounded by pregnancy in the past 3 months, number of relapses in the past 3 months, EDSS in the past 3 months, age and time since RRMS onset, as shown in the directed acyclic graphs (Figure 1). Using the date of pregnancy, we created an indicator taking the value of 1 if the patient was pregnant in the past 3 months and 0 otherwise. The variables age and time since RRMS onset were created using the date of RRMS diagnosis and were both considered as continuous variables. We also considered the results of the cerebral spinal fluid (CSF) test and sex as predictors. A variable indicating the results of the CSF test was coded as follows: no test, normal test, abnormal test.

Missing values

The EDSS score was not systematically measured at each visit, leading to missing values in EDSS in the past 3 months, EDSS at RRMS onset and the outcome progression of irreversible disability. Multivariate Imputation by Chained Equations procedure [30, 31] was used to impute only EDSS in the past 3 months and EDSS at RRMS onset.

Statistical analyses

We estimated the effect of interferon-beta/glatiramer acetate on each of the clinical outcomes using marginal structural models. Three models were used for each of use and cumulative use of interferon-beta/glatiramer acetate: a pooled logistic regression model for both the progression to irreversible disability and transition to SPMS and a pooled Poisson regression model for the number of relapses. Hazard ratios were estimated from the pooled logistic regression model and rate ratio from the Poisson regression. Pooled logistic regression approximates the Cox model when the time intervals are short and the event rate in each intervals are low, as in the current analysis [26]. Intra-individual correlations were taken into account using generalized estimating equations.

Estimation of probability of treatment and censoring

Inverse probability of treatment models [32] recreates a pseudo-population with balanced covariates between patients treated with interferon-beta/glatiramer acetate and those untreated.

The treatment propensity score was estimated using entropy balancing, a non-parametric approach which combines the possibility of incorporating a large number of moment conditions in the calculation of the weights, with the possibility of directly implementing the exact balance [33].

The dependent variable was the use of interferon-beta or glatiramer acetate in the past 3 months.

The model included potential confounders of the association between interferon-beta/glatiramer

acetate and the clinical outcomes measured at baseline and in the past 3 months as well as predictors of the clinical outcomes. More specifically, CSF and sex were considered as predictors of progression to irreversible disability. For transition to SPMS, we considered CSF, sex and progression to irreversible disability. CSF, sex and transition to SPMS were considered as predictors of the number of relapses.

To control for attrition in our cohort, we estimated a propensity of censoring score using the entropy balancing. The dependent variable was the probability of not being censored by the end of each 3-month interval and included the same independent variables as for the treatment propensity score.

To improve the precision of the models, we stabilized the weights [34]. Finally, we created a global weight by multiplying the stabilized treatment weights and the stabilized censoring weights. We also evaluated the balance of the stabilized weights by comparing the distribution of covariates between the treatment groups using absolute means differences and the overall shape of the two distributions using Kolmogorov-Smirnov (KS) distance [35]. Mean differences of less than 0.10 suggest a good level of balance between treatment groups [36] and KS distance of less than 0.05 suggests a good overlapping between the two distributions [35].

As sensitivity analysis, we estimated the effect over 5 years of follow-up in order to make comparisons with short-term follow-up studies.

Analyses were conducted in SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) and R 3.5.0 (R Core Team, Vienna, Austria; 2014).

RESULTS

A total of 3,008 patients had a confirmed diagnosis of RRMS. We further excluded 21 patients because they had only one visit, 272 patients because they had their diagnosis of RRMS before July 1st, 1995 and they did not have data available after the introduction of immunomodulatory drugs; and 217 patients because they used other immunomodulatory drugs. Therefore, 2498 patients were retained for the analysis (Figure S1). Patients retained in the analysis were similar to those not retained in terms of age and EDSS score at first visit (Table S2).

About three quarters of patients were female and the median age at MS diagnosis was 35 years (Interquartile range (IQR) =28-42). The median duration of follow-up was 13 years (IQR=7-20). The proportion with an EDSS score ≥ 6 was 5% both at first visit and at 5 years, and 8% at 10 years. The correlation in EDSS scores within patients was high (intraclass correlation coefficient=85.4%). Approximately 30% of patients with RRMS were prescribed interferon-beta as their first MS medication, with a median duration of use of 3 years, whereas 15% used glatiramer acetate as their first medication with a median duration of 4 years (Table 1).

Inverse probability of treatment and censoring weighting

Because the distribution of weights was highly similar across imputation sets, we showed the results of the modeling of treatment and censoring weights for the first set of imputed data. The means of all stabilized weights at each interval were close to 1 (Figure S2), suggesting a correct specification of the models [37]. Once stabilized, treatment weights were balanced between patients treated with interferon-beta/glatiramer acetate and those untreated, with a mean difference lower than 0.10 for all variables and a KS distance lower than 0.05 (Figure S3) for the majority of the variables.

Causal effects of interferon-beta/glatiramer acetate on the clinical outcomes of MS

Progression to irreversible disability

We observed a reduction of 27% in the rate of progression to irreversible disability among people treated with interferon-beta/glatiramer acetate in the past 3 months compared to untreated patients (HR=0.73, confidence interval, 95% CI [0.57-0.94]) (Table 2). We did not find any significant association between progression to irreversible disability and the cumulative effect of treatment. Indeed, the estimates were close to the null and the confidence intervals were relatively precise.

Transition to SPMS

We did not find evidence of an association between interferon-beta/glatiramer acetate and the rate of transition to SPMS either over the 3-month intervals or for the duration of treatment. However, we observed a non-statistically significant increase in the rate of transition to SPMS among patient treated for more than 5 years compared to untreated patients (HR=1.21, 95% CI= [0.73-1.99]).

Rate of relapses

We observed a non-statistically significant reduction of 18% in the rate of relapses among patients treated with interferon-beta/glatiramer acetate between 2 and 5 years compared to untreated patients (Rate Ratio (RR)=0.82, 95% CI [0.56-1.21]). The reduction was statistically significant when we considered patients treated for > 5 years compared to untreated patients (RR=0.70, 95% CI= [0.57-0.86]).

When we estimated the effects over 5 years of follow-up (Table S4), we did not find evidence of an association between interferon-beta/glatiramer acetate and progression to irreversible disability, either over the 3-month intervals or for the duration of treatment. We observed a non-

statistically significant reduction of 38% in the hazard of transition to SPMS among patients treated with interferon-beta/glatiramer acetate for ≤ 2 years compared to untreated (HR=0.62, 95% CI [0.36-1.07]). Similar results for the rate of relapses over 10 years was observed over 5 years of follow-up.

DISCUSSION

In this study, we estimated the effect of interferon-beta/glatiramer acetate as well as their cumulative effect on three clinical outcomes of MS over 10 years of follow-up.

We found a reduction in the hazard of progression to irreversible disability among patients treated with interferon-beta/glatiramer acetate, although the association between the cumulative effect of interferon-beta/glatiramer acetate and progression to irreversible disability was not statistically significant. Karim et al. estimated the effect of interferon-beta as well as the cumulative effect on irreversible disability, and found no association between the use of interferon-beta (neither the cumulative effect) and time to progression to irreversible disability [12]. Several reasons may explain the differences between their results and ours for the main exposure. The exposure and outcome variables were not defined in the same way. For the exposure variable, we considered people treated with interferon-beta and glatiramer acetate versus untreated patients, whereas Karim et al. considered only people treated with interferon-beta versus untreated patients [12] The outcome in Karim et al.'s study was time to reach progression to irreversible disability, while in our study it was progression to irreversible disability.

Our results for transition to SPMS were in the same direction as those of Brown et al. only for patients treated at ≤ 2 years, who found a significant decrease among people treated with

interferon-beta or glatiramer acetate compared to those untreated [21]. The small number of people who transitioned in some time intervals may have hampered our ability to detect significant results.

Even though the rate of relapses is one of the primary endpoints in clinical trials [4, 24], it is seldom considered in observational studies. In this study, we did not find an association between the use of interferon-beta/glatiramer acetate in the past 3 months and the rate of relapses. Nevertheless, the results suggest that the cumulative treatment effect is related to a lower rate of relapses, and the effect was more noticeable when the patients had a duration of treatment > 5 years.

Our results underscore the importance of studying multiple outcomes in order to achieve a better understanding of the effect of immunomodulatory drugs on different aspects of MS progression. Disability progression may be difficult to detect in early stage of MS [24]; therefore, the number of relapses, which is a clinical measure of disease activity, can provide relevant information regarding disease severity. Moreover, the use of different outcomes related to MS course and progression allows for a more holistic evaluation of the effectiveness of the treatment.

To make a causal interpretation, assumptions such as conditional exchangeability, positivity, consistency, and accurate specification of the model should be respected. The associations of interest between interferon-beta/glatiramer acetate and the outcomes of MS were estimated on a dataset for which the distribution of potential confounders was balanced between the exposed and unexposed, reducing the likelihood of confounding. Although we controlled for many potential confounders such as number of relapses in the past 3 months, EDSS in the past 3 months, we did not have information on variables related to MRI and neutralising antibodies which can lead to residual confounding. Practical positivity can be violated due to small sample sizes in some

intervals [38]. For this analysis, we considered people treated with interferon-beta/glatiramer acetate in the past 3 months versus those without medication in the past 3 months and, from our perspective, the exposure is well-defined. Finally, we assume that the weights were correctly specified [39].

Additional limitations should be acknowledged. Since the variables have been collected in the context of clinical monitoring, they can be subject to a lack of accuracy. Relapses were assessed by clinicians based on information reported by patients. Due to the high heterogeneity in patient population, potential misclassification bias can be introduced in the study. Despite the long follow-up, the number of events of progression to irreversible disability and transition to SPMS was low, which can lead to imprecise results. Finally, there were some missing values for the variables related to EDSS. We used multiple imputations for the confounders; however, we did not impute progression to irreversible disability. We compared the distribution of imputed variables to those excluding the missing values and they were almost the same (Figure S4).

In conclusion, the effect of the use of interferon-beta/glatiramer acetate differed depending on the outcome used. To our knowledge, this is the first study to examine the effect of two immunomodulatory drugs on disease activity and MS progression. These results highlight the importance of considering multiple outcomes relevant to MS when assessing the long-term effect of immunomodulatory drugs and provide real-life evidence on the effect of these treatments.

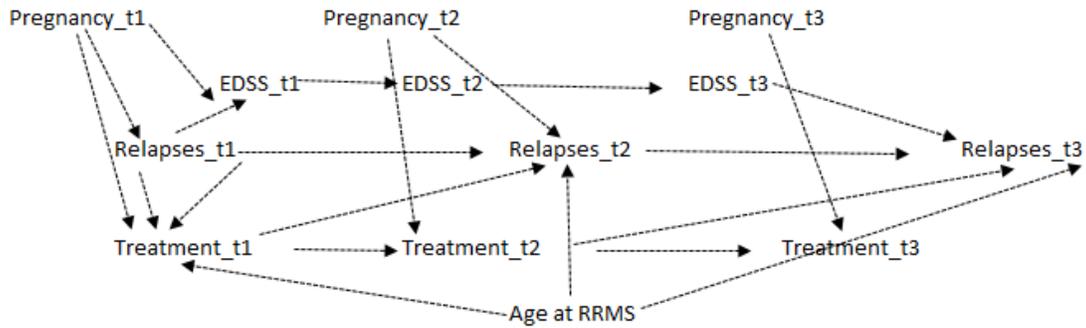


Figure 1: Directed acyclic graphical showing the relationships between the use of interferon-beta/glatiramer acetate, number of relapses and time-dependent confounders, with 3 time points: t1, t2, t3.

Table 1: Characteristics of patients included in the analysis, Montreal, Canada, 1977-2016

Characteristics	Patients with RRMS (n=2498)
Female, %	77.2
Age at MS diagnosis, median (IQR ^a), years	35.2 (28.2, 42.4)
Duration of follow-up, median (IQR ^a), years	12.9 (6.7,19.7)
At baseline	
EDSS score ≥ 4 , %	9.6
EDSS score ≥ 6 , %	5.1
At 5 years of follow-up	
EDSS score ≥ 4 , %	7.8
EDSS score ≥ 6 , %	5.1
At 10 years of follow-up	
EDSS score ≥ 4 , %	12.4
EDSS score ≥ 6 , %	8.4
Variation in the EDSS scores within patients (ICC ^b), %	85.4
Interferon-beta	
First use, %	31.3
Duration, years, median (IQR ^a)	2.91 (1.1, 7.3)

Glatiramer acetate	
First use, %	15.0
Duration, years, median (IQR ^a)	3.7 (1.2, 8.0)
Never being treated, %	42.1

^a Interquartile range

^b Intraclass correlation coefficient

Table 2: Estimates of association between interferon-beta/glatiramer acetate and the clinical outcomes of MS (main analysis), imputed data, Montreal, Canada, 1977-2016

	Hazard Ratio [95% Confidence Interval] ^a		Rate Ratio [95% Confidence Interval] ^b
	Progression to irreversible disability (EDSS \geq 6 and EDSS < 10)	Transition to SPMS	Rate of relapses
Use of interferon-beta/glatiramer within 3 months			
Untreated	REF	REF	REF
Treated	0.73 [0.57-0.94]	1.00 [0.73-1.37]	0.97 [0.87-1.09]
Cumulative duration of treatment			
0 year	REF	REF	REF
\leq 2 years	1.00 [0.74-1.35]	0.84 [0.55-1.29]	0.96 [0.84-1.09]
>2 to 5 years	0.95 [0.70-1.28]	0.98 [0.66-1.48]	0.82 [0.56-1.21]
> 5 years	0.81 [0.54-1.21]	1.21 [0.73-1.99]	0.70 [0.57-0.86]

EDSS, Expanded disability status scale

^aEstimated from pooled logistic regression model with propensity scores for treatment and censoring.

^bEstimated from pooled Poisson regression model with propensity scores for treatment and censoring.

REFERENCES

1. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700-22. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x.
2. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):132-41. doi:10.1159/000360528.
3. Gilmour H, Ramage-Morin PL, Wong SL. Sclérose en plaques: prévalence et conséquences. *Rapports sur la santé*. 2018;29(1):3-9.
4. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, Kremenchutzky M, Verdun di Cantogno E, Cornelisse P et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1202-7. doi:10.1136/jnnp-2014-310024.
5. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, Hadjigeorgiou GM, Heliopoulos I, Papathanasopoulos P et al. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144538. doi:10.1371/journal.pone.0144538.
6. Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, Knappertz V. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e327. doi:10.1212/NXI.0000000000000327.
7. Montalban X. Review of methodological issues of clinical trials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;311 Suppl 1:S35-42. doi:10.1016/S0022-510X(11)70007-7.
8. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract*. 2010;114(3):c173-7. doi:10.1159/000262299.
9. Veugelers PJ, Fisk JD, Brown MG, Stadnyk K, Sketris IS, Murray TJ et al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Mult Scler*. 2009;15(11):1286-94. doi:10.1177/1352458509350307.
10. Izquierdo G, Garcia-Agua Soler N, Rus M, Garcia-Ruiz AJ. Effectiveness of glatiramer acetate compared to other multiple sclerosis therapies. *Brain Behav*. 2015;5(6):e00337. doi:10.1002/brb3.337.
11. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(4):300-6. doi:10.1002/ana.21102.
12. Karim ME, Gustafson P, Petkau J, Zhao Y, Shirani A, Kingwell E et al. Marginal structural Cox models for estimating the association between beta-interferon exposure and disease progression in a multiple sclerosis cohort. *Am J Epidemiol*. 2014;180(2):160-71. doi:10.1093/aje/kwu125.
13. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, Fisk JD, Murray TJ, Bhan V et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology*. 2007;69(15):1498-507. doi:10.1212/01.wnl.0000271884.11129.f3.
14. Goodin DS, Jones J, Li D, Traboulsee A, Reder AT, Beckmann K et al. Establishing long-term efficacy in chronic disease: use of recursive partitioning and propensity score adjustment to estimate outcome in MS. *PLoS One*. 2011;6(11):e22444. doi:10.1371/journal.pone.0022444.
15. Drulovic J, Kostic J, Mesaros S, Dujmovic Basuroski I, Stojsavljevic N, Kistic-Tepavcevic D et al. Interferon-beta and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115 Suppl 1:S65-9. doi:10.1016/j.clineuro.2013.09.024.

16. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2012;308(3):247-56. doi:10.1001/jama.2012.7625.
17. Bergamaschi R, Quaglioni S, Tavazzi E, Amato MP, Paolicelli D, Zipoli V et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(13):1732-40. doi:10.1177/1352458512445941.
18. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, Lisovskaja V, Hillert J, Dahle C et al. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler*. 2013;19(6):765-74. doi:10.1177/1352458512463764.
19. Zhang T, Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Gustafson P, Petkau J et al. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):990-1000. doi:10.1111/ene.12698.
20. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2016;139(Pt 9):2395-405. doi:10.1093/brain/aww173.
21. Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-87. doi:10.1001/jama.2018.20588.
22. Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Stat Med*. 2012;31(11-12):1014-30. doi:10.1002/sim.4343.
23. Pazzagli L, Linder M, Zhang M, Vago E, Stang P, Myers D et al. Methods for time-varying exposure related problems in pharmacoepidemiology: An overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(2):148-60. doi:10.1002/pds.4372.
24. Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Mult Scler Int*. 2014;2014:262350. doi:10.1155/2014/262350.
25. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-40. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.002.
26. D'Agostino RB, Lee ML, Belanger AJ, Cupples LA, Anderson K, Kannel WB. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. *Stat Med*. 1990;9(12):1501-15. doi:10.1002/sim.4780091214.
27. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126(Pt 4):770-82. doi:10.1093/brain/awg081.
28. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, Group L. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):916-21. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02241.x.
29. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1900-13. doi:10.1093/brain/awq076.
30. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res*. 2011;20(1):40-9. doi:10.1002/mpr.329.
31. Buuren SV, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*. 2011;45(3).

32. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
33. Hainmueller J. Entropy Balancing for Causal Effects: A Multivariate Reweighting Method to Produce Balanced Samples in Observational Studies. *Political Analysis*. 2012(20):25-46. doi:10.1093/pan/mpr025.
34. Robins JM, Greenland S, Hu FC. Estimation of the Causal Effect of a Time-varying Exposure on the Marginal Mean of a Repeated Binary Outcome. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:687-700.
35. Greifer N. Covariate Balance Tables and Plots. 2020. <https://cran.r-project.org/web/packages/cobalt/cobalt.pdf>. Accessed July 15, 2020 2020.
36. Stuart EA, Lee BK, Leacy FP. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(8 Suppl):S84-S90 e1. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.01.013.
37. Hernan MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(7):578-86. doi:10.1136/jech.2004.029496.
38. Hernan MA, Robins JM. *Causal Inference: What If*. Chapman & Hall: CRC; 2020.
39. Cole SR, Hernan MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):656-64. doi:10.1093/aje/kwn164.

Supplementary material

We did not find any association between the use of interferon-beta/glatiramer acetate within 3 months and the early disability accumulation. However, we observed an increase in the hazard of early disability accumulation among patients treated less than 2 years compared to untreated patients over 10 years of follow-up.

Table S1: Estimates of association between interferon-beta/glatiramer acetate and early disability accumulation, imputed data, Montreal, Canada, 1977-2016

A) 10 years of follow-up

	Hazard Ratio [95% Confidence Interval] ^a
	Early disability accumulation (EDSS \geq 4 and EDSS <10)
Use of interferon-beta/glatiramer within 3 months	
Untreated	REF
Treated	1.12 [0.92-1.37]
Cumulative duration of treatment	
0 year	REF
\leq 2 years	1.41 [1.11-1.80]
>2 to 5 years	1.12 [0.87-1.46]
> 5 years	1.09 [0.79-1.52]

EDSS, Expanded disability status scale

^aEstimated from pooled logistic regression model with propensity scores for treatment and censoring.

B) 5 years of follow-up

	Hazard Ratio [95% Confidence Interval] ^a
	Early disability accumulation (EDSS \geq 4 and EDSS <10)
Use of interferon-beta/glatiramer within 3 months	
Untreated	REF
Treated	1.11 [0.84-1.48]
Cumulative duration of treatment	
0 year	REF
\leq 2 years	1.26 [0.93-1.72]
>2 to 5 years	0.95 [0.62-1.47]

EDSS, Expanded disability status scale

^aEstimated from pooled logistic regression model with propensity scores for treatment and censoring.

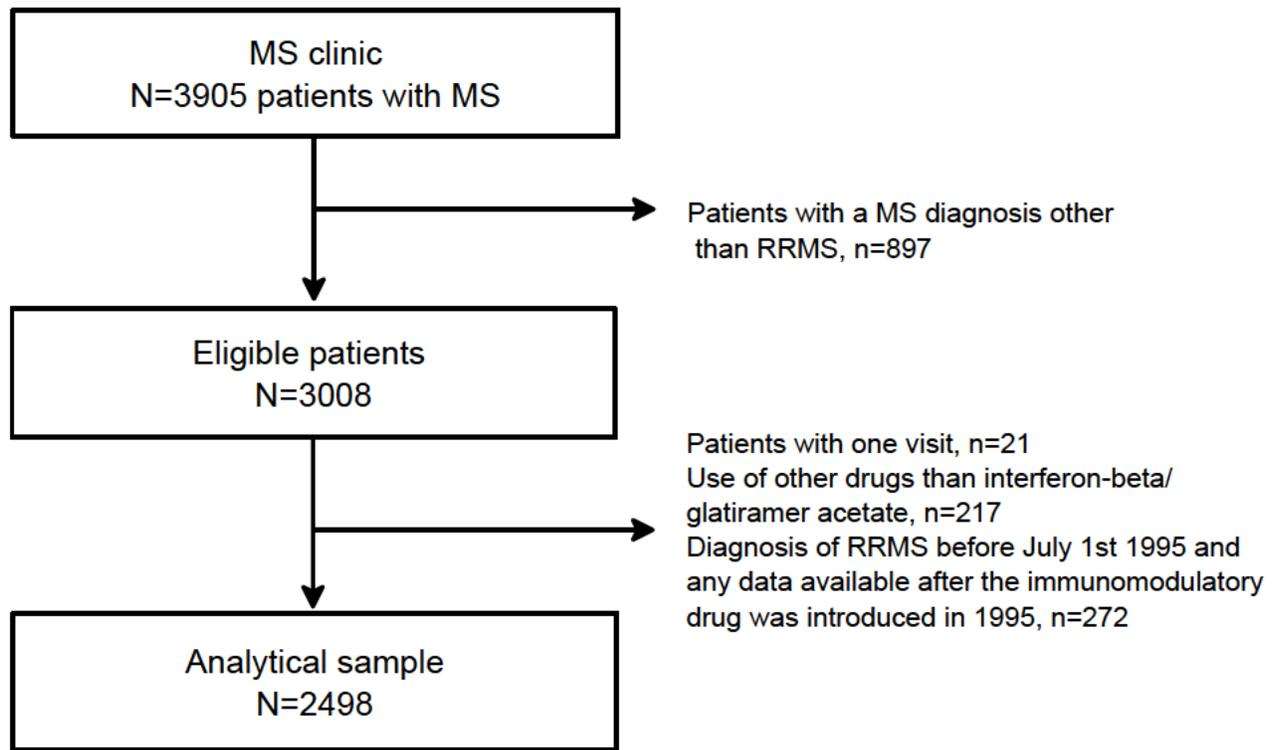


Figure S1: Establishment of the analytical sample from the MS clinic, Montreal, Canada, 1977-2016

Table S2: Characteristics of included and excluded patients at their entry in the MS clinic,

Montreal, Canada, 1977-2016

Characteristics	Included patients (n=2498)	Excluded patients (n=510)
Female, %	77.2	68.2
Age (years), median (IQR)	36.8 (29.7, 44.9)	37.1 (29.2, 43.5)
EDSS score, median (IQR)	2.0 (1.0, 3.0)	2.5 (1.5, 3.5)

EDSS, Expanded disability status scale.; IQR, Interquartile range

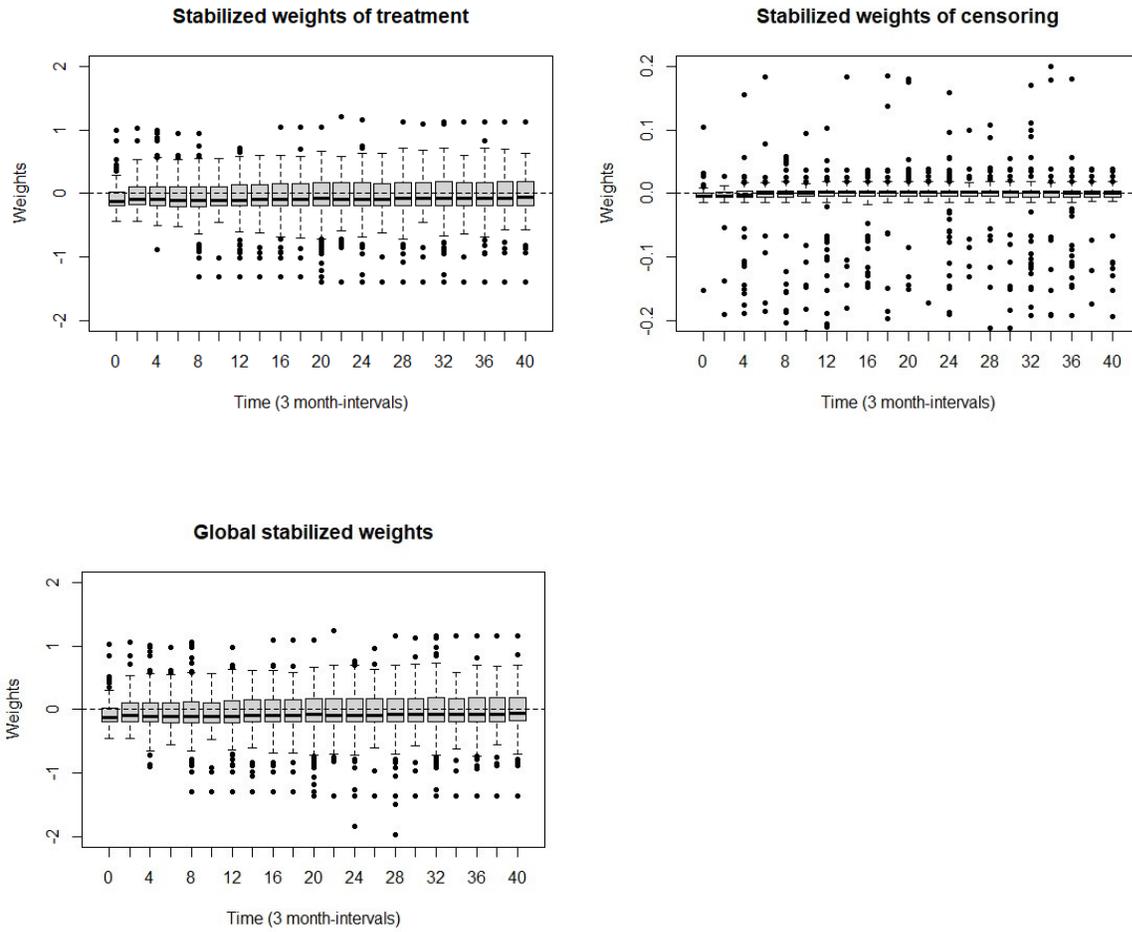
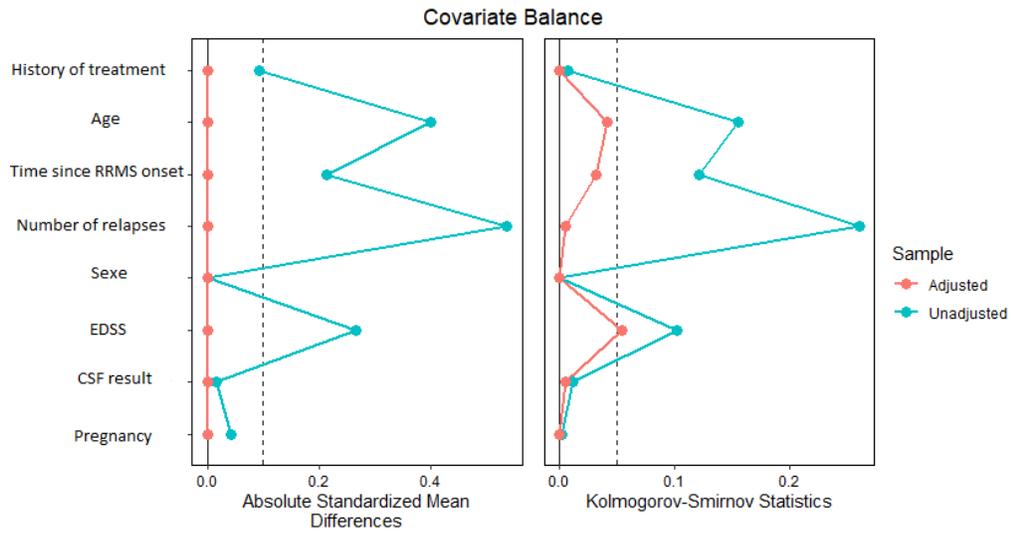


Fig. S2: Distribution of the stabilized weights over time for the first set of imputed data (outcome: progression to irreversible disability), Montreal, Canada, 1977-2016. Weights are shown on a logarithmic scale.

A) Numerator of the weights



B) Denominator of the weights

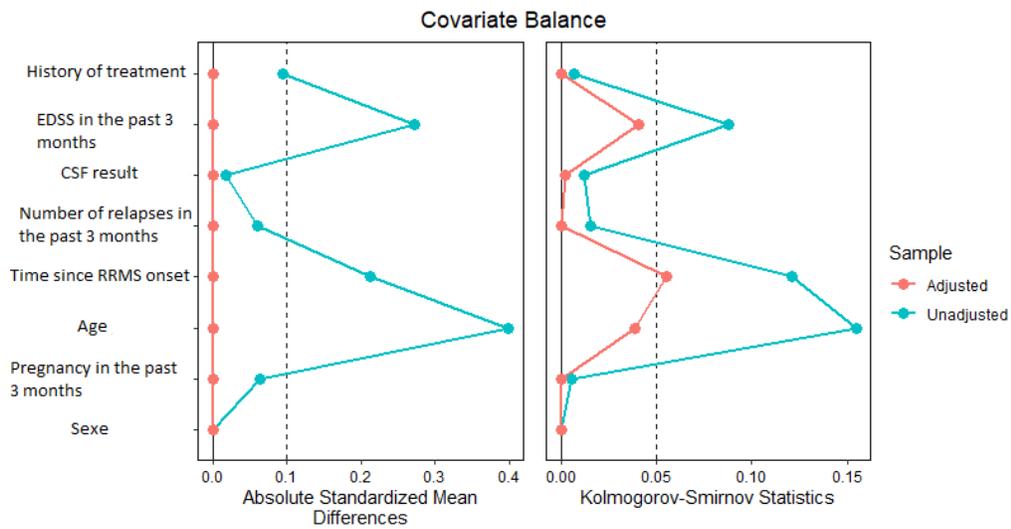


Figure S3: Distribution of the selected characteristics between patients treated with interferon-beta/glatiramer acetate and those untreated (outcome: progression to irreversible disability) for the first set of imputed data, Montreal, Canada, 1977-2016. All variables for the estimation of the numerator of the weights were measured at RRMS diagnosis.

Panel A shows the numerator of the stabilized weights and Panel B the denominator of the stabilized weights. The red line represents the standardized absolute mean differences and the Kolmogorov-Smirnov statistics after estimation of the weights. The blue line represents statistics for unadjusted data. Standardized absolute mean differences and Kolmogorov-Smirnov statistics were below the cut-off (dotted line) after estimation of the weights, suggesting a good balance of covariates between treated and untreated patients.

Table S4: Estimates of association between interferon-beta/glatiramer acetate and the clinical outcomes of MS over 5 years of follow-up (sensitivity analysis), imputed data, Montreal, Canada, 1977-2016

	Hazard Ratio [95% Confidence Interval] ^a		Rate Ratio [95% Confidence Interval] ^b
	Progression to irreversible disability (EDSS \geq 6 and EDSS < 10)	Transition to SPMS	Rate of relapses
Use of interferon-beta/glatiramer within 3 months			
Untreated	REF	REF	REF
Treated	1.01 [0.71-1.44]	0.84 [0.53-1.33]	0.93 [0.81-1.07]
Cumulative duration of treatment			
0 year	REF	REF	REF
\leq 2 years	1.01 [0.68-1.50]	0.62 [0.36-1.07]	0.93 [0.80-1.08]
>2 to 5 years	1.00 [0.62-1.65]	0.74 [0.40-1.40]	0.85 [0.70-1.03]

EDSS, Expanded disability status scale

^aEstimated from pooled logistic regression model with propensity scores for treatment and censoring.

^bEstimated from pooled Poisson regression model with propensity scores for treatment and censoring.

As shown by the figure, there is a complete overlap between the distribution of EDSS in the past 3 months in the dataset that excluding missing values (left) and the ten imputed datasets. Nevertheless, the multiple imputations performed less well for EDSS at RRMS onset (right), especially for the higher scores.

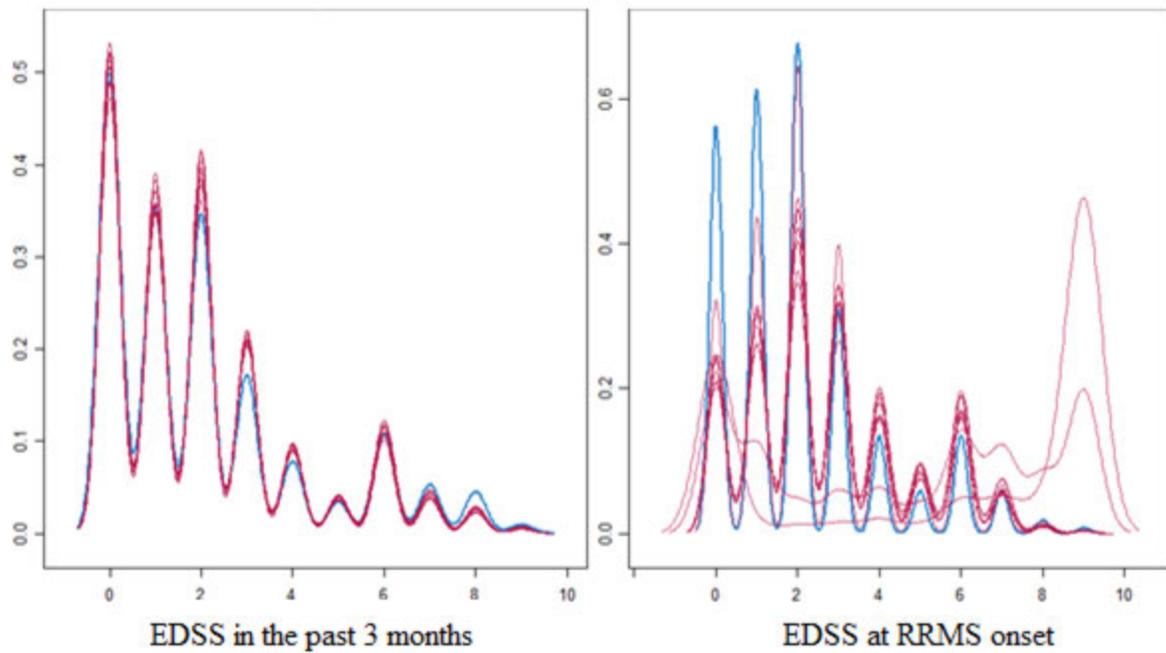


Figure S4: Distribution of the variables excluding the missing values (blue) and the one of the 10 imputed datasets (purple)



Original article

Does age at diagnosis influence the use of health services for multiple sclerosis?

Miceline Mésidor^{a,b,d}, Marie-Pierre Sylvestre^{a,b}, Ruth Ann Marrie^c, Marie-Claude Rousseau^{b,d,*}^a Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada^b Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada^c Departments of Medicine and Community Health Sciences, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada^d Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut National de la Recherche Scientifique, Canada

ARTICLE INFO

Keywords:

Multiple sclerosis
Age at diagnosis
Health services
Québec

ABSTRACT

Background: Clinical studies suggest that disease course of multiple sclerosis (MS) differs according to age of onset. However, most of these studies were cross-sectional and had modest sample sizes. Population-based administrative data provide an alternative long-term perspective on disease progression and further document the association between age at diagnosis and progression of MS. Our objective was to study the association between age at diagnosis and the use of health services for MS.

Methods: Data on 1426 subjects with MS were extracted from the Québec Birth Cohort on Immunity and Health, which includes 400,611 individuals born in Québec between 1970 and 1974, followed until 2014 using administrative databases. Subjects who had ≥ 3 hospital or physician claims for MS during the follow-up were classified as having MS using an algorithm validated previously. Four indicators of health services use for MS were considered: number of visits to a neurologist, number of visits to a general practitioner (GP), number of visits in an emergency room and number of days of hospitalization. Generalized additive models, with a quasi-Poisson distribution were used to estimate the association between age at diagnosis and the rates of health services. Models were adjusted for the duration of follow-up, the proportion of women and the proportion of individuals who are materially and socially disadvantaged.

Results: Most subjects (76%) were women and 29% of them were between 21 and 29 years old at MS diagnosis. Subjects who were diagnosed with MS before age 29 years had a higher rate of visits to a neurologist, a higher rate of hospitalization and a lower rate of visits to a GP in the first year following MS diagnosis compared to those who were diagnosed at age 29 years or later. There were not many differences observed between subjects who had MS diagnosis before 29 years and those who had MS diagnosis at least at 29 years in the other periods of follow-up for all the indicators of health services.

Conclusion: Although we observed some changes in the rates of visits to a neurologist and to a GP between the two diagnostic age groups, we could not conclude that age at diagnosis influences the rate of health services for MS. The use of health services allowed us to describe the association between age at diagnosis and the progression of MS at the population level.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is the most common cause of non-traumatic disability in young adults. MS is usually diagnosed between age 20 and 40 years (Kamm et al., 2014); however cases have been reported in children and adolescents (Kamm et al., 2014) with approximately 1.2–6% of MS onset occurring before age 16 years (Ozakbas et al., 2012).

Clinical studies (Alroughani et al., 2016; Cierny et al., 2017; Myhr et al., 2001; Ozakbas et al., 2012; Scalfari et al., 2011; Tremlett et al., 2006) suggest that age of onset influences the disease course of MS but results are not consistent. In some studies, MS evolved more rapidly among patients with early onset MS (before 18 years) possibly due to greater inflammation as manifest by higher relapse rates (Ozakbas et al., 2012). In other studies, early onset was associated with a better prognosis, characterized by a lower progression of disability

* Corresponding author at: Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut National de la Recherche Scientifique (INRS), Laval, QC, Canada.

E-mail addresses: marie-claude.rousseau@inrs.ca, marie-claude.rousseau@iaf.inrs.ca (M.-C. Rousseau).<https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102555>

Received 13 May 2020; Received in revised form 17 September 2020; Accepted 30 September 2020

2211-0348/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

and lower hazard of conversion to secondary progressive MS (Alroughani et al., 2016; Cierny et al., 2017; Myhr et al., 2001; Scalfari et al., 2011; Tremlett et al., 2006). Importantly, most studies that focused on age at diagnosis and progression of MS (Alroughani et al., 2016; Cierny et al., 2017; Myhr et al., 2001; Ozakbas et al., 2012) were cross-sectional (Alroughani et al., 2016; Cierny et al., 2017; Ozakbas et al., 2012) and had modest sample sizes, which may have led to imprecise and thus inconclusive results. Finally, retrospective assessment of disease progression is further complicated by its association with disease duration. Indeed, although early onset subjects develop significant disability over a longer period after their diagnosis; they tend to be younger when the disability appears compared to subjects with late onset.

Considering the behavioral model of health care use, the use of health services reflects patient-perceived and professional-defined need factors, enabling factors, as well as predisposing factors such as age (Andersen, 1995; Beckerman et al., 2008). However, the effect of age at diagnosis on the use of health services has received limited attention. Population-based administrative data provide an alternative long-term perspective on disease progression and further document the association between age at diagnosis and progression of MS from a health system perspective. Evans et al. studied the characteristics of hospitalized MS patients and found that subjects with early onset disease had a higher rate of all-cause hospital admissions between 1986 and 2008 compared to patients with late onset (Evans et al., 2012). Hospitalization was the outcome generally used for health services, since it reflects greater disease severity (Al-Sakran et al., 2020; Evans et al., 2012). However, other outcomes such as visits to physicians (specialist and general practitioner) are important in order to fully evaluate the burden of the disease and to inform public health managers about resources needed by patients over the course of living with MS.

To our knowledge, no study has evaluated the effect of age at diagnosis on the use of different indicators of MS-related health services. The current study aimed to describe the use of health services according to age at diagnosis and to investigate the association between age at diagnosis and the use of health services for MS.

2. Methods

2.1. Study design

The Québec Birth Cohort on Immunity and Health (QBCIH) was originally designed to address hypotheses about long term effects of early life immunization on the risk of inflammatory and autoimmune diseases (Rousseau et al., 2018). For the present analyses, it allowed for long term follow-up of a group of individuals that is highly representative of the base population. The cohort was created by probabilistic linkage of the birth registry and the provincial Healthcare Registration file (Fair, 2004; Sayers et al., 2016). Canada has a universal public health system, Medicare (Assurance-Maladie) which is publicly funded and offers core medical and hospital services for all eligible persons. In 2018, 95% of the Québec population was covered by the public health system (Régie de l'assurance maladie du Québec 2019; Statistique Canada 2019). The provincial healthcare registration (Régie de l'assurance maladie du Québec) database contains information on medical services received by all Québec residents. Costs of physician visits, hospitalizations and medical procedures carried out in all sectors of care are covered. International Classification of Diseases (ICD) codes were used to record medical visits and hospitalizations. Only one diagnostic code is recorded per medical visit, whereas for hospitalizations one primary diagnostic code is mandatory and several secondary diagnostic codes can be documented (Lacasse et al., 2015). The QBCIH includes 400,611 individuals born after at least 32 weeks of gestation in Québec between January 1, 1970 and December 31, 1974, as documented in the birth registry. The resulting cohort consists of 90.4% of eligible individuals; the linkage was unsuccessful for the remaining

subjects (Rousseau et al., 2018; Salmon et al., 2019). Subjects were followed until December 31, 2014, when they were between 40 and 44 years old (Fig. S1). The methodology and cohort have been described in detail elsewhere for a first phase of the cohort (birth cohort 1974) (Rousseau et al., 2018) and for the entire cohort (Salmon et al., 2019).

Ethical approval for the constitution of the cohort, access to data and realization of the study was given by the Access to Information Commission of Québec (Commission d'accès à l'information), the Research Ethics Committee from the National Institute of Scientific Research (Institut national de la recherche scientifique, INRS) and the Québec Institute of Statistics (Institut de la statistique du Québec).

2.2. Data sources

Sociodemographic characteristics such as sex and date of birth, have been extracted from the birth registry for all subjects. From the death register, the date of death and the causes of death, if applicable, have been extracted. The 3-digit postal code based on the place of residence (available from 1987) and the deprivation indices were obtained from the healthcare registration file (Pampalon et al., 2009). The deprivation indices were created from census data for the years 1991, 1996, 2001 and 2006. Health services for MS were obtained from the medical services claims and the hospitalizations databases from the provincial health system. These data were available from 1983 for the medical services claims and from 1987 for hospitalizations.

2.3. Administrative case definition of MS

Subjects who had ≥ 3 hospitalizations or physician visit claims for MS (International Classification of Diseases, Ninth Revision [ICD-9] code 340, ICD-10 code G35) during the follow-up were classified as having MS. This definition is routinely used in research and was validated in the Canadian population and has a sensitivity of 99.5% and a specificity of 98.5% considering the medical records as the reference (Al-Sakran et al., 2018). Based on Marrie et al.'s works (Marrie et al., 2018), we considered as the same hospitalization any overnight hospitalizations starting within one day of discharge to another hospital with the same primary or secondary diagnostic codes. Any physician claims with MS codes reported on the same day were counted as one visit. In order to avoid double counting, physician claims that occurred at the same time as a hospitalization were not included.

2.4. Analytic sample

On April 1st, 1995, Québec implemented the ambulatory change policy, an important reform in its health policy to reduce public spending for health care, which was characterized by both a decrease in the length of hospitalization and in the number of short-term hospitalizations. To isolate the potential impact of the ambulatory change policy on the health services, we included only subjects who met the definition of MS after 1995. Subjects were censored at the date of death or at the end of the study.

2.5. Description of variables

2.5.1. Study outcomes

Four variables related to the health services were considered: the number of MS-related visits to a neurologist, the number of MS-related visits to a general practitioner (GP), the number of MS-related visits to an emergency room, and the number of days of hospitalization, with a primary or secondary diagnosis of MS.

2.5.2. Exposures variables

The first date of any health service (medical visits or hospitalizations) for MS or a demyelinating disease was considered as the date of MS diagnosis (Supplemental material, Table S1 provides all ICD codes

used). Age at MS diagnosis refers to the subject's age at the first MS or demyelinating disease claim. To contrast the use of health services between subjects of different ages, we categorized the age at MS diagnosis into two categories: between 21 and less than 29 years; ≥ 29 –45 years. We chose 29 years as a cutoff point to capture young adult onset. Time since MS diagnosis represents the duration (in years) between the date of diagnosis and the observation year. This variable was used as a proxy for disease progression since disease duration is strongly associated with disability.

2.5.3. Covariates

Covariates were identified based on the literature (Al-Sakran et al., 2020; Evans et al., 2012) and included sex, material and social deprivation indices. Instead of including socioeconomic status, we considered the material and social deprivation indices because they are more comprehensive than single measures such as income or education. Specifically, the material deprivation index includes the proportion of subjects aged 15 years or more without a higher certificate or diploma, who work, and the average income of subjects aged 15 years and more. Similarly, the social deprivation index comprises the proportion of subjects aged 15 years and over living alone in their home, who are separated, divorced or widowed, and finally the proportion of single-parent families. The material and social deprivation indices were constructed from census data for dissemination areas which include one or more blocks of houses in the same neighborhood, for a population of 400 to 700 subjects. Both variables were divided into quintiles according to the distribution in the Québec population, ranging from the most advantaged to the most disadvantaged (Pampalon et al., 2009). When the deprivation indices were not available for one year, data from a prior year was considered. More precisely, the deprivation indices from the 1996 census were considered for the years 1996 to 2000; those from the 2001 census for the years 2001 to 2005 and those from the 2006 census for the years 2006 to 2014. For the analysis, we regrouped the quintiles in two categories: the first three quintiles were considered as advantaged and the last two as disadvantaged.

2.6. Statistical analyses

Subjects were followed from the date of MS diagnosis until December 31, 2014. Since visits were not pre-scheduled on a regular basis but rather reported as they occurred over time, we divided data into 3-month intervals then pooled them across subjects (D'Agostino et al., 1990). Therefore, the first 4 periods of 3-month intervals represent the first year after MS diagnosis. We first described the rate of health services for the study population over time stratified by age at MS diagnosis ([21–29[years vs. [29–45] years). We did not adjust for calendar time or year of diagnosis, but instead for age. Because we used a birth cohort, age and calendar time convey the same information, and adjusting for age is akin to adjusting for calendar year. In each 3-month interval, the numerator corresponded to the number of health services used while the denominator corresponded to the number of subjects observed in the given interval. Rates were plotted against time since MS diagnosis and stratified by age at MS diagnosis. Then, we modelled the evolution of the rates using generalized additive models (GAM) with a quasi-Poisson distribution and the log of subjects in each interval as the offset. A quasi-Poisson distribution was preferred over a Poisson distribution as there were indications of overdispersion. Through GAM, a smooth, nonlinear association between time since MS diagnosis and each of the variable related to health services for MS (number of visits to a neurologist, to a GP, number of visits to an emergency room, and number of days of hospitalization) was estimated using cubic splines (Wood, 2017). The model was fitted using the penalized likelihood maximization and the smooth parameter was estimated by the Un-Biased Risk Estimator (UBRE) (Wood, 2017). Interaction between age at diagnosis and time since MS diagnosis was considered in order to explore modification effect between these two

Table 1

Characteristics of included and excluded subjects, the Québec Birth Cohort on Immunity and Health, 1970–2014, $n = 1659$.

	$n = 1426$ Included ^a	$n = 233$ Excluded ^b
Female, %	76.2	77.2
Age at diagnosis in years, median (IQR) ^c	32.4 (28.4–37.0)	21.5 (19.1–23.0)
Follow-up time in years, median (IQR) ^c	10.0 (5.4–14.1)	21.4 (19.0–22.8)
Materially disadvantaged ^d , %	41.2	42.1
Socially disadvantaged ^d , %	38.1	37.8

Compilation based on data from the ©Government of Québec, Institut de la statistique du Québec, 2017. Institut de la statistique du Québec is not responsible for compilations or interpretation of results.

^a MS definition met after 1995.

^b MS definition met before or in 1995.

^c IQR: Interquartile range.

^d Measured during the 3-month interval containing the first MS or demyelinating disease claim.

variables. All models were adjusted for the proportion of women, and the proportion of subjects materially and socially disadvantaged. To calculate the differences in rates between subjects who had MS before 29 years and those who had MS at or after 29 years, differences of predicted values between the two groups of age were made. Model fitting was investigated using residuals.

Analyses were conducted in SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) and R 3.5.0 (R Core Team, Vienna, Austria; 2014, package gam).

3. Results

A total of 1426 subjects met the case definition of MS after 1995. The majority (76%) of subjects were female and 29% were age 21 - 29 years at MS diagnosis. The median follow-up was 10 years (IQR = 5–14). The proportion of subjects who were materially and socially disadvantaged during the 3-month interval containing the first MS or demyelinating disease claim was respectively 41% and 38% (Table 1). Excluded subjects were younger at MS diagnosis and had a longer duration of follow-up than subjects included in the analyses but had similar proportions of females and distributions of material and social deprivation indices (Table 1).

Subjects diagnosed before 29 years were more likely female, materially and socially disadvantaged compared to those diagnosed at 29 years or later (Table 2).

Table 2

Characteristics of subjects diagnosed before 29 years and those diagnosed after 29 years, the Québec Birth Cohort on Immunity and Health, 1970–2014, $n = 1426$.

	$n = 407$ [21–29] ^a	$n = 1019$ [29–45] ^b
Female, %	80.1	74.6
Follow-up time in years, median (IQR) ^c	15.9 (14.4–17.4)	7.4 (4.1–10.7)
Materially disadvantaged ^d , %	43.4	40.4
Socially disadvantaged ^d , %	46.8	34.8

Compilation based on data from the ©Government of Québec, Institut de la statistique du Québec, 2017. Institut de la statistique du Québec is not responsible for compilations or interpretation of results.

^a Subjects diagnosed between 21 and 29 years.

^b Subjects diagnosed at 29 years or later.

^c IQR: Interquartile range.

^d Measured during the 3-month interval containing the first MS or demyelinating disease claim.

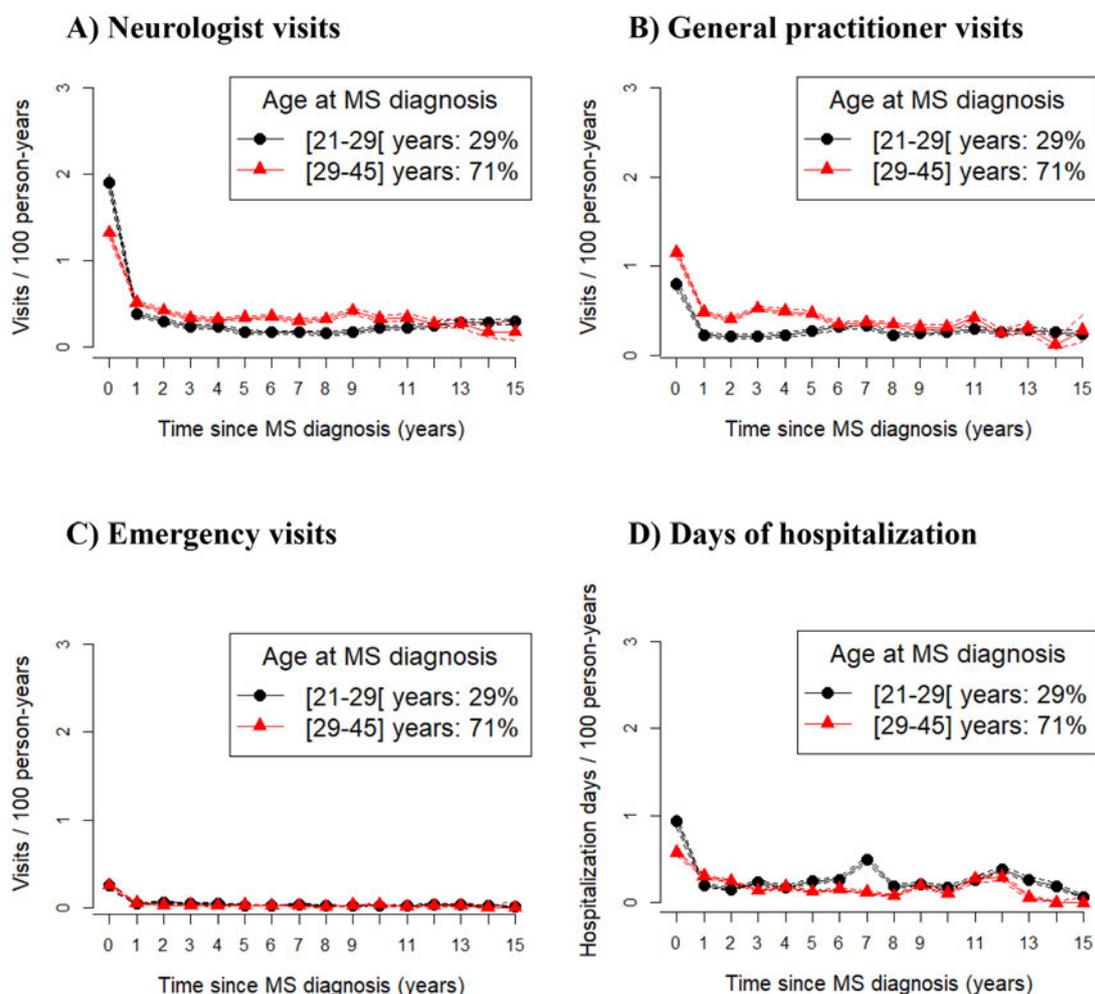


Fig. 1. Evolution of the health services rates according to time since MS diagnosis, the Québec Birth Cohort on Immunity and Health, 1970–2014, $n = 1426$. Compilation based on data from the ©Government of Québec, Institut de la statistique du Québec, 2017. Institut de la statistique du Québec is not responsible for compilations or interpretation of results.

3.1. Health services rates according to age at diagnosis

Overall, the rate of health services (neurologist, GP, emergency room and days of hospitalization) was higher in the year of diagnosis compared to the other periods and, the rate of visits to a neurologist was higher in the year of diagnosis compared to the other three variables related to health services (Fig. 1).

In the year following MS diagnosis, subjects diagnosed before age 29 years had a higher rate of visits to a neurologist and a higher rate of hospitalization than those diagnosed at or after age 29 years (respectively 1.90 per 100,000 person-years (confidence interval: 95%CI = [1.80–2.00]), compared to 1.32 per 100,000 person-years [1.27–1.37] for rate of visits to a neurologist and 0.94 [0.87–1.01] vs. 0.58 [0.54–0.61] per 100,000 person-years for hospitalization rates). Conversely, subjects diagnosed before 29 years had a lower rate of visits to a GP than their counterparts who were diagnosed at an older age (0.80 [0.74–0.87] vs 1.15 [1.11–1.20] per 100,000 person-years). Emergency rates did not differ between the groups (0.25 [0.22–0.29] vs. 0.25 [0.23–0.28] per 100,000 person-years).

After the year following MS diagnosis, the rates of health services for subjects diagnosed before age 29 years as well as those who were at least 29 years old at MS diagnosis decreased significantly for all indicators of health services and then stabilized over time.

Two periods of significant differences over time between subjects diagnosed before age 29 years and those diagnosed at age 29 years or older were found for the rate of visits to a neurologist; two for the rate

of visits to a GP and one for the emergency visit rates. We did not find any statistically significant difference for the rate of hospitalizations between the two groups (Fig. 2).

Between 8 and 11 years after MS diagnosis, subjects diagnosed with MS before age 29 years had a lower rate of visits to a neurologist than those diagnosed with MS at older ages. A lower rate of visits to a GP was also observed between 2 and 4 years after MS diagnosis, and during the 9th year of MS diagnosis among subjects who were diagnosed with MS before age 29 years. During the last years of follow-up (13–15 years), these subjects had a higher rate of visits to a neurologist than those who were diagnosed with MS at age 29 years or later (Figs. 2–3).

The pattern was different for the visits to an emergency room. Subjects who were diagnosed with MS before 29 years had a higher rate of emergency room visits approximately between 1 and 10 years after MS diagnosis compared to those diagnosed at age 29 years or older.

Residual analysis did not suggest any violations of the assumption of normality of residuals and homoscedasticity of variance (Figs. S2–S3).

4. Discussion

We described the rate of health services (neurologist, GP, emergency room, days of hospitalization) in MS patients using population-based administrative data. The rate of health services was higher during the first year after diagnosis and decreased considerably thereafter, regardless of the indicator considered. This is consistent with findings by Marrie et al. who reported that ambulatory physician visits, defined

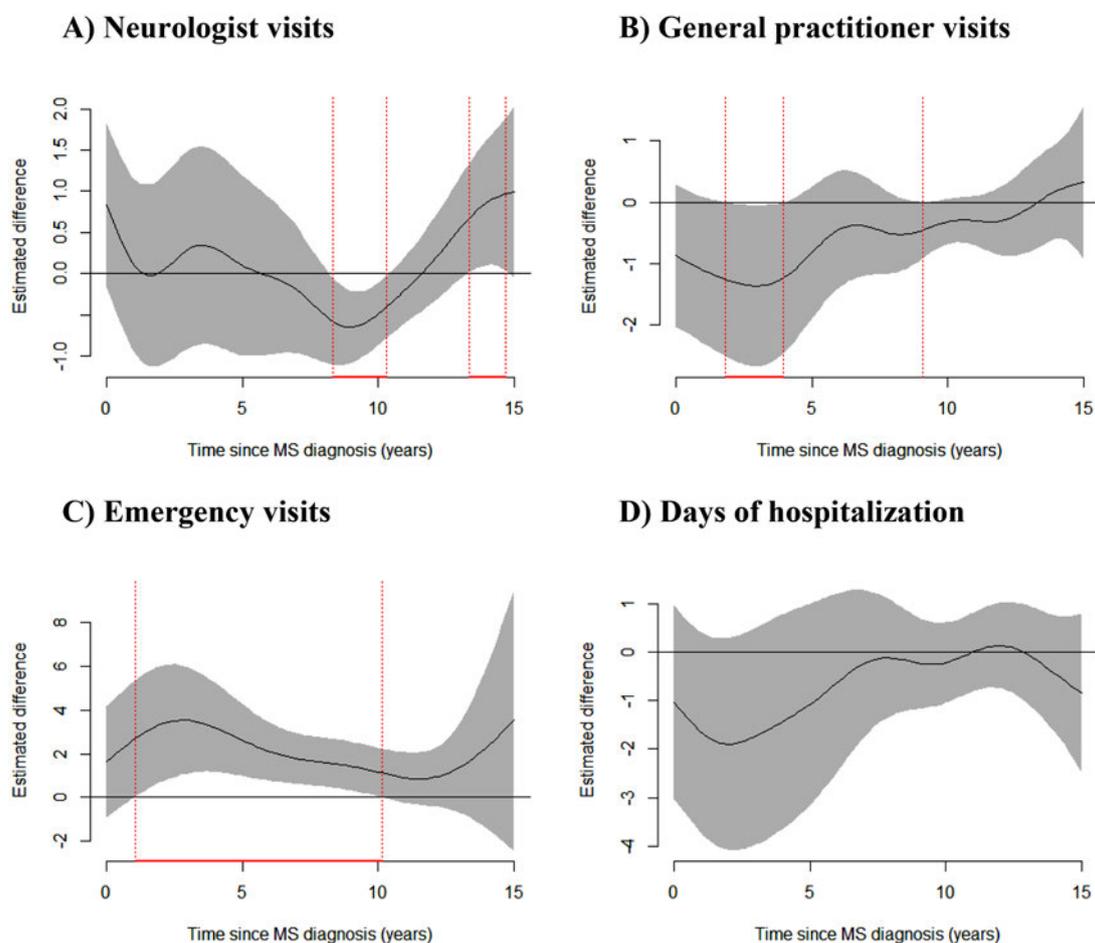


Fig. 2. Estimated differences in the use of health services rates among subjects diagnosed with MS before 29 years and those diagnosed later, the Québec Birth Cohort on Immunity and Health, 1970–2014, $n = 1426$. The red line shows the period of significant difference in rates between the two groups.

Compilation based on data from the ©Government of Québec, Institut de la statistique du Québec, 2017. Institut de la statistique du Québec is not responsible for compilations or interpretation of results.

as a consultation in a physician's office, were elevated in the year following MS diagnosis compared to subsequent periods (Marrie et al., 2013), a pattern also observed in pediatric MS (Marrie et al., 2019). Since MS diagnosis is a long process, the high utilization of health services in the year of diagnosis may support the hypothesis that MS begins before the first recognized symptom (Wijnands et al., 2017). Studies have shown that the use of health services remains elevated even five years before MS diagnosis (Wijnands et al., 2017; Wijnands et al., 2019), reinforcing the existence of an MS prodrome. Reasons for health services use during this period include fatigue (Berger et al., 2013) and the presence of comorbidities such as depression (Wijnands et al., 2017). Moreover, the year of diagnosis is a period when there is a lot of diagnostic testing and when treatments are being initiated.

Our second objective was to examine the association between age at diagnosis and the use of health services after accounting for time since diagnosis. Although subjects who were diagnosed with MS before age 29 years had a higher rate of visits to a neurologist but a lower rate of visits to a GP in the first year of MS diagnosis compared to those diagnosed at age 29 years or older, this difference did not persist in the adjusted analysis. However, there were significant differences in the rate of visits to a neurologist at the end of follow-up and similarly between 2 and 4 years after MS diagnosis, and during the 9th year following MS diagnosis for the rate of visits to a GP. Several hypotheses can explain these differences. Higher levels of comorbidity due to older age may explain why subjects who were diagnosed after 29 years of age had a higher rate of visit to a neurologist and to a GP at the end of

follow-up (Sanai et al., 2016). This would align with studies suggesting a more severe inflammatory disease course among subjects with late onset (Musella et al., 2018; Sanai et al., 2016), which can lead to an increased use of MS-related health services. However, it is important to note that late-onset subjects in these studies are usually older than those in our cohort. For the emergency visits rate, the confidence intervals are very wide, which limit our ability to draw conclusions.

We did not find any difference in the rate of hospitalizations among subjects diagnosed with MS before age 29 years and those diagnosed at older ages. After the year of diagnosis, the rate of hospitalization was stable over time since diagnosis. Evans et al., examined the effect of age at diagnosis on hospital admission and they found that subjects with a longer disease duration had a higher rate of hospital admissions, adjusted for age (Evans et al., 2012). Recently, Al-Sakran et al., evaluated the impact of comorbidity on hospitalizations in individuals with newly diagnosed MS and found that subjects with a longer disease duration had a lower rate of hospitalization, even after stratifying by age (Al-Sakran et al., 2020). The average age at MS diagnosis was higher in Al-Sakran et al.'s study compared to ours. Moreover, the model that we used was more flexible and therefore was more able to capture local shifts.

This study has limitations. First, the data were generated from the public health system, thus we do not have access to clinical descriptors such as type of MS or disability scores. Therefore, we could not distinguish the different types of MS neither the severity of the disease. Second, due to the ambulatory change policy in Québec, we excluded subjects who were diagnosed before 1995, which prevented us from

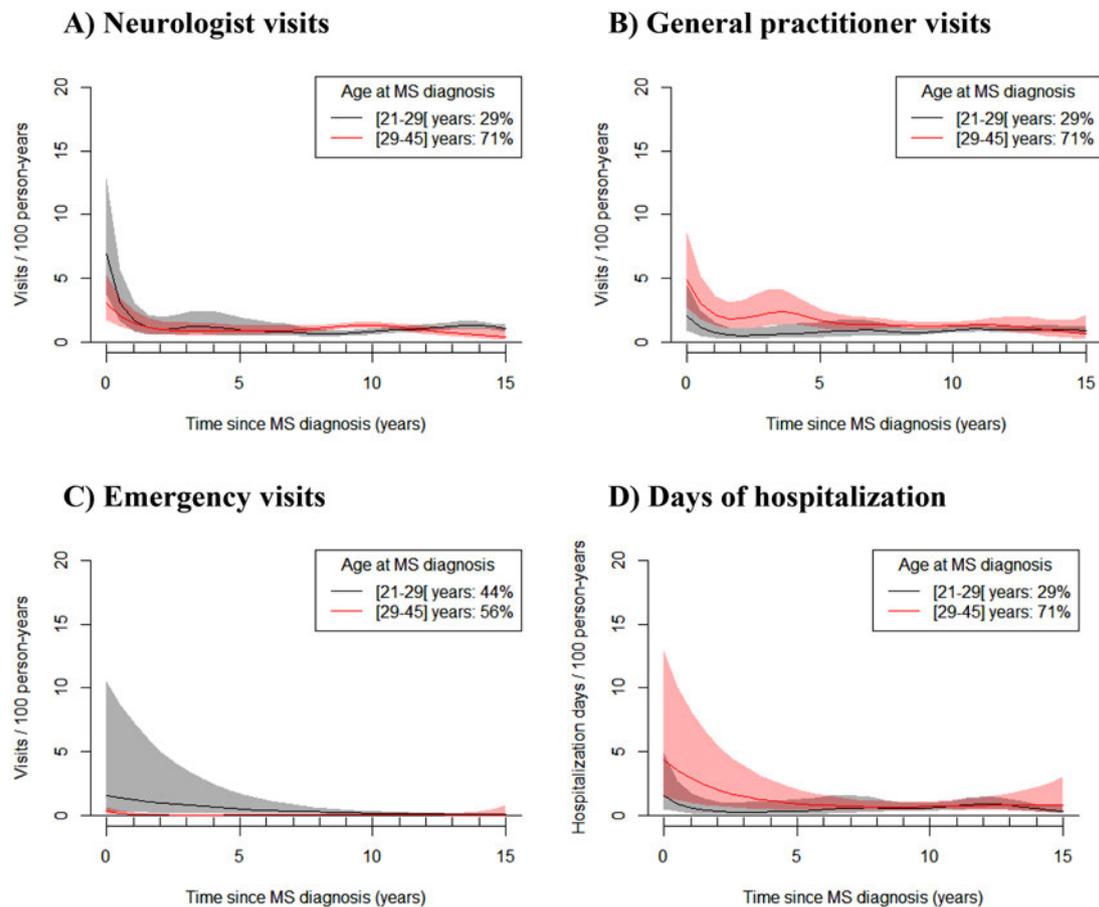


Fig. 3. Estimated rates in the association between age at diagnosis, time since MS diagnosis and the use of health services, the Québec Birth Cohort on Immunity and Health, 1970–2014, $n = 1426$. The models were adjusted on the proportion of female, the proportion of subjects materially and socially disadvantaged. Compilation based on data from the ©Government of Québec, Institut de la statistique du Québec, 2017. Institut de la statistique du Québec is not responsible for compilations or interpretation of results.

including subjects diagnosed with MS before age 21 years. Third, subjects were followed up to a maximum age of 44 years. Possibly we might have observed greater differences between individuals with more extreme ages of diagnosis, that is, those with early onset versus late onset. Studies have shown a peak in the incidence of MS during the thirties and forties, thus some subjects were followed for a very short time or were missed entirely. Fourth, data come from a birth cohort, therefore we were not able to distinguish the effect of age from that of duration. Finally, we only had access to MS-related healthcare visits, but all-cause health care would be important to fully inform public health about resources.

This study is among the few which examined to association between the effect of age at diagnosis and four indicators related to health services. Moreover, this is the first study on health services use in MS using Québec data. Health services use was highest in the year after MS diagnosis, highlighting a period when health system demands are greater. Although we have observed some differences in the rates of visits to a neurologist and to a GP between the two groups as classified by age at diagnosis, we lacked precision to conclude that age at diagnosis influences the rate of health services for MS. These results can help to deepen our understanding of the progression of MS by age at diagnosis and augment the results of clinical studies on age at diagnosis and progression of MS by providing a health system perspective.

Availability of data

According to the ethical approval, data cannot be shared.

Code availability

Code available for replication upon request.

CRediT authorship contribution statement

Miceline Mésidor: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Software, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Marie-Pierre Sylvestre:** Conceptualization, Methodology, Supervision, Validation, Writing - review & editing. **Ruth Ann Marrie:** Validation, Writing - review & editing. **Marie-Claude Rousseau:** Conceptualization, Methodology, Funding acquisition, Investigation, Project administration, Writing - review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

Ms Mésidor was supported by scholarships from the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS), the Fondation Armand-Frappier (Beaulieu-Saucier scholarship) and the Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Dr. Sylvestre was supported by a Chercheur-Boursier career award from the FRQS, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Cancer Research Society and Canadian Cancer

Society Research Institute. Dr. Marrie receives research funding from: CIHR, Research Manitoba, Multiple Sclerosis Society of Canada, Multiple Sclerosis Scientific Foundation, Crohn's and Colitis Canada, National Multiple Sclerosis Society, Consortium of Multiple Sclerosis Centers, the Arthritis Society, and US Department of Defense and is supported by the Waugh Family Chair in Multiple Sclerosis. Data linkage for the cohort used in this project was supported by the Multiple Sclerosis Society of Canada (grant #2435) and trainee support was provided by the CIHR (grant #FRN 142705).

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.msard.2020.102555](https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102555).

References

- Al-Sakran, L.H., Marrie, R.A., Blackburn, D.F., Knox, K.B., Evans, C.D., 2018. Establishing the Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Saskatchewan. *Can J Neurol Sci* 45 (3), 295–303. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.301>.
- Al-Sakran, L., Marrie, R.A., Blackburn, D., Knox, K., Evans, C., 2020. Impact of comorbidity on hospitalizations in individuals newly diagnosed with multiple sclerosis: a longitudinal population-based study. *Mult Scler Relat Disord* 40, 101955. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101955>.
- Alroughani, R., Akhtar, S., Ahmed, S., Behbehani, R., Al-Hashel, J., 2016. Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis? *PLoS ONE* 11 (11), e0165846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165846>.
- Andersen, R.M., 1995. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? *J Health Soc Behav.* 36 (1), 1–10.
- Beckerman, H., van Zee, I.E., de Groot, V., van den Bos, G.A., Lankhorst, G.J., Dekker, J., 2008. Utilization of health care by patients with multiple sclerosis is based on professional and patient-defined health needs. *Mult Scler* 14 (9), 1269–1279. <https://doi.org/10.1177/1352458508094884>.
- Berger, J.R., Pocoski, J., Preblich, R., Boklage, S., 2013. Fatigue heralding multiple sclerosis. *Mult Scler* 19 (11), 1526–1532. <https://doi.org/10.1177/1352458513477924>.
- Ciorny, D., Lehotsky, J., Hanysova, S., Michalik, J., Kantorova, E., Sivak, S., et al., 2017. The age at onset in Multiple Sclerosis is associated with patient's prognosis. *Bratisl Lek Listy* 118 (6), 374–377. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_071.
- D'Agostino, R.B., Lee, M.L., Belanger, A.J., Cupples, L.A., Anderson, K., Kannel, W.B., 1990. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. *Stat Med* 9 (12), 1501–1515. <https://doi.org/10.1002/sim.4780091214>.
- Evans, C., Kingwell, E., Zhu, F., Oger, J., Zhao, Y., Tremlett, H., 2012. Hospital admissions and MS: temporal trends and patient characteristics. *Am J Manag Care* 18 (11), 735–742.
- Fair M. Generalized Record Linkage System - Statistics Canada's Record Linkage Software. *Austrian Journal of Statistics.* 2004;33:37–53.
- Kamm, C.P., Uitdehaag, B.M., Polman, C.H., 2014. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 72 (3–4), 132–141. <https://doi.org/10.1159/000360528>.
- Lacasse, A., Ware, M.A., Dorais, M., Lanctot, H., Choiniere, M., 2015. Is the Quebec provincial administrative database a valid source for research on chronic non-cancer pain? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 24 (9), 980–990. <https://doi.org/10.1002/pds.3820>.
- Marrie, R.A., Yu, N., Wei, Y., Elliott, L., Blanchard, J., 2013. High rates of physician services utilization at least five years before multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler* 19 (8), 1113–1119. <https://doi.org/10.1177/1352458512471877>.
- Marrie, R.A., O'Mahony, J., Maxwell, C., Ling, V., Yeh, E.A., Arnold, D.L., et al., 2018. Incidence and prevalence of MS in children: a population-based study in Ontario, Canada. *Neurology* 91 (17), e1579–e1e90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006395>.
- Marrie, R.A., O Mahony, J., Maxwell, C.J., Ling, V., Yeh, E.A., Arnold, D.L., et al., 2019. High rates of health care utilization in pediatric multiple sclerosis: a Canadian population-based study. *PLoS ONE* 14 (6), e0218215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218215>.
- Musella, A., Gentile, A., Rizzo, F.R., De Vito, F., Fresegna, D., Bullitta, S., et al., 2018. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci* 10, 238. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00238>.
- Myhr, K.M., Riise, T., Vedeler, C., Nortvedt, M.W., Gronning, R., Midgard, R., et al., 2001. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 7 (1), 59–65. <https://doi.org/10.1177/135245850100700110>.
- Ozakbas, S., Kaya, D., Idiman, E., 2012. Early onset multiple sclerosis has worse prognosis than adult onset multiple sclerosis based on cognition and magnetic resonance imaging. *Autoimmune Dis* 2012, 563989. <https://doi.org/10.1155/2012/563989>.
- Pampalon, R., Hamel, D., Gamache, P., Raymond, G., 2009. A deprivation index for health planning in Canada. *Chronic Dis Can* 29 (4), 178–191.
- Régie de l'assurance maladie du Québec, 2019. *Rapport Annuel de Gestion 2018-2019.* Québec.
- Rousseau, M.C., El-Zein, M., Conus, F., Parent, M.E., Benedetti, A., 2018. Cohort Profile: the Quebec Birth Cohort on Immunity and Health (QBCIH). *Int J Epidemiol* 47 (4). <https://doi.org/10.1093/ije/dyy011>. 1040–1h.
- Salmon, C., Conus, F., Parent, M.E., Benedetti, A., Rousseau, M.C., 2019. Association between Bacillus Calmette-Guerin vaccination and lymphoma: a population-based birth cohort study. *J Intern Med* 286 (5), 583–595. <https://doi.org/10.1111/joim.12965>.
- Sanai, S.A., Saini, V., Benedict, R.H., Zivadivov, R., Teter, B.E., Ramanathan, M., et al., 2016. Aging and multiple sclerosis. *Mult Scler* 22 (6), 717–725. <https://doi.org/10.1177/1352458516634871>.
- Sayers, A., Ben-Shlomo, Y., Blom, A.W., Steele, F., 2016. Probabilistic record linkage. *Int J Epidemiol* 45 (3), 954–964. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv322>.
- Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Ebers, G.C., Muraro, P.A., 2011. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 77 (13), 1246–1252. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318230a17d>.
- Statistique Canada. Estimation de la population. 2019. https://stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/structure/qc_1971-20xx.htm.
- Tremlett, H., Paty, D., Devonshire, V., 2006. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 66 (2), 172–177. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe>.
- Wijnands, J.M.A., Kingwell, E., Zhu, F., Zhao, Y., Hogg, T., Stadnyk, K., et al., 2017. Health-care use before a first demyelinating event suggestive of a multiple sclerosis prodrome: a matched cohort study. *Lancet Neurol* 16 (6), 445–451. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30076-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30076-5).
- Wijnands, J.M., Zhu, F., Kingwell, E., Zhao, Y., Ekuma, O., Lu, X., et al., 2019. Five years before multiple sclerosis onset: phenotyping the prodrome. *Mult Scler* 25 (8), 1092–1101. <https://doi.org/10.1177/1352458518783662>.
- Wood, S.N., 2017. *Introducing GAMs.* editor In: Press, C (Ed.), *Generalized Additive Models: An Introduction With R.* Chapman and Hall Second ed.

Chapitre 6 Article 2

Dans l'article 1, l'accent a été porté sur l'aspect clinique de la SP et les résultats ont permis de conclure sur l'efficacité du traitement. L'article 2 va se focaliser sur l'utilisation des services de santé, facteur important d'un point de vue de santé publique. Il s'agit de la première étude sur l'utilisation des soins reliés à la SP au Québec, ce qui constitue une contribution originale à cette thèse.

La combinaison des deux articles permet d'avoir une vue globale de la SP et peut aider à formuler des conclusions considérant un angle non seulement clinique, mais aussi populationnel.

Il convient de souligner deux coquilles dans le texte de l'article. À la section 3.1, au lieu de 100,000 il s'agit de 100. De plus, l'unité n'est pas « *person-years* » mais de préférence « *person-days* ». Cette modification est aussi applicable aux figures 1 et 3. Une demande de correction a été initiée auprès du journal.

Supplementary material

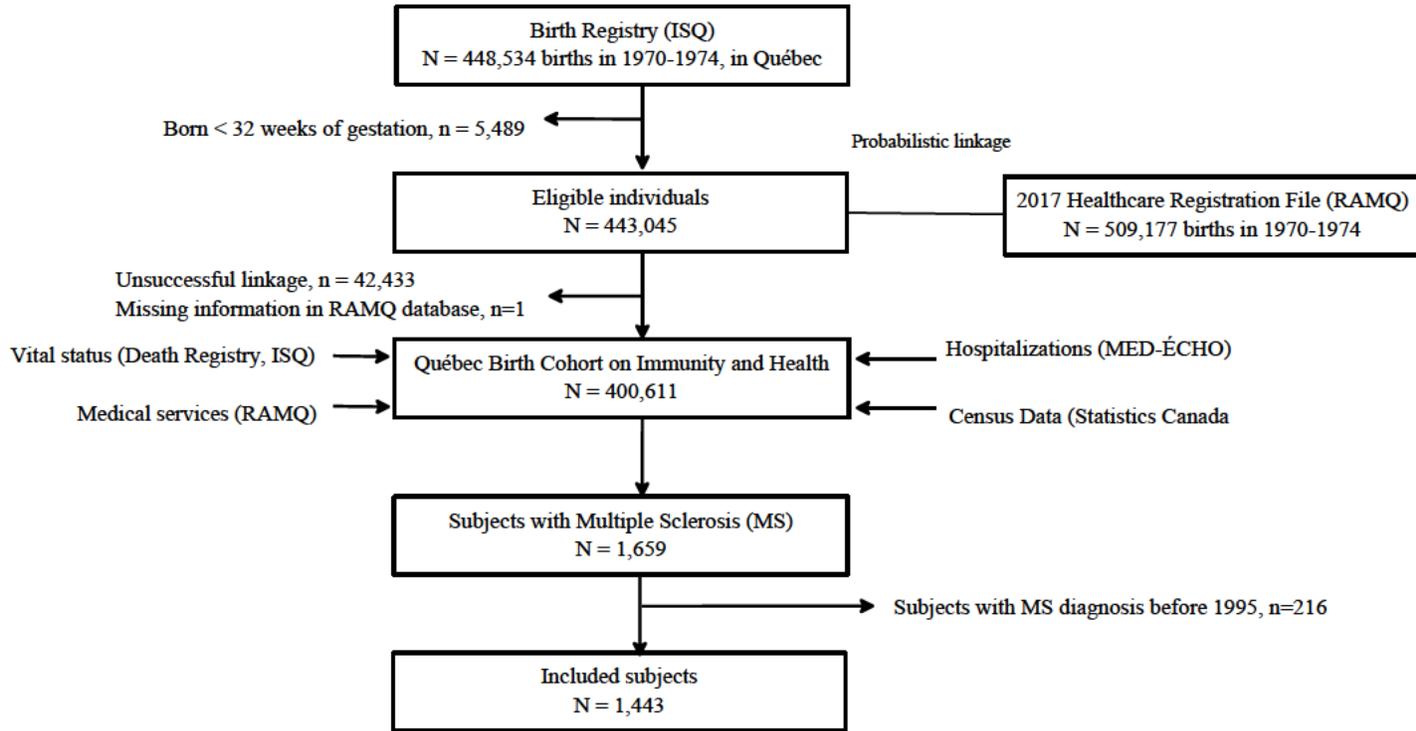


Figure S1: Establishment of the analytical samples from the Québec Birth Cohort on Immunity and Health, Quebec, Canada, 1970-2014

ISQ : Québec Institute of Statistics (Institut de la statistique du Québec)

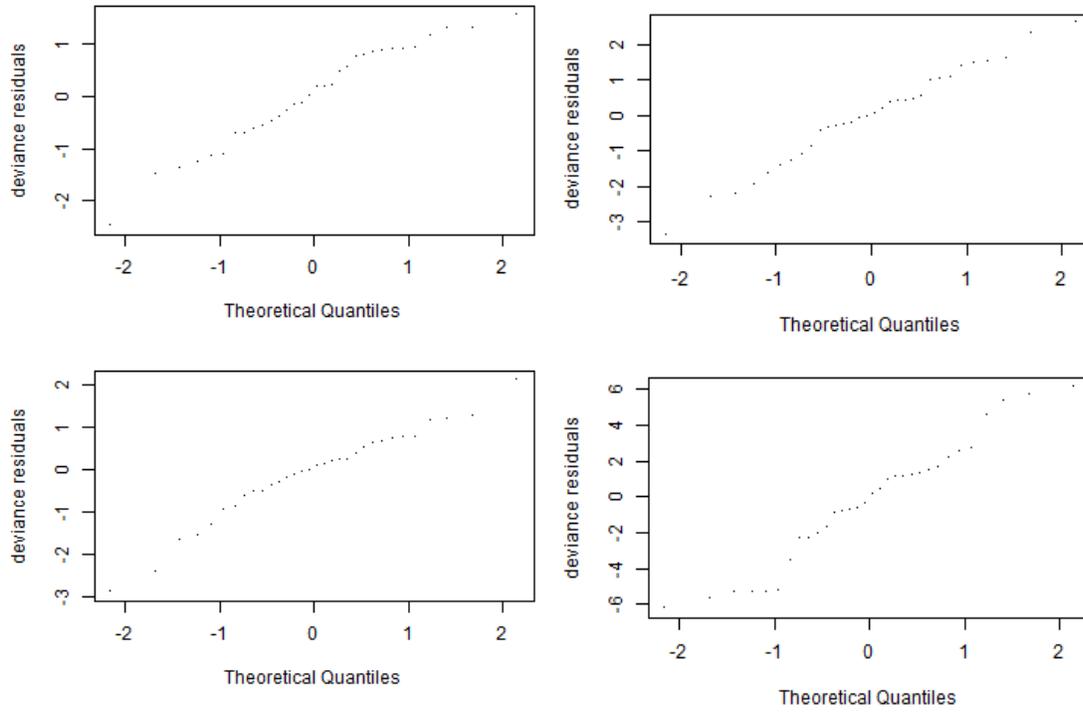


Figure S2: Verification of the normality assumption of residuals respectively for the rate of visits to a neurologist, the rate of visits to a GP, the emergency visits rate and the days of hospitalization

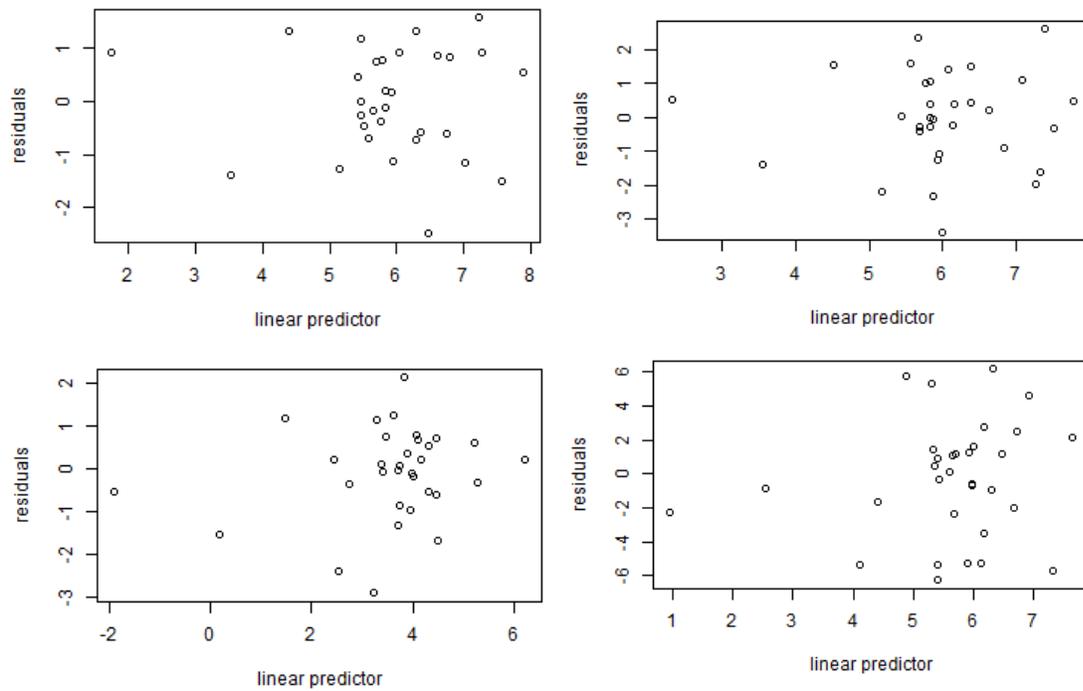


Figure S3: Verification of the homoscedasticity assumption respectively for the rate of visits to a neurologist, the rate of visits to a GP, the emergency visits rate and the days of hospitalization.

Chapitre 7 Article 3

Cet article aborde un angle méthodologique et se propose d'évaluer la propension de la méthode des trajectoires basée sur les groupes à produire de fausses trajectoires. Dans un premier temps, le comportement de la méthode des trajectoires a été évalué en utilisant 6 scénarios. Puis, j'ai évalué si les critères statistiques existants permettent effectivement de détecter la présence de fausses trajectoires. En utilisant plusieurs scénarios dans l'article, je fais un sommaire de nombreux profils rencontrés dans la littérature.

Par ailleurs, la SP évolue de façon hétérogène au cours du temps et la méthode des trajectoires est une des méthodes utilisées afin d'étudier cette hétérogénéité. En ce sens, il est important d'évaluer la performance de cette méthode dans le but de s'assurer que les groupes identifiés dans le domaine de la SP existent et ne sont pas qu'un artéfact de la méthode.

Title: Does group-based trajectory modeling estimate spurious trajectories?

Authors: Miceline Mésidor^{1,2}, Marie-Claude Rousseau^{2,3}, Marie-Pierre Sylvestre^{1,2}

Author affiliations: ¹Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada; ²Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; ³Centre Armand Frappier Santé Biotechnologie, Institut National de la Recherche Scientifique.

Corresponding author: Marie-Pierre Sylvestre, Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada.

E-mail: marie-pierre.sylvestre@umontreal.ca.

Funding: Ms Mésidor was supported by the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS), PhD fellowship, the Fondation Armand-Frappier (Beaulieu-Saucier scholarship) and the Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Dr. Sylvestre was supported by a Chercheur-Boursier career award from the FRQS.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

ABSTRACT

Objective: Group-based trajectory modelling (GBTM) is increasingly used to identify subgroups of individuals with similar trajectories. In this paper, we use simulated data to investigate the alleged propensity of GBTM to generate spurious findings and whether conventional classification criteria can identify these spurious findings.

Study design and setting: Six scenarios that mimicked examples from the literature were simulated. Models with 1 to 10 trajectory subgroups were estimated and the model that minimized the Bayes criteria was selected. For each scenario, we assessed if the method identified the correct number of trajectories, the correct shape and the relative size in each trajectory subgroup. The performance of the average posterior probabilities, relative entropy and mismatch criteria to assess classification adequacy were compared.

Results: Among the six scenarios, the correct number of trajectories was identified in 2, the correct shape in 4 and the relative size of subjects in only one scenario. Relative entropy and mismatch outperformed the average posterior probability in detecting spurious trajectories.

Conclusion: Researchers should be aware that GBTM can generate spurious findings, especially when the average posterior probability is used as the sole criterion to evaluate the modeling fit. Several discriminating criteria should be used to assess classification adequacy.

Keywords: group-based trajectory modeling, simulated subgroups, average posterior probability, relative entropy, mismatch, simulation.

What is new?

Key findings

- Our simulation study suggests that group-based trajectory modeling can produce spurious findings in several plausible scenarios including rainbow effect, no subgroup trajectory, increasing group-variance.

What this adds to what was known

- While widely used and readily provided in many software (PROC TRAJ in SAS, TRAJ in Stata), the average posterior probability is not sensitive in the presence of spurious trajectories.
- Relative entropy and mismatch outperformed the average posterior probability in detecting spurious trajectories.

What is the implication and what should change now?

- The average posterior probability should not be used alone but combined with other discriminating criteria such as relative entropy and mismatch.
- Previous literature on group-based trajectory modelling should be read with caution unless careful reporting as suggested in GRoLTS checklist was used.

INTRODUCTION

The evolution of health outcomes is oftentimes heterogenous across individuals, prompting researchers to use methods to identify subgroups of individuals with similar patterns of outcome over time [1]. Trajectory modelling is used to identify subgroups with the aim of predicting future outcomes or targeting an intervention based on the patterns observed [1]. Examples in epidemiology include trajectories of cigarette smoking [2] or progression of disability among patients with multiple sclerosis [3, 4].

Group-based trajectory modeling (GBTM) is one of the most frequently used approaches for identifying subgroup of trajectories in longitudinal data. The popularity of GBTM is in part due to the availability of routines in standard statistical programs (e.g PROC TRAJ in SAS, or TRAJ in Stata) that provide easy to interpret visual summaries. In addition, GBTM is less computationally demanding, simpler to fit and easier to use on smaller number of observations than its most popular alternative, the latent growth mixture modeling (LGMM) approach [5, 6]. Such attractive properties are obtained by making strong assumptions on the distribution of trajectories. For example, while LGMM involves the estimation of within-subgroup variance parameters, these parameters are set to zero in GBTM, which eases the convergence of the model, but makes the strong assumptions that individual trajectories are homogeneous within subgroups [1].

Violations of GBTM assumptions may create spurious findings such as the identification of trajectory subgroups that are statistical artefacts rather than a homogeneous subgroup in the data [7-9]. For example, misspecification of the distribution of the outcome may lead to the identification of spurious subgroups [7, 8, 10]. Furthermore, Vachon et al. recently coined the term “rainbow effect” [9] to describe the set of parallel trajectories that is observed in many GBTM applications [3, 11, 12] The rainbow effect appears when the distribution of the outcome does not

correspond to a mixture of several homogeneous trajectory subgroups but rather to gradations on a continuum of values [9].

While criteria of model adequacy for GBTM exist, it is unclear whether they can guard against the identification of spurious effects. The Guidelines for Reporting on Latent Trajectory Studies (GRoLTS) recommends the Bayesian information criteria (BIC) for model selection, including the number of subgroups and the order of the polynomial terms used to model the shapes of trajectories [5, 15]. Criteria such as the average posterior probability (APP) or the relative entropy are then used to assess the adequacy of the classification of individual trajectories in the subgroups identified using GBTM [1, 5]. However, the performance of these criteria in scenarios susceptible to producing spurious trajectories has not been systematically evaluated.

In this paper, we used simulated data to (i) evaluate the propensity of GBTM to produce spurious findings and (ii) assess the performance of several model adequacy criteria in identifying spurious trajectories. We generated data similar to applications published in the health-related literature with a focus on scenarios investigating the variability of outcome within and across trajectory subgroups over time.

METHODS

Before presenting the design of the simulation study, we briefly present GBTM and describe the conventional modelling strategy used to select the number of subgroups and the shapes of trajectories, in addition to model adequacy criteria applied to assess classification adequacy.

Group-based trajectory modeling [1]

Let $Y_i = \{y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{it}\}$ be a sequence of t measurements of a normally distributed outcome Y for $i=1, \dots, N$ subjects. GBTM is a finite mixture model of the form

$$P(Y_i) = \sum_{j=1}^J \pi_j P^j(Y_i),$$

in which $P^j(Y_i)$ represents the conditional probability of Y_i given membership in group j and π_j is the mixture parameter that captures the probability that a randomly selected subject belongs to subgroup j . The model is estimated using a latent class formulation in which each subgroup j has a specific sets of regression coefficients that corresponds to the variables indexing time:

$$y_{it}^{*j} = \beta_0^j + \beta_1^j Time_{it} + \beta_2^j Time_{it}^2 + \beta_3^j Time_{it}^3 + \varepsilon_{it} \quad (\text{Equation 1})$$

$$\varepsilon_{it} \sim N(0, \sigma)$$

j indicates trajectory subgroups

y_{it}^{*j} is a latent variable which makes the link between the outcome and the time variables. In Equation (1), temporal variations in Y are captured using cubic polynomials, but models with different polynomial order can be used. Each trajectory subgroup can have a different shape that is determined by the coefficients $\beta_0^j, \beta_1^j, \beta_2^j, \beta_3^j$ assigned to the time polynomials in Equation 1. In this paper, we focus on the censored normal distribution but the model can be adapted for outcome variables that follow a Bernoulli or Poisson distribution [1].

Individual posterior probabilities of subgroup membership can be derived from estimates of the mixing parameter π_j , in addition to estimated regression coefficients from Equation 1. Such posterior probabilities are used to assign individuals to the subgroup for which their probability is the highest, according to the maximum-probability assignment rule [1, 16].

Model selection and assessment

In the majority of applications of GBTM [5], the optimal number of trajectory subgroups is selected by estimating models with an increasing number of trajectories, using the BIC approximation to the Bayes factor as long as the difference between the two adjacent models (e.g. 2 and 3 subgroups) was greater than 10 [5]. Cubic polynomials are generally used to represent the trajectories. Once the number of trajectories is selected, the model is usually refitted using lower-order terms if the higher-order terms are not statistically significant at 5% [1].

Model adequacy may then be assessed using several criteria. The APP is calculated for each trajectory subgroup by averaging over the individual posterior probabilities of trajectory membership of individuals assigned to the subgroup. APP greater than 70% across trajectory subgroups are considered indicative of adequate classification [1]. The relative entropy measures the degree of classification accuracy of placing subjects into trajectory based on their posterior probabilities. Value close to 1 indicates less classification uncertainty [5, 17, 18]. Finally, the mismatch is the difference between the estimated probability of subgroup membership and the proportion of individuals classified in that subgroup based on the highest posterior probability. A difference close to 0 suggests adequate classification [1, 17].

Data simulation and scenarios

We considered six plausible scenarios, two of which mimicked published analyses [9, 19]. The left panel of Figure 1 showed subgroup-specific box plots that represented the distribution of the simulated data for each scenario and the relative size of each subgroup. We simulated longitudinal data for $n=500$ individuals with 5 repeated measures of the outcome Y_{it} , except for scenario 2 for which we considered a smaller dataset ($n=300$). The simulation model is described in Appendix 1, while the scenario-specific parameters used in the simulation are presented in Table S1. Scenarios 1 to 4 corresponded to examples in which outcomes were simulated according to three subsets of

trajectories, while Scenarios 5 and 6 illustrated situations in which there were no subgroups in the simulated data.

Scenario 1 provided a benchmark example in which GBTM is expected to capture the correct number of subgroups and shapes of trajectories because the three simulated trajectory subgroups were clearly distinct. The first trajectory corresponded to a rapidly increasing pattern, while the two others corresponded to parallel decreasing patterns. Scenario 2 corresponded to a dataset in which the range of outcome values differs importantly across subgroups. To this end, we modified Scenario 1 to include a steeper slope of the increasing trajectory, with a range of outcome values twice as large as in Scenario 1. Scenario 3 investigated the impact of overlap in the subgroup-specific distribution of the outcomes at given time points during follow-up. We simulated two subgroups with increasing parallel trajectories and a subgroup with a decreasing trajectory. The distribution of the outcomes in the two increasing trajectories largely overlapped at time 1, while the decreasing trajectory overlapped with the first increasing trajectory at time 5. Scenario 4 mimicked a study of cigarette smoking initiation [19] in which time zero represented the onset of cigarette smoking. Subjects all started at zero and cigarette consumption evolved according to three initially distinct trajectories which distributions overlapped towards the end of follow-up due to increasing within-subgroup variability.

Scenario 5 illustrated the rainbow effect coined by Vachon et al. to describe an outcome variable whose distribution is on a continuum rather than distinct trajectories [9]. We generated a uniform continuum of individual trajectories centered around an increasing trend. Finally, to assess whether GBTM identified distinct trajectories in the absence of any subgroups in the population [7, 20],

we simulated a scenario in which there were no subgroups of homogeneous trajectories (Scenario 6).

Data analysis

For each scenario, we estimated models with cubic term and considered 1 to 10 trajectory subgroups. We used the Bayes factor to select the number of subgroups and removed higher order terms that were not statistically significant at 5%. The model adequacy criteria were computed for the selected model.

We compared the estimated number of trajectories and the relative size of each subgroup with that generated in the simulations. We also compared the estimated trajectory shapes with those generated through visual inspection.

Simulations and analyses were conducted in SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) using PROC TRAJ (<https://www.andrew.cmu.edu/user/bjones/>) to estimate GBTM. Trajectories were plotted using R.4.0 (R Core Team, Vienna, Austria; 2014).

RESULTS

Figure 1 presents simulated data for each scenario (left panel) along with trajectories estimated using GBTM (right panel). Figure 1 also includes the relative size of each generated and estimated subgroups. Model adequacy criteria such as APP, entropy and mismatch are reported in Table 1.

Scenario 1: Three distinct trajectory subgroups

In the benchmark scenario, GBTM recovered the correct number and shape of trajectories and the relative size of the subgroups. All three criteria suggested adequate classification.

Scenario 2: Different range of outcome values across subgroups

GBTM identified 2 trajectory subgroups whereas 3 were simulated. The shape and relative size of the steep trajectory subgroup was well identified but the increasing and decreasing simulated trajectories were combined into one single flat trajectory that corresponded to 66% of data. All three criteria suggested adequate classification.

Scenario 3: Time point-specific overlap in distribution of the outcome

The relative size of the subgroups and the shapes of the trajectories did not match those simulated. The simulation involved two increasing trajectories and one decreasing trajectory; GBTM identified three parallel decreasing trajectories. While the mismatch was high and the relative entropy was poor, suggesting poor classification, the APP suggested poor classification only for one trajectory subgroup.

Scenario 4: Increasing within subgroup variance

Instead of the 3 trajectories that were simulated, GBTM identified 6 trajectories by dividing each of the 3 simulated subgroups into two subgroups with parallel trajectories. The shape of estimated trajectories corresponded to those generated. All three criteria suggested adequate classification.

Scenario 5: Rainbow effect

Although data were generated as a uniform continuum of individual trajectories, GBTM identified three subgroups, with relative sizes corresponding to 25.8%, 57.8% and 16.4% of the sample. The APP suggested satisfactory classification for each subgroup. Unlike the APP, the relative entropy and mismatch identified misclassification.

Scenario 6: No temporal patterns

Although no patterns or subgroups were generated, GBTM identified four trajectories with a relative size of 5.4%, 52.4%, 33% and 9.2%, suggesting that GBTM identified random fluctuations as trajectory subgroups. The APP suggested adequate classification. The mismatch indicated poor classification for two out of four trajectory subgroups. The relative entropy indicated poor classification.

There was agreement among the three criteria for classification adequacy for three of the six scenarios. This included Scenario 1 for which GBTM correctly identified the number and shapes of trajectories and the three criteria suggested adequate classification, but also Scenarios 2 and 4 in which all three criteria failed to identify the spurious trajectories. In the remaining three scenarios, both the relative entropy and the mismatch criteria correctly suggested poor classification, while the APP only identified it once.

DISCUSSION

We used simulated data to demonstrate how GBTM may create spurious trajectories in scenarios that mimic published studies. We further showed that the widely used APP criteria for classification adequacy failed to detect spurious trajectories in most scenarios.

We found that GBM creates spurious trajectories when there are no trajectory in the data, an observation made previously [7, 8]. We also observed that GBTM identified spurious subgroup when individual trajectories are on a single continuum of values of the outcome, in line with what Vachon observed with LGMM [9]. It thus appears that both GBTM and LGMM overestimated the number of trajectories when individual trajectories have the same shape and are distributed on a continuum around the mean trajectory. This result suggests that the assumption of within-subgroup

homogeneity is not the main driver behind the spurious identification of subgroups in the scenario of the “rainbow effect”.

Our results further suggest that GBTM overestimated the number of subgroups in several scenarios in which subgroups were in the simulated data. For example, in the scenario where the variance within subgroup increased over time, GBTM led to twice as many subgroups as generated, while identifying the right shape of the trajectories. This suggests that the large variance observed towards the end of the follow-up drove the model to split each trajectory group into two. While this may not be as problematic as not identifying a subgroup or misspecifying the shape of a trajectory, doubling the number of trajectories leads to smaller subgroups. This in turn may complicate inference on the associations between the trajectories and factors or distant outcomes by unduly increasing the degrees of freedom and limiting the precisions of the estimates.

Finally, spurious trajectories were observed in scenarios when there were different range of outcome values across subgroups or when time-point specific outcome overlapped in the distribution of the outcome. These two scenarios were characterized by high within and between subgroup variability that may have affected the performance of GBTM. Moreover, the assumption of individual trajectories is homogeneous within subgroups may not be valid in these two scenarios. Hence, the use of LCGM may be more appropriate to take into account the variability between subgroups.

Our results emphasize the importance of using more than one criterion to assess classification adequacy, as others have suggested previously [17, 21]. While the GRoLTS checklist prioritizes measures of relative entropy [5] to assess classification adequacy, a large number of applications relied on the APP. For example, a recent literature review of cigarette smoking trajectories in youth [2] has shown that among 17 studies which reported model adequacy criteria, 15 (88.2%) of them

used the APP and 2 (11.8%) entropy. The high proportion of the APP use may be explained by its availability in PROC TRAJ, which was used in the majority of studies that were reviewed. We provide the SAS code for the relative entropy (inspired by Blaze's work) [22] and mismatch calculation in Appendix (Code S1).

The finding that all three model adequacy criteria failed to identify spurious trajectories in two of the six scenarios also highlights the importance of considering additional methods to assess the validity of findings. These include (i) a visual inspection of individual patterns using a spaghetti plot (simultaneously in small samples or on a random subset of observations in larger samples); (ii) plotting raw data by subgroup as estimated by GBTM or using a discriminating time-invariant characteristic such as sex/gender or socio-economic status to investigate whether the individual trajectories are homogeneous; and (iii) compare the GBTM results to alternative clustering algorithms or latent class models such as the 3-step procedure proposed by Leffondré et al. [23, 24] and the latent class linear mixed model [25]. However, the partial implementation of such models in the most popular statistical software may limit the applicability of the latter point.

Limitation of our work include that our investigation was restricted to three commonly used model adequacy criteria. While several alternative criteria exist, we readily excluded those that did not contribute any additional information over the criteria under investigation. For example, the odds of correct classification, which represents the ratio of the odds of a correct classification into each subgroup based on the maximum probability classification rule and the estimated class membership proportions, is a reformulation of the APP [1, 17]. However, recently proposed criteria such as the discrimination index should be evaluated [21]. Our analytical plan involved identifying the number of subgroups using the Bayes criteria and may not reflect the iterative process that is used in empirical studies in which classification criteria or substantive knowledge

may lead to the selection of a different number of subgroups [5]. Nevertheless, our results suggest that a careful use of assessment criteria is warranted. Future studies will have to investigate whether our results extend to more flexible latent class models such as LGMM.

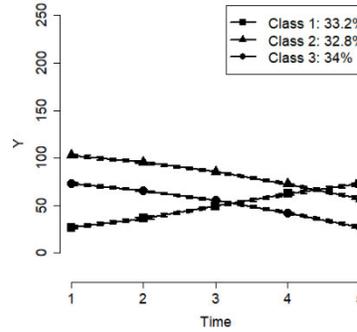
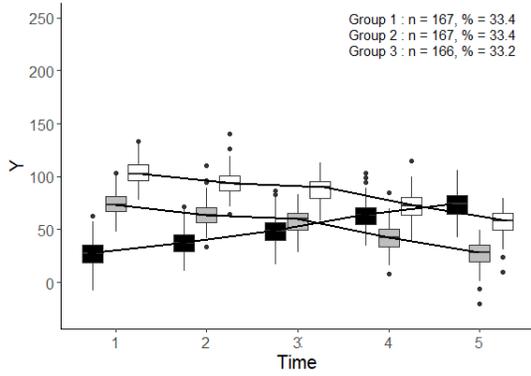
This paper extends previous works illustrating how improper assessments of model adequacy in GBTM may lead to spurious findings. For example, insufficient flexibility in the modelling of nonlinear trajectories (i.e. using polynomials of orders that are too low) may lead to the so-called “cat’s cradle effect”, a tendency of GBTM to repeatedly identify four trajectories across different datasets, corresponding to both a low and a high flat patterns, in addition to increasing and decreasing trajectories crossing towards the middle of follow-up [14, 26, 27]. Analysts need to be aware of such pitfalls and the recent guidelines on the conduct and reporting of trajectory studies are a welcome addition to the growing literature of GBTM [5, 17].

In conclusion, while GBTM may provide a useful depiction of longitudinal data, it should be used with caution. Due to the data driven nature of the method, the accuracy of the results should be assessed and reported at each step of the analysis.

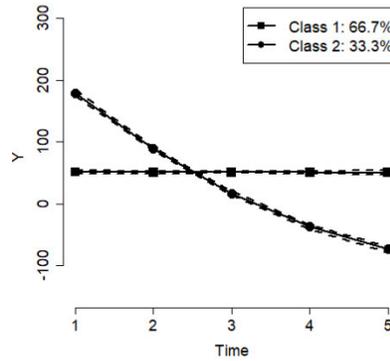
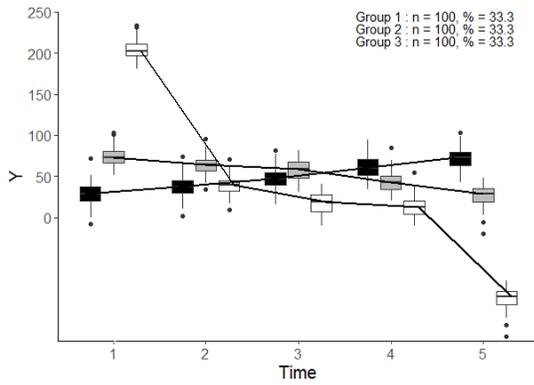
A) Simulated data^a

B) Trajectories

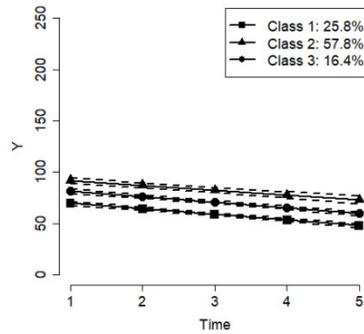
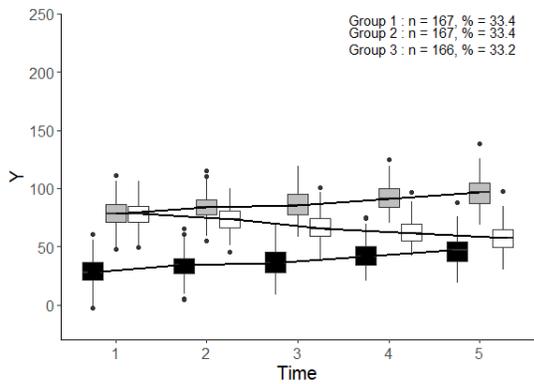
Scenario 1: 3 distinct trajectory subgroups



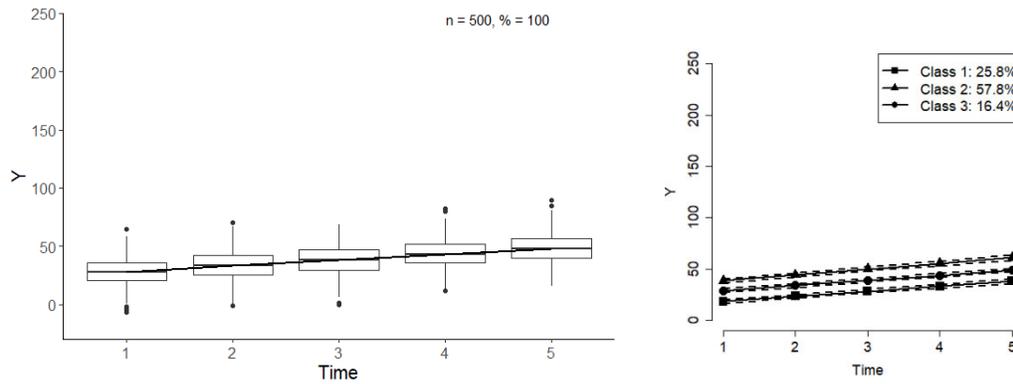
Scenario 2: 3 distinct trajectory subgroups with a steep trajectory subgroup



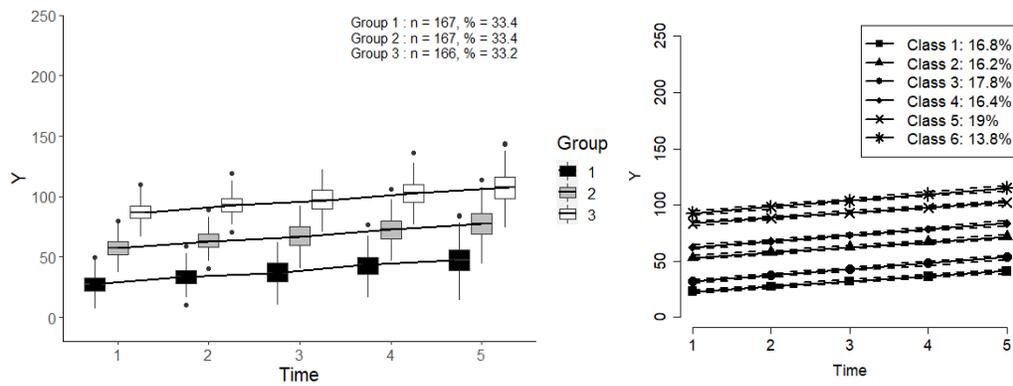
Scenario 3: Important overlap



Scenario 4: Rainbow effect



Scenario 5: Increasing within subgroup variance



Scenario 6: No temporal patterns

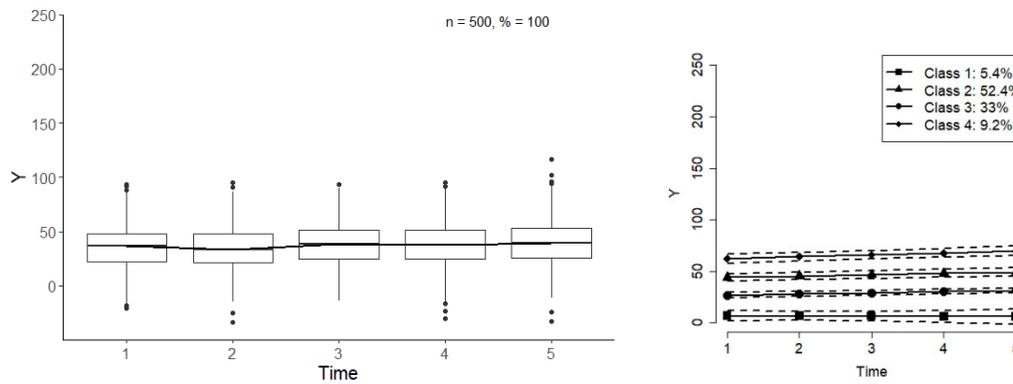


Figure 1: Simulated data (left panel) and identified trajectories (right panel) for each scenario

^aBlox-plots are shifted at a time to make them more understandable.

Table 1: Discriminating criteria for each scenario

Criteria ^a	Scenario 1: Three distinct trajectory subgroups							Appropriateness of classification
		1	2	3				
Average posterior probability		1.00	0.99	0.98				All criteria suggest good fit
Mismatch		0.03	0.23	-0.26				
Relative entropy	0.98							
	Scenario 2: Three distinct trajectory subgroups including a steep trajectory							
Average posterior probability		1.00	1.00					All criteria suggest good fit.
Mismatch		0.00004	-0.00004					
Relative entropy	1.00							
	Scenario 3: Important overlap							
Average posterior probability		0.93	0.56	0.92				All criteria suggest that fit is not optimal.
Mismatch		26.44	-35.27	8.82				
Relative entropy	0.34							
	Scenario 4: Rainbow effect							
		1	2	3				
Average posterior probability		0.84	0.83	0.84				

Mismatch		1.30	-2.89	1.59				Mismatch and entropy suggest that fit is not optimal
Relative entropy	0.65							
Scenario 5: Increasing subgroup with variance								
		1	2	3	4	5	6	
Average posterior probability		0.91	0.89	0.90	0.86	0.91	0.88	All criteria suggest good fit.
Mismatch		0.19	0.05	0.23	-0.89	0.49	-0.07	
Relative entropy	0.87							
Scenario 6: No temporal patterns								
		1	2	3	4			
Average posterior probability		0.89	0.89	0.84	0.90			Mismatch and entropy suggest that fit is not optimal
Mismatch		0.52	-1.97	0.45	1.00			
Relative entropy	0.66							

^a APP > 0.70 and mismatch close to 0 suggest that the classification is good. Entropy close to 1 indicates that subjects were classified with more confidence. Bold values indicate poor classification.

REFERENCES

1. Nagin, D.S., *Group-Based Modeling of Development*. 2005, Cambridge, MA.
2. Ahun, M.N., et al., *A systematic review of cigarette smoking trajectories in adolescents*. *Int J Drug Policy*, 2020. **83**: p. 102838.
3. Vachon, D.D., et al., *Are Alcohol Trajectories a Useful Way of Identifying At-Risk Youth? A Multiwave Longitudinal-Epidemiologic Study*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017. **56**(6): p. 498-505.
4. Ogden, C.L., D.S. Freedman, and C.M. Hales, *BMI Trajectories in Youth and Adulthood*. *Pediatrics*, 2018. **141**(1).
5. Hum, S., et al., *Trajectory of MS disease course for men and women over three eras*. *Mult Scler*, 2017. **23**(4): p. 534-545.
6. Signori, A., et al., *Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis*. *Mult Scler*, 2018. **24**(5): p. 642-652.
7. van de Schoot, R., et al., *The GRoLTS-Checklist: Guidelines for Reporting on Latent Trajectory Studies*. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 2017. **24**(3): p. 451-467.
8. Twisk, J. and T. Hoekstra, *Classifying developmental trajectories over time should be done with great caution: a comparison between methods*. *J Clin Epidemiol*, 2012. **65**(10): p. 1078-87.
9. Skardhamar, T., *Distinguishing facts and artifacts in group-based modeling*. *Criminology*, 2010. **48**(1): p. 295-320.
10. Bauer, D.J. and P.J. Curran, *Distributional assumptions of growth mixture models: implications for overextraction of latent trajectory classes*. *Psychol Methods*, 2003. **8**(3): p. 338-63.
11. Bauer, D.J., *Observations on the Use of Growth Mixture Models in Psychological Research*. *Multivariate Behavioral Research*, 2007. **42**(4): p. 757-786.
12. Nylund K.L.; Asparouhouv, T.M., B.O., *Deciding on the Number of Classes in Latent Class Analysis and Growth Mixture Modeling: A Monte Carlo Simulation Study*. *Structural Equation Modeling*, 2007. **14**(4): p. 535-569.

13. Andruff, H.C., N.; Thompson, A.; Gaudreau, P.; Louvet, B., *Latent Class Growth Modelling: A Tutorial*. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 2009. **5**(1): p. 11-24.
14. Lennon, H., et al., *Framework to construct and interpret latent class trajectory modelling*. *BMJ Open*, 2018. **8**(7): p. e020683.
15. Sylvestre, M.-P., et al., *Cigarette smoking trajectories in adolescent smokers: Does the time axis metric matter?* *Population Health Metrics* (in revision), 2020.
16. Weakliem, D.L., *Robustness of Group-Based Models for Longitudinal Count Data*. *Sociological Methods & Research*, 2009. **38**(1): p. 147-170.
17. Sher, K.J., K.M.; Steinley, D., *Alcohol Use Trajectories and the Ubiquitous Cat's Cradle: Cause for Concern?* *J Abnorm Psychol*, 2011. **2011**(2): p. 322-335.
18. King, K.M., et al., *Longitudinal modeling in developmental neuroimaging research: Common challenges, and solutions from developmental psychology*. *Dev Cogn Neurosci*, 2018. **33**: p. 54-72.
19. McNeish, D. and J. Harring, *Covariance pattern mixture models: Eliminating random effects to improve convergence and performance*. *Behav Res Methods*, 2020. **52**(3): p. 947-979.
20. Shah, N.H., et al., *Measures of discrimination for latent group-based trajectory models*. *J Appl Stat*, 2015. **42**(1): p. 1-11.
21. Blaze, J., *Enumerating the correct number of classes in a semiparametric group-based trajectory model*, in *Faculty of Education 2013*, University of Pittsburgh: USA.
22. Leffondre, K., et al., *Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators*. *J Clin Epidemiol*, 2004. **57**(10): p. 1049-62.
23. Sylvestre, M.P., et al., *Classification of patterns of delirium severity scores over time in an elderly population*. *Int Psychogeriatr*, 2006. **18**(4): p. 667-80.
24. Proust-Lima, C.P., V.; Liquest, B., *Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package lcmm*. *Journal of Statistical Software*, 2017. **78**(2).

25. Muthén, B., *Latent variable mixture modeling*, in *New developments and techniques in structural equation modeling (pp. 1-33)*, G.S. Marcoulides, R, Editor. 2001, Lawrence Erlbaum: Mahwah, NJ.
26. Green, M.J., *Latent class analysis was accurate but sensitive in data simulations*. *J Clin Epidemiol*, 2014. **67**(10): p. 1157-62.

Appendix

Appendix 1: Simulation model

We generated data for $n=500$ individuals with 5 repeated measures of the outcome Y_{it} , except for scenario 4 for which we considered a smaller dataset ($n=300$). Individual data Y_{it} were generated using the linear mixed model below, in which $X \sim U(0,1)$ and S_{0i} and S_{1i} are random effects that capture individual variation across the intercept and the linear component of the association between time and Y_{it} :

$$Y_{it} = [\beta_0^j + \beta_1^j X_i + \beta_2^j X_i^2 + \beta_3^j X_i^3] + [S_{0i}^j + S_{1i}^j X_i + \varepsilon_{it}]$$
$$\varepsilon_{it} \sim N(0, \sigma^2), X \sim U(0,1)$$
$$S_{0i} \sim N(0, \sigma_{0i}^2), \quad S_{1i} \sim N(0, \sigma_{1i}^2).$$

Individual sequences Y_{it} were then indexed using a time variable ranging from 1 to 5. Hence, while individual patterns in the same subgroup shared a similar shape provided by the same values of the β coefficients, within subgroup heterogeneity was introduced by both the error term (ε_{it}) and the random effects.

Table S1: Parameter values used in the simulation for each scenario

Scenarios		Subgroup 1					Subgroup 2					Subgroup 3				
		t1	t2	t3	t4	t5	t1	t2	t3	t4	t5	t1	t2	t3	t4	t5
Scenario 1: Three distinct trajectory subgroups	β_0	20	30	40	55	65	70	60	45	30	15	100	90	85	70	55
	β_1	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	β_2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	β_3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	σ^2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	σ_0^2	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Scenario 2: Three distinct trajectory subgroups and one steep trajectory	β_0	20	30	40	55	65	70	60	45	30	15	200	35	15	10	-100
	β_1	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	β_2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	β_3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	σ^2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	σ_0^2	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Scenario 3: Important overlap	β_0	20	25	30	35	40	70	75	80	85	90	70	65	60	55	50
	β_1	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	β_2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	β_3	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5
	σ^2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	49	49	49	49	49
	σ_0^2	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	64	64	64	64	64

Scenario 4: Rainbow	β_0	20	25	30	35	40										
	β_1	15	15	15	15	15										
	β_2	2	2	2	2	2										
	β_3	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5										
	σ^2	100	100	100	100	100										
	σ_0^2	24	24	24	24	24										
Scenario 5: Increasing within subgroup variance	β_0	20	25	30	35	40	50	55	60	65	70	80	85	90	95	100
	β_1	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	β_2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	β_3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	σ^2	20	25	64	81	100	20	25	64	81	100	20	25	64	81	100
	σ_0^2	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Scenario 6: No temporal patterns	β_0	25	25	27	27	28										
	β_1	15	15	15	15	15										
	β_2	2	2	2	2	2										
	β_3	5	5	5	5	5										
	σ^2	200	200	200	200	200										
	σ_0^2	150	150	150	150	150										
	σ_1^2	100	100	100	100	100										
	$\sigma_0\sigma_1$	0	0	0	0	0										

Table S2: Fit indices for the trajectory model, by number of trajectory group for scenarios 1-3

	Scenario 1: Three distinct trajectory subgroups			Scenario 2: Three distinct trajectory subgroups including a steep trajectory			Scenario 3: Important overlap		
Models	BIC	Bayes factor	Smallest group size	BIC	Bayes factor	Smallest group size	BIC	Bayes factor	Smallest group size
1-subgroup	-11575.93			8003.36			-3184.06		
2-subgroup	-10980.16	1191.54	167	-7296.34	1414.02	100	-3061.36	245.40	79
3-subgroup	-10314.23	1331.87	164	-8067.20	-1541.72	300	-3036.01	50.69	20
4-subgroup	-10310.52	7.41	60	-8078.17	-21.94	300	-3033.80	4.43	15
5-subgroup	-10252.98	115.09	72	-8089.14	-21.94	300	-3043.88	-20.16	15
6-subgroup	-10264.45	-22.94	1	-8100.11	-21.94	300	-3053.96	-20.16	15
7-subgroup	-10256.81	15.28	9	-8111.08	-21.94	300	-3062.04	-16.14	4
8-subgroup	-10234.04	45.53	5	-8122.05	-21.94	300	-3070.76	-17.46	6
9-subgroup	-10281.37	-94.65	1	-7441.11	1361.88	100	-3073.73	-5.93	1
10-subgroup	-10267.06	28.61	5	-8143.99	-1405.76	300	-3083.81	-20.16	1

The part highlighted in grey corresponds to the number of selected trajectories. The latter is selected using the BIC approximation to the Bayes factor as long as the difference between the two adjacent models was greater than 10.

Table S3: Fit indices for the trajectory model, by number of trajectory group for scenarios 4-6

	Scenario 4: Rainbow			Scenario 5: Increasing within subgroup variance			Scenario 6: No temporal patterns		
Models	BIC	Bayes factor	Smallest group size	BIC	Bayes factor	Smallest group size	BIC	Bayes factor	Smallest group size
1-subgroup	-9842.11			-11755.25			-11098.45		
2-subgroup	-9681.41	321.38	244	-10669.89	2170.71	246	-10796.12	604.65	175
3-subgroup	-9659.00	44.82	82	-9900.63	1538.51	165	-10716.63	158.99	48
4-subgroup	-9670.74	-23.47	82	-9850.03	101.21	84	-10685.78	61.68	27
5-subgroup	-9676.05	-10.62	46	-9799.71	100.65	66	-10686.24	-0.92	12
6-subgroup	-9687.58	-23.06	46	-9750.19	99.03	69	-10693.42	-14.36	7
7-subgroup	-9699.31	-23.47	46	-9749.74	0.90	24	-10708.58	-30.31	6
8-subgroup	-9711.05	-23.47	46	-9758.48	-17.47	3	-10718.55	-19.95	7
9-subgroup	-9722.12	-22.14	3	-9764.17	-11.38	3	-10722.62	-8.13	4
10-subgroup	-9733.67	-23.10	1	-9774.42	-20.51	1	-10734.35	-23.47	4

The part highlighted in grey corresponds to the number of selected trajectories. The latter is selected using the BIC approximation to the Bayes factor as long as the difference between the two adjacent models was greater than 10.

Code S1: Example of SAS code for the calculation of entropy and mismatch

```
/******  
N: N total of observations  
k: number of groups  
Example for scenario 1 (3 distinct trajectory groups)  
*****/  
%MACRO fit;  
%let N=500;  
%let k=3;  
data data.of3;  
set data.of3;  
IF grp1prb = 0 THEN pp1 = 0; ELSE pp1 = grp1prb*log(grp1prb);  
IF grp2prb = 0 THEN pp2 = 0; ELSE pp2 = grp2prb*log(grp2prb);  
IF grp3prb = 0 THEN pp3 = 0; ELSE pp3 = grp3prb*log(grp3prb);  
pp_j = pp1+pp2+pp3;  
run;  
PROC MEANS DATA=data.of3 NOPRINT;  
VAR pp_j;  
OUTPUT SUM=pp_sum OUT=of3_entropy;  
RUN;  
DATA of3_entropy;  
SET of3_entropy;  
DROP TYPE FREQ ;  
entropy = -1*pp_sum;  
relative_entropy=1 - (entropy/(&N*log(&k)));  
RUN;  
data os3;  
set data.os3;  
retain group;  
if _n_=1 then do;  
group=0;  
end;  
group+1;  
run;  
proc freq data=data.of3;  
table group/out=of3_count;  
run;  
data os3;  
merge of3_count (keep=group count) os3;  
by group;  
run;  
data os3;  
set os3;  
mismatch=PI-(count/&N*100);  
run;  
proc print data=of3_entropy;  
var relative_entropy;  
run;  
proc print data=os3;  
var group mismatch;  
run;  
%MEND;  
%fit;
```

Chapitre 8 Article 4

Dans l'article 3, des scénarios tirés des situations provenant de la vie réelle ont été simulés afin d'évaluer la capacité de la méthode des trajectoires basée sur les groupes à produire de fausses trajectoires. Cet article a permis non seulement de montrer des situations dans lesquelles la méthode de trajectoires fonctionne bien et celles où elle fonctionne moins bien, mais également a montré l'importance d'utiliser plusieurs critères statistiques pour évaluer l'adéquation des groupes identifiés. Dans le présent article, l'illustration de la méthode des trajectoires basée sur les groupes a été faite sur des données réelles d'utilisation de médicaments.

Par ailleurs, la représentation graphique proposée par la méthode des trajectoires est limitée. En ce sens, dans cet article j'ai proposé une nouvelle façon de visualiser les trajectoires pour les données continues prenant un nombre limité de valeurs.

Title: Classification and visualization of longitudinal patterns of medication dose

Authors: Miceline Mésidor^{1,2,3}, Marie-Claude Rousseau^{2,3}, Pierre Duquette^{1,2}, Marie-Pierre Sylvestre^{1,2}

Author affiliations: ¹Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada; ²Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada ; ³Centre Armand Frappier Santé Biotechnologie, Institut National de la Recherche Scientifique.

Corresponding author: Marie-Pierre Sylvestre, Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada.

E-mail: marie-pierre.sylvestre@umontreal.ca.

Funding: Ms Mésidor was supported by the Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS), PhD fellowship, the Fondation Armand-Frappier (Beaulieu-Saucier scholarship) and the Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Dr. Sylvestre was supported by a Chercheur-Boursier career award from the FRQS.

Key points:

- Group-based trajectory modelling can be used to identify distinct archetypal patterns of drug dose over time.
- Patterns are typically represented graphically using the fitted values obtained from the model, leading to smooth curves.
- In the case of drug dose, such graphical representations may lead to trajectories whose values do not correspond to doses that were prescribed.
- Our proposed approach uses step functions based on the mode at each visit in each group, which leads to more intuitive representations of the patterns.
- As an illustration, we identified five patterns of dose for Rebif.

Abstract

Purpose: Describing patterns of use, including changes in dose and interruptions is challenging. Group-based trajectory modelling (GBTM) can be used to identify individuals with similar dose patterns. Such patterns are typically plotted using the fitted values obtained from the model, leading to smooth curves whose values do not necessarily correspond to prescribed doses. We provide an intuitive graphical representation of dose patterns in groups identified using GBTM. We illustrate our approach using Rebif, an immunomodulator used to treat multiple sclerosis (MS).

Methods: We drew data on 430 patients with MS followed from 1977 to 2014 in Montréal. We use GBTM to identify groups of patients with homogeneous dose patterns. We compared the graphical representation obtained from the fitted values of GBTM with our proposed approach, which consisted of using step functions whose values corresponded to the mode of Rebif dose at each time point. Differences in characteristics across groups were identified using chi-squares for categorical variables and analysis of variance for continuous variables, both weighted by the posterior probability of group membership.

Results: Five patterns of dose were identified for Rebif. The graphical representations of the patterns of dose from GBTM included values outside of the prescribed doses and did not capture changes in dose as clearly as the representation using step functions. The groups differed in terms of proportion of patients who interrupted treatments and reasons for discontinuation.

Conclusion: Step functions provides an intuitive and realistic representation of dose patterns in groups identified with GBTM.

BACKGROUND

For most chronic diseases, there is a marked heterogeneity in medication use across individuals and within an individual over time. Physicians routinely adjust prescriptions based on disease severity, response to treatment, comorbidities, side effects, and the patient's input. Patients may interrupt the use of a medication because of side-effects or perceived inefficacy¹.

Describing heterogeneous patterns of medication use, including changes in dose and interruptions is challenging. Summary statistics such as mean or median dose, duration of treatment, or number of prescriptions do not provide a portrait of the most common patterns of drug use. Plots of individual patterns of use are often too messy to be informative. Models for longitudinal data such as mixed effect models account for the heterogeneity in dose across individuals and over time, but only provide a mean pattern of drug use over time and its correlates. Group-based trajectory modelling (GBTM) is a semi-parametric latent class approach that can identify subgroups sharing similar patterns, i.e. trajectories, in longitudinal data such as drug dose^{2,3, 4}. For example, Wei et al. identified 5 distinct patterns of opioid morphine dose prescribed during the year before an opioid use disorder or overdose, including low and escalating dose⁴.

One caveat specific to the use of GBTM for dose modelling is its reliance on fitted values to illustrate the patterns of dose identified in the data. Dose is a continuous variable that is typically modelled using the censored normal version of GBTM, producing smooth estimated trajectories which values do not strictly correspond to the limited set of prescribed doses (e.g. 3, 20, 150 mg in Wei et al.). The graphical representations of patterns of dose can thus include implausible values, making the interpretation of findings less intuitive and useful.

In this brief report, we show how step functions can be used to address this caveat. We illustrate our approach using Rebif, a beta-interferon that is administered to MS patients to decrease the frequency and severity of relapses⁵ and that shows important variations in dose across patients⁶ and over time^{7, 8}, in part due to disease evolution and to the existence of alternative therapies^{9, 10}. We first use GBTM to identify groups of patients with homogeneous patterns of Rebif dose. We then compare the conventional graphical representation of GBTM results using fitted values with our proposed approach and describe the characteristics associated with each group of patients.

METHODS

Study design

Data were drawn from a cohort of patients followed in the MS Clinic of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) from 1977 until 2014. Sociodemographic characteristics were collected at clinic entry and clinical information was documented at each visit within the patients' regular care. Patients with primary progressive MS were excluded because Rebif is not indicated for this type of MS. These analyses were part of a larger study approved by the Ethics Research Committee of the Centre de Recherche du CHUM.

Variables

At any point during the follow-up, patients were either not using Rebif or were prescribed a dose of 22 or 44 mcg¹¹ of Rebif, leading to a time-varying dose variable taking the values of 0, 22, or 44. Clinical factors included age at MS diagnosis (continuous), reasons for discontinuation (lack of efficacy, pregnancy, patient's choice, planned interruption). Sociodemographic factors considered included sex, marital status (couple, other), origin (Caucasian, other), education level (elementary and college, other).

Analyses

GBTM were used to identify the number and shape of patterns of Rebif dose following MS diagnosis. We used dates of Rebif treatment initiation and interruption (if any) to represent doses in each three month-intervals following the diagnosis of MS. Up to 40 such intervals could be observed over 10 years. Models ranging from 1 to 7 trajectories were estimated and the one that minimized Bayes criteria was selected¹². The average posterior probability, the relative entropy and mismatch index were computed to verify the performance of the classification¹².

We plotted the dose patterns identified with GBTM using the fitted values from the model, referred herein as the conventional approach. To implement our proposed graphical representation of trajectories using step-functions, we calculated the mode (most frequent value) of Rebif dose at each period in each group.

The clinical and sociodemographic factors associated with each group were described using chi-square's statistic for categorical variables and analysis of variance for continuous variables. To account for the uncertainty in classifying individuals into groups, both statistics were computed using weights corresponding to the posterior probability of group membership as estimated by GBTM¹³.

Analyses were conducted in SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA, PROC TRAJ) and figures were plotted using R.4.0 (R Core Team, Vienna, Austria; 2014).

RESULTS

A total of 430 patients were included in the analysis. The model with 5 groups fitted the data the best according to the Bayes factor (Table S1). The three criteria for adequate classification were met: (i) group-specific average posterior probabilities were >70%, (ii) group-specific mismatch values were close to 0 and (iii) the relative entropy was close to 1 (Table S2).

Figure 1 provides side-by-side graphical representations of the 5 trajectories using the proposed (Panel A) and conventional (Panel B) approaches. While the step functions in Panel A were restricted to values of 0, 22 and 44, the graphical representations in Panel B often corresponded to values outside the set of prescribed doses because they were obtained from models fitted with cubic polynomials that produced smooth curves.

The first pattern in Panel A represented the initiation of Rebif at a dose of 44mcg at the time of diagnosis of MS, followed by the discontinuation of treatment 4 years later (*early high dose and discontinuation*, n=42). The corresponding pattern in Panel B suggested a dose of 30 mcg in the first year following diagnosis of MS, followed by an increase and then gradual decrease until discontinuation 5 years post MS diagnosis.

According to Panel A, patterns 2 and 3 represented initiation of Rebif at dose 44 mcg with constant use over time. Time of initiation differentiated the patterns: in pattern 2 (*early high dose*, n = 135) Rebif was initiated 3 years after MS diagnosis while it was 6 years in pattern 3 (*late high dose*, n = 133) In Panel B, the corresponding patterns suggested smooth increases in dose that started earlier than in Panel A.

The last two patterns represented in Panel A corresponded to initiation of Rebif two years after diagnosis of MS. In pattern 4 (*delayed high dose and discontinuation*, n=67) was characterized by a dose of 44mcg until discontinuation 6 years later while in pattern 5 (*early low dose and discontinuation*, n=53) corresponded to a dose of 22mcg until discontinuation 5 years later. The corresponding patterns in Panel B suggested gradual increases that peaked 3 to 4 years after the diagnosis of MS and gradually decreased afterwards.

The 5 patterns differed significantly in terms of the proportion of patients who discontinued treatments and the reasons for discontinuation (Table 1). The proportion of subjects who discontinued treatment was lower in the patterns 2 “*early high dose*” and 3 “*late high dose*” than those in other patterns. Finally, the most likely reason for discontinuation among patients who discontinued was side effects for patterns 1 “*early high dose and discontinuation*”, 4 “*delayed high dose and discontinuation*” and 5 “*early low dose and discontinuation*”. For pattern 2 “*early high dose*”, the main reason of discontinuation was patient’s choice and for pattern 3 “*late high dose*”, lack of efficacy and side effects. The 5 patterns were similar in terms of sociodemographic variables.

DISCUSSION

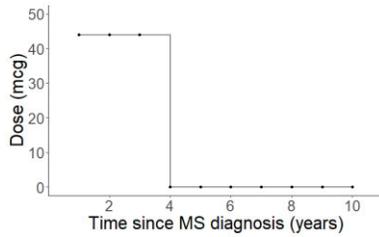
In this paper, we used GBTM to identify 5 groups with distinct patterns of Rebif dose and contrasted two approaches to represent the dose patterns graphically. An advantage of our approach is that the step functions representing the patterns are constrained to prescribed doses of Rebif, in opposition to the conventional representation based on fitted values from the model. According to our approach, patients started with a dose of 44 mcg in four of the five patterns, which aligns with recommendations^{11, 14}.

It should be noted that both graphical representations are using GBTM to identify groups with homogeneous dose patterns. As such, the validity of the graphical representation of the patterns depends on that of GBTM. We used several criteria to assess the classification properties of GBTM in our illustrative example, all of which suggested an adequate model. It is also worth mentioning that the step functions do not necessarily represent the most frequent individual pattern of drug dose. Rather they represent the most frequently reported dose at each time point. Such patterns are more likely to correspond to the most frequently observed pattern when the number of distinct

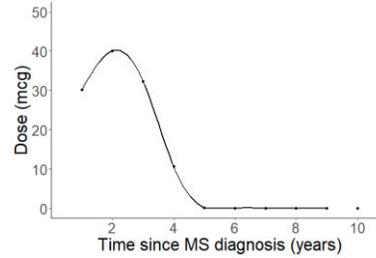
doses and the number of time points are small. Nevertheless, an advantage of our approach is that it captures the most frequent transition points and doses, providing a more realistic representation than that obtained with fitted values from the GBTM.

Panel A) Proposed graphical representation Panel B) Conventional approach

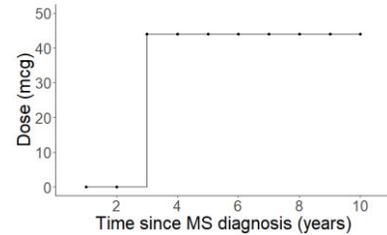
1A) Pattern 1: Early high dose and discontinuation, n=42



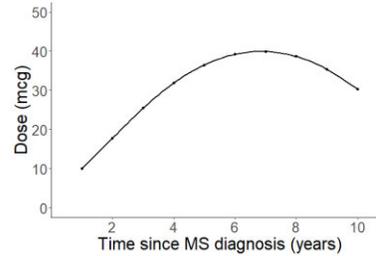
1B)



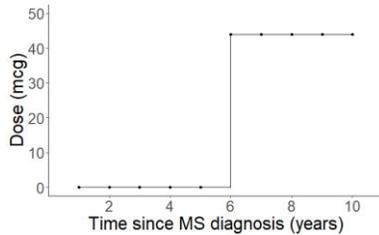
2A) Pattern 2: Early high dose, n=135



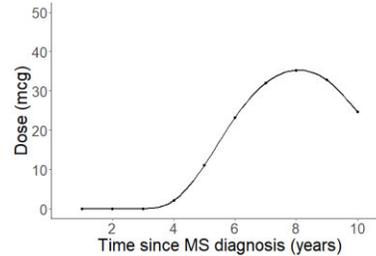
2B)



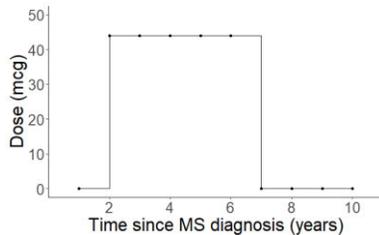
3A) Pattern 3: Late high dose, n=133



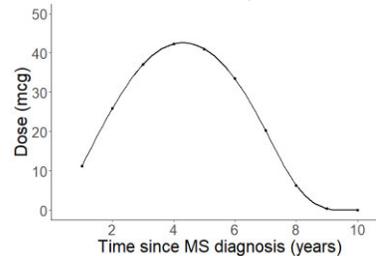
3B)



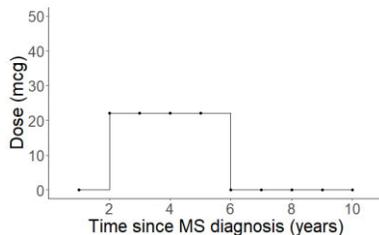
4A) Pattern 4: Delayed high dose and discontinuation, n=67



4B)



5A) Pattern 5: Early low dose and discontinuation, n=53



5B)

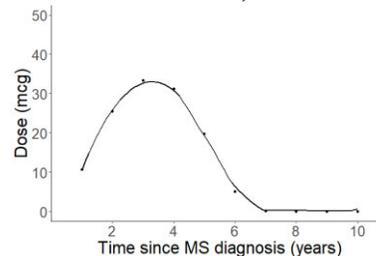


Figure 1: Patterns of Rebif dose, MS Clinic of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1977-2014.

Table 1: Characteristics associated with dose patterns, MS Clinic of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1977-2014.

	Pattern 1 "early high dose and discontinuation" (n=42)	Pattern 2 "early high dose" (n=135)	Pattern 3 "late high dose" (n=133)	Pattern 4 "delayed high dose and discontinuation" (n=67)	Pattern 5 "early low dose and discontinuation" (n=53)	p-value
Female, %	77.9	73.0	80.6	66.1	74.9	0.2554
Death, %	0.0	4.5	3.8	9.1	11.8	0.0605
Married/common-law partner, %	74.8	81.6	74.5	66.9	73.6	0.5058
Caucasian, %	93.4	91.1	96.1	87.5	98.0	0.0761
University-educated, %	64.3	65.0	64.3	58.8	76.5	0.7362
Employed, %	72.9	74.0	65.8	79.8	63.6	0.2236
Age at MS diagnosis, median, IQR	28.9 (23.6 – 35.9)	30.0 (24.8 – 38.3)	29.5 (22.8 – 36.5)	30.4 (24.8 – 39.5)	30.3 (23.9 – 35.4)	0.5368
Discontinuation by the end of 10 year, %	78.6	33.3	41.3	46.3	56.6	<.0001
Reasons for discontinuation among patients who discontinued						
Side effects, %	45.8	20.2	31.6	35.9	50.9	<.0001
Lack of efficacy	20.1	27.8	32.4	24.2	27.9	
Pregnancy	4.1	4.6	2.4	6.0	5.1	
Patient's choice	14.1	35.3	27.4	26.5	11.6	
Planned interruption	15.9	12.0	6.1	7.4	4.5	

REFERENCES

1. Gauthier G, Guerin A, Zhdanova M, et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs following first-line antidepressant treatment in major depressive disorder: a retrospective US claims database analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 222. 2017/06/21. DOI: 10.1186/s12888-017-1385-0.
2. Nagin DS. *Group-Based Modeling of Development*. Cambridge, MA 2005.
3. Dong H, Hayashi K, Singer J, et al. Trajectories of injection drug use among people who use drugs in Vancouver, Canada, 1996-2017: growth mixture modeling using data from prospective cohort studies. *Addiction* 2019; 114: 2173-2186. 2019/07/23. DOI: 10.1111/add.14756.
4. Wei YJ, Chen C, Fillingim R, et al. Trends in prescription opioid use and dose trajectories before opioid use disorder or overdose in US adults from 2006 to 2016: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2019; 16: e1002941. 2019/11/07. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002941.
5. Wingerchuk DM and Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 225-240. 2014/02/04. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.002.
6. Hocevar K, Ristic S and Peterlin B. Pharmacogenomics of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Front Neurol* 2019; 10: 134. 2019/03/14. DOI: 10.3389/fneur.2019.00134.
7. Gajofatto A and Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015; 3: 545-555. 2015/08/06. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.545.
8. Giovannoni G, Munschauer FE, 3rd and Deisenhammer F. Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 465-469. 2002/10/25. DOI: 10.1136/jnnp.73.5.465.
9. Torkildsen O, Myhr KM and Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23 Suppl 1: 18-27. 2015/11/14. DOI: 10.1111/ene.12883.
10. Pardo G and Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol* 2017; 264: 2351-2374. 2017/09/08. DOI: 10.1007/s00415-017-8594-9.

11. Multiple Sclerosis Society of Canada. Disease Modifying Therapies: Rebif, <https://mssociety.ca/managing-ms/treatments/medications/disease-modifying-therapies-dmts/rebif> (2020, accessed September 18 2020).
12. van de Schoot R, Sijbrandij M, Winter S, et al. The GRoLTS-Checklist: Guidelines for Reporting on Latent Trajectory Studies. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 2017; 24: 451-467.
13. Vermunt J. Latent class modeling with covariates: Two improved three-step approaches. *Political Analysis* 2010a; 18: 450-469. DOI: 10.1093/pan/mpq025.
14. European Medicines Agency. Rebif (interferon beta-1a), https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rebif-epar-medicine-overview_en.pdf (2019, accessed October 27 2020).

Supplemental material

Table S1: Fit indices for the trajectory model, by number of trajectory group, Montréal, Canada, 1977-2016.

Models	BIC	Bayes factor	Smallest group size
1-group	-13717.18		
2-group	-12962.60	1509.16	140
3-group	-12533.23	858.74	125
4-group	-12366.13	334.19	75
5-group*	-12341.71	48.85	42
6-group	-12256.75	169.90	37
7-group	-12197.36	118.79	16

*Selected model

Table S2: Criteria for model adequacy for the 5-group model, Montréal, Canada, 1977-2016.

	Global	1	2	3	4	5
Average posterior probability		0.99	0.93	0.94	0.98	0.93
Mismatch		0.03	0.52	-0.14	-0.29	-0.11
Relative entropy	0.94					

Chapitre 9 Discussion

9.1 Résumé des résultats obtenus

9.1.1 Effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP à partir de données cliniques

L'objectif de l'article 1 était d'estimer l'effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP. Nous avons observé : 1) une diminution du risque de progression des incapacités chez les patients traités avec l'interféron bêta/ acétate de glatiramère bien qu'aucune association n'ait été trouvée entre l'effet cumulatif et la progression des incapacités ; 2) aucune association entre le risque de transition vers la SP progressive secondaire chez les patients traités avec l'interféron bêta/ acétate de glatiramère ; 3) aucune association entre l'utilisation de l'interféron bêta/ acétate de glatiramère et le taux de poussées, mais une réduction du taux de poussées chez les patients ayant été traités au moins durant 2 ans avec l'interféron bêta/acétate de glatiramère.

Nos résultats diffèrent de ceux de Karim et al.⁷⁸ qui ont également tenu compte des facteurs de confusion qui varient dans le temps et de la censure pour la relation entre l'utilisation de l'interféron bêta/acétate de glatiramère et la progression des incapacités. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'issue n'a pas été modélisée de la même façon et également par le fait que les études ont été réalisées sur des populations différentes. En ce qui a trait à la transition vers la SPMS, les résultats étaient dans la même direction que ceux de Brown et al.⁷⁹ pour les patients ayant été traités durant au moins 2 ans ; néanmoins, le nombre faible d'événements a limité notre capacité à détecter un effet significatif.

Cette étude a montré l'importance de considérer plusieurs indicateurs cliniques de SP dans le but d'une part de mieux comprendre l'évolution de la SP et d'autre part de faire une meilleure évaluation de l'efficacité réelle du traitement dans la population.

9.1.2 Évolution de l'utilisation des soins associés à la SP dans une cohorte de naissance québécoise et effet de l'âge au diagnostic

Dans l'article 2, nous avons dans un premier temps étudié l'évolution de l'utilisation des soins associés à la SP et dans un second temps estimé l'effet de l'âge au diagnostic sur l'utilisation des soins associés à la SP. Quatre variables d'utilisation de soins ont été considérées : le nombre de visites chez un neurologue, chez un omnipraticien, aux urgences et le nombre de jours

d'hospitalisation. Les résultats ont suggéré : 1) une hausse d'utilisation des services de santé et ceci quel que soit l'indicateur considéré durant l'année de diagnostic comparativement aux autres années ; 2) un plus faible taux de visites chez un neurologue vers la fin du suivi pour les personnes diagnostiquées plus jeunes comparativement à celles diagnostiquées à un âge plus avancé; 3) un plus faible taux de visites chez un omnipraticien entre 2 et 4 ans après le diagnostic de SP et durant la 9^{ème} année post-diagnostic chez les personnes diagnostiquées plus jeunes comparativement à celles diagnostiquées à un âge plus avancé ; 4) aucune différence pour le taux d'hospitalisations entre les patients diagnostiqués plus jeunes par rapport à ceux diagnostiqués à un âge plus avancé. Les résultats n'étaient pas concluants pour le taux de visites aux urgences.

Plusieurs études ont rapporté une utilisation élevée des visites chez un omnipraticien durant l'année de diagnostic comparativement aux autres périodes et cette tendance a même été constatée chez les enfants^{85, 86}. Les différences constatées au niveau des visites chez un neurologue vers la fin du suivi peuvent être expliquées par une prévalence plus élevée de comorbidités chez les personnes diagnostiquées à 29 ans ou plus, ce qui concorde avec les études suggérant une maladie inflammatoire plus sévère chez les personnes diagnostiquées avec la SP à un âge plus avancé^{175, 176}. Nous n'avons trouvé aucune association entre l'âge au diagnostic et le taux d'hospitalisation. Ces résultats diffèrent de ceux d'Evans et al.⁹⁰, qui ont remarqué que les personnes avec une plus longue durée de maladie ont un taux plus élevé d'hospitalisations après ajustement pour l'âge. Al-Sakran et al.¹⁷⁷ ont également trouvé une association entre l'âge au diagnostic et le taux d'hospitalisation, mais dans le sens contraire de celle trouvée par Evans et al.⁹⁰. L'âge moyen au diagnostic était plus faible dans notre étude, dû au fait que le suivi s'arrête à l'âge de 40-44 ans, ceci pourrait donc expliquer la différence entre les études.

L'utilisation accrue des services de santé durant l'année de diagnostic révèle une période où les besoins en termes de soins sont élevés. Les résultats de cet article viennent enrichir la littérature existante en fournissant une perspective populationnelle complétant les études basées sur des cohortes cliniques. Par ailleurs, la modélisation non linéaire du temps depuis le diagnostic de SP nous a permis de détecter les fluctuations de cette variable au cours du temps.

- 9.1.3 Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires.

En utilisant des scénarios tirés de la vie réelle, nous avons montré dans cet article des exemples où la méthode arrive à déterminer les classes, les formes de trajectoires et la proportion de sujets dans chaque groupe de trajectoire et d'autres où les trajectoires identifiées ne correspondent pas aux données. La plupart des études portant sur la méthode de trajectoires basées sur les groupes présentent seulement la probabilité postérieure moyenne comme critère permettant de juger de la classification des groupes. À partir de cet article, nous avons pu montrer à l'aide des données simulées la faible performance de ce critère pour la détection de fausses trajectoires. Ces travaux soulèvent donc l'importance d'utiliser d'autres critères d'adéquation tels que l'entropie et l'indicateur d'inadéquation.

Finalement, à travers cet article, des recommandations en adéquation avec les lignes directrices pour la publication des études de trajectoire¹⁵⁶ ont été faites dans le but d'améliorer l'utilisation de la méthode.

9.1.4 Classification et visualisation de différents profils longitudinaux d'utilisation de médicaments

L'objectif de l'article 4 était de proposer une méthode permettant de visualiser les trajectoires de dose et de décrire les caractéristiques associées à chacune des trajectoires. À travers cet article, nous avons identifié les trajectoires de dose de Rebif, un médicament immunomodulateur utilisé dans le traitement de la SP, puis nous avons comparé l'approche graphique existante à l'alternative que nous avons proposée. Par ailleurs, nous avons pu montrer que les figures réalisées par la méthode des trajectoires peuvent produire des résultats erronés dans le cas des variables continues qui ne peuvent prendre qu'un certain nombre de valeurs. En effet, les valeurs provenant des figures produites par la méthode des trajectoires sont obtenues à partir de modèles estimés de polynômes cubiques. L'approche graphique que nous avons proposée est basée sur les modes et utilise des valeurs réelles que peut prendre la variable de dose. De plus, elle donne un meilleur portrait de la réalité et rend le graphique plus facile à interpréter. Cette approche peut être appliquée à d'autres études portant sur l'utilisation des médicaments, ainsi qu'à d'autres variables continues qui ne peuvent prendre qu'un certain nombre de valeurs.

9.2 Forces et limites

9.2.1 Forces

La base de données MSBase utilisée pour les 1^{er} et 4^{ème} objectifs de la thèse est une base clinique longitudinale et par conséquent, contient des informations sur une longue période. L'aspect longitudinal permet d'établir la temporalité des mesures, ce qui constitue un aspect très important lors de l'étude des relations causales entre les facteurs de confusion, l'exposition et l'issue. Ensuite, la base de données MSBase comprend un échantillon exhaustif des patients de la clinique de SP du CHUM et contient un nombre considérable de sujets. Un autre avantage tiré de l'aspect longitudinal de la base concerne les mesures répétées sur plus de 10 ans pour des variables d'exposition, de confusion et des issues. Ces dernières permettent de prendre en compte l'utilisation antérieure de médicaments par les patients et également de tenir compte des changements survenus au niveau des sujets. Comme il s'agit d'une base de données clinique, nous avons accès à plusieurs variables cliniques telles que la forme de SP, le score d'incapacités, le résultat du test du liquide céphalorachidien qui sont très importantes tant pour l'établissement du diagnostic que pour l'évaluation de la sévérité et de la progression de la maladie. De plus, nous avons accès à un grand nombre de facteurs de confusion pertinents pour l'étude. En ce qui a trait à l'analyse, les modèles utilisés constituent une force de l'objectif 1. En effet, avec le score de propension, nous avons pu créer une pseudo-population où les personnes traitées et celles non traitées sont comparables. Par ailleurs, la progression et l'activité de la maladie sont influencées par la prise de médicaments antérieure, l'analyse utilisée permet l'ajustement pour les facteurs de confusion qui varient dans le temps, des variables qui affectent l'exposition antérieure ainsi que l'ajustement pour la censure informative. En dernier lieu, des imputations multiples ont été réalisées afin d'augmenter la puissance de l'étude.

Pour l'objectif 2, une cohorte de naissance longitudinale a été utilisée. Toutes les forces mentionnées précédemment en rapport à l'aspect longitudinal, les mesures répétées et la taille de l'échantillon sont également pertinentes à cet objectif. Par rapport à l'analyse, des méthodes plus flexibles que celles de régression standard ont été utilisées afin de pouvoir mieux représenter l'évolution des variables continues au cours du temps.

La principale force de l'objectif 3 se rapporte à la nature des données. Les simulations permettent de contrôler les données et d'étudier la performance des méthodes¹⁷⁸. Par ailleurs, les données simulées couvrent une grande partie des situations rencontrées par certains utilisateurs de

la méthode de trajectoire. En ce sens, cet article permet d'avoir une vue globale sur les situations dans lesquelles la méthode fonctionne bien et celles où elle est moins optimale.

9.2.2 Limites

Objectif 1 – effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression et l'activité de la SP à partir de données cliniques

La première est que certaines informations recueillies soient autorapportées, ce qui pourrait entraîner des erreurs de mesure. En effet, la retranscription des informations peut différer d'un médecin à un autre. Prenons comme exemple le nombre de poussées. À chaque visite, le patient est questionné sur les symptômes passés et certaines variations au niveau de la définition des poussées peuvent survenir. Par ailleurs, le personnel de santé ne recueille pas toutes les données. Par exemple, le score des incapacités n'a pas été colligé de façon systématique à la première visite, ce qui a provoqué la présence des valeurs manquantes pour cette variable. Les erreurs de mesure et de classification peuvent engendrer un biais d'information. Un autre type de biais d'information qui pourrait intervenir est le biais de mémoire. À titre d'exemple, les personnes qui sont traitées peuvent se souvenir mieux de leurs symptômes que celles qui ne sont pas traitées.

Une deuxième limite concerne la présence des pertes au suivi, ce qui peut introduire un biais de sélection. L'analyse utilisée nous a permis de corriger pour les pertes au suivi.

Enfin, nous avons ajusté pour plusieurs variables pertinentes telles que le nombre de poussées, le score d'EDSS, néanmoins nous ne pouvons ignorer la présence de confusion résiduelle liée au fait que certaines variables liées à l'imagerie médicale ou aux anticorps neutralisants n'aient pas été mesurées.

Objectif 2 – Utilisation des soins associés à la SP et effet de l'âge au diagnostic

Il convient de souligner trois grandes limites liées à la base de données utilisée pour l'objectif 2. Premièrement, les informations proviennent des données administratives du système de santé. Celles-ci sont créées à partir des déclarations des actes médicaux effectués par les médecins dans un but de rémunération. De ce fait, les variables peuvent être sujettes à des erreurs de mesure (particulièrement des erreurs de code diagnostic), ce qui pourrait entraîner un biais d'information. Une certaine temporalité pourrait être associée au biais d'information provenant des bases de données administratives. Par exemple, le code de diagnostic de SP peut être utilisé différemment

dans les années plus récentes comparativement aux années antérieures. De même, il est possible que les codes de diagnostic pour les maladies démyélinisantes qui ont servi dans l'identification de la date de diagnostic de SP dans l'objectif 2 aient été plus utilisés dans le passé comparativement aux années récentes en raison de l'amélioration ou de l'accélération au sein du processus de diagnostic. Il importe aussi de souligner que les cas de SP ont été identifiés en utilisant une définition couramment utilisée dans la littérature, ce qui pourrait entraîner un biais d'information liée à une erreur de mesure au niveau de l'issue. Toutefois, cette définition a été validée dans la population générale (Sensibilité : 99,5% ; spécificité : 98,5%)¹⁰⁹ ainsi que dans la population pédiatrique (Sensibilité : 89,2% ; spécificité : 100%)⁸⁶.

Deuxièmement, comme la cohorte de naissance est une étude longitudinale, elle peut être aussi sujette aux pertes de suivi différentielles. Néanmoins, nous faisons l'hypothèse que le biais aura la même magnitude chez les personnes ayant été diagnostiquées avant 29 ans et celles diagnostiquées à 29 ans ou plus et par conséquent nos estimations ne seront pas biaisées.

Troisièmement, nous n'avons pas accès à des facteurs de confusion tels que le diagnostic de SP, la sévérité de la maladie. Pour pallier la non-disponibilité de la sévérité de la maladie, nous avons considéré le temps depuis le diagnostic de SP comme variable proxy.

Objectif 3 – Évaluer la capacité de la méthode de trajectoire basée sur les groupes à détecter le nombre de trajectoires, la forme des trajectoires et le nombre de sujets dans les trajectoires.

Les données simulées peuvent être utilisées pour l'application, l'évaluation ou la comparaison de méthodes. Alors qu'un seul jeu de données simulé peut être utilisé lorsque l'objectif est de montrer le fonctionnement d'une méthode, cela n'est pas le cas pour l'évaluation d'une méthode ou la comparaison de méthodes. En effet, plusieurs simulations sont réalisées dans le but d'évaluer le biais associé aux estimations. Dans notre cas, une seule simulation a été effectuée, ce qui rend impossible l'évaluation de biais ainsi que l'estimation de la variabilité au niveau des estimateurs.

Objectif 4 – Classification et visualisation de différents patrons longitudinaux d'utilisation de médicaments

Comme pour l'objectif 1, un potentiel biais d'information découlant des erreurs de mesure peut survenir. De même, à cause du long suivi, les personnes peuvent être perdues de vue.

9.3 Discussion concernant les biais

Les études épidémiologiques sont sujettes à 3 types principaux de biais : les biais d'information, de sélection et de confusion. La présence de ces biais peut nuire à la validité interne de l'étude. Par ailleurs, la validité externe est aussi importante, car elle permet de discuter de l'applicabilité des résultats à la population. Chaque type de biais sera discuté spécifiquement pour les objectifs 1 et 2, puisque ces concepts ne s'appliquent pas pour les objectifs 3 et 4.

9.3.1 Validité interne

Le biais d'information est défini comme étant une erreur dans l'estimation d'un effet résultant de la façon dont l'issue et/ou l'exposition sont mesurées¹⁷⁹. Pour l'objectif 1, dans le cas où l'erreur est aléatoire et répartie de façon identique chez les personnes traitées et celles non traitées, le biais d'information sera considéré comme non différentiel et biaisera l'association entre l'utilisation des médicaments immunomodulateurs et la progression de la SP vers la valeur nulle. Néanmoins, nous ne pouvons exclure la possibilité que l'erreur ne soit pas répartie de la même façon chez les personnes traitées et celles non traitées. Par exemple, il peut arriver que le nombre de poussées soit mesuré avec plus de précision chez les personnes traitées comparativement à celles qui ne sont pas traitées. Dans ce cas, le biais d'information sera différentiel et l'association entre l'utilisation des médicaments immunomodulateurs et la progression de la SP pourrait être soit sous-estimée ou surestimée. En ce qui a trait à l'objectif 2, un exemple de biais d'information différentiel serait que le code de diagnostic pour la SP ait été utilisé de façon différente dans les données administratives des années récentes comparativement aux années antérieures. Les personnes diagnostiquées plus jeunes seraient alors définies différemment de celles plus âgées puisque l'algorithme d'identification des cas est basé sur les services médicaux et hospitalisations pour la SP.

Le biais de sélection peut être défini comme une erreur systématique dans le recrutement ou la rétention des sujets dans l'étude plus précisément chez les cas/témoins dans les études de cas-témoins ou chez les exposés/non exposés dans le cas d'études de cohorte, ce qui peut entraîner une distorsion dans la mesure d'association entre l'exposition et l'issue¹⁷⁹. Dans le cas de l'objectif 1, les données proviennent d'une cohorte clinique où des efforts particuliers ne sont pas nécessairement faits pour favoriser la rétention, de ce fait le biais de sélection était un biais très important dont il fallait tenir compte. En effet, il est fort possible que la progression de la maladie

ou le succès (ou non) de l'approche pharmacologique fasse en sorte que les patients aient décidé de rester ou de changer de clinique. En utilisant un score de censure, nous avons pu corriger pour la présence de biais de sélection. En ce qui a trait à la cohorte de naissance (objectif 2), vu que tous les sujets sont nés au Québec, de parents majoritairement nés au Québec et ont environ le même âge, ce n'est pas évident que beaucoup d'entre eux auraient quitté définitivement la province et seraient perdus au suivi. À partir des données de la cohorte d'individus nés en 1974 et suivis jusqu'en 2014, il a été évalué que sur les 82,629 individus, seulement 4,04% d'entre eux ont eu au moins une interruption au niveau leur couverture santé entre 1983 et 1994^{180, 181}. En se basant sur des estimations de la RAMQ, la proportion de personnes perdues de vue dans la CNQIS a été estimée à 6%¹⁰⁶. En ce sens, il s'avère peu probable que les pertes au suivi soient associées avec l'âge au diagnostic et l'utilisation des soins, et qu'elles aient un impact sur les résultats.

En dernier lieu, la confusion fait référence à une situation dans laquelle une association non causale entre une exposition et une issue est observée sous l'influence d'une troisième variable¹⁷⁹. Par définition, une variable de confusion doit être associée aussi bien à l'exposition qu'à l'issue, mais n'est pas une variable intermédiaire sur le chemin causal entre l'exposition et l'issue. Le biais de confusion résiduelle apparaît lorsque l'ajustement pour des variables de confusion n'enlève pas complètement l'effet de confusion¹⁷⁹. Ceci peut se produire si toutes les variables de confusion n'ont pas été tenues en compte ou que certaines d'entre elles n'ont pas été documentées. Pour le premier objectif de la thèse, nous avons ajusté pour des variables dépendantes du temps, ce qui a permis un meilleur ajustement que dans les études antérieures. Bien que la présence de confusion résiduelle ne puisse être ignorée, il importe de préciser que les variables les plus importantes ont été prises en compte. Pour le deuxième objectif, une variable pertinente pour l'analyse et qui n'était pas disponible dans la base de données administrative était la forme de SP. Cette dernière est un facteur de confusion potentiel dans l'association entre l'âge au diagnostic de SP et l'utilisation des soins. En effet, les personnes avec la SP cyclique sont diagnostiquées généralement à un âge plus jeune que celles avec une autre forme de SP. De plus, l'utilisation des soins a tendance à être plus élevée chez les personnes avec une forme plus sévère de SP. Si la forme de SP avait été disponible, elle aurait été premièrement évaluée comme modificatrice de l'effet. En absence de modification d'effet, elle aurait été considérée comme un potentiel facteur de confusion. Néanmoins, l'absence de cette variable ne diminue en aucun cas la pertinence des résultats observés, soit l'utilisation des soins de santé, sans distinction pour la forme de SP.

9.3.2 Validité externe

La validité externe fait référence à la mesure dans laquelle les résultats peuvent être généralisés à d'autres populations. La base de données MSBase inclut des personnes atteintes de la SP à Montréal et suivies à la clinique du CHUM. En ce sens, les résultats peuvent être généralisés à des hôpitaux ayant des profils de patients similaires à ceux de cette clinique. De plus, le ratio homme-femme ainsi que la conformité des doses par rapport aux recommandations de Santé Canada (Annexe 3, Tableau S3) suggèrent que le profil des personnes avec la SP de la cohorte clinique est similaire à celui des cas de SP en général, ce qui peut être considéré comme des indications en faveur de la généralisation.

La CNQIS est une étude populationnelle qui couvre 90% des personnes nées au Québec dans les années visées, après au moins 32 semaines de grossesse. Par conséquent, les résultats obtenus peuvent être généralisés à d'autres pays industrialisés avec une couverture similaire. Toutefois, il convient de souligner que les personnes qui ont été diagnostiquées avec la SP à un jeune âge l'ont été à une époque différente de celle actuelle que ce soit en termes d'imagerie, de connaissances et de possibilités pour le diagnostic. En ce sens, les personnes diagnostiquées à un âge plus avancé seront donc plus représentatives de la période actuelle.

9.4 Défis rencontrés dans la réalisation du projet

Dans le cadre de la réalisation de cette thèse, j'ai rencontré plusieurs défis méthodologiques et d'apprentissage. Trois d'entre eux seront présentés, car ils concernent des parties essentielles à la réalisation des analyses.

Le premier défi concerne la gestion des bases de données. Généralement, les études longitudinales ont une date de début et des dates de suivi qui sont définies par le responsable de l'étude. Ainsi, dans le cas d'une étude de cohorte planifiée avec des dates de visites précises, les intervalles de suivi sont environ les mêmes pour tous les sujets et la base de données peut être aisément utilisée pour l'analyse. Dans mon cas, les deux bases de données que j'ai utilisées n'avaient pas de dates de suivi préétablies ; les individus venaient aux consultations selon leurs besoins et selon les recommandations du personnel soignant. Afin de pouvoir procéder aux analyses, les données ont été organisées sous forme d'intervalles de 3 mois, de sorte que les informations soient réparties suivant le même intervalle de temps pour tous les sujets.

L'utilisation des méthodes d'inférence causale a constitué un autre défi. L'application des modèles structurels marginaux dans un cadre transversal est bien expliquée dans la littérature, cependant les directives pour l'application de ces modèles dans un cadre longitudinal ne sont pas clairement définies. En effet, il est suggéré de considérer comme variable d'exposition, une variable qui résume l'exposition tout au long du suivi, par exemple la durée d'utilisation du médicament. Cependant, dans le cas de mes analyses, l'intérêt principal était l'effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur la progression de la SP et l'une des forces du jeu de données était la présence des mesures répétées qui permettaient de tenir compte des interruptions de médicaments. Dans ce cas, considérer seulement une variable sommaire aurait diminué la variabilité au niveau de l'exposition. De ce fait, deux variables d'exposition ont été considérées : i) la première, l'utilisation des médicaments (oui/non) varie dans le temps et prend en compte la période antérieure durant laquelle la personne utilise les médicaments et ii) la deuxième, la durée d'utilisation, qui suit les recommandations de la littérature et représente une variable cumulative d'utilisation. J'ai ensuite dû concilier et interpréter les résultats obtenus avec ces deux variables d'exposition. Malgré ces complications, je considère que les connaissances ainsi générées sont plus complètes et informatives que si seulement l'une des deux variables d'exposition avait été utilisée.

Le troisième défi se rapporte à la réalisation des objectifs 3 et 4. Ayant une spécialisation en statistique, je suis particulièrement intéressée par les méthodes. Le fait d'intégrer deux objectifs méthodologiques dans mon projet m'a complètement passionnée. La réalisation des simulations sur SAS a demandé que j'approfondisse grandement mes connaissances du logiciel. Par ailleurs, l'identification des classes de trajectoires par la méthode des trajectoires basée sur les groupes ne se fait pas de façon automatique. Pour chaque classe de trajectoires, il faut choisir la forme polynomiale la plus appropriée et ensuite estimer le modèle, ce qui représente un processus assez long et requiert de nombreuses itérations. Par ailleurs, certains critères permettant de juger de l'adéquation de la classification n'étaient pas générés automatiquement sur SAS. En ce sens, j'ai développé une macro permettant de combler cette limite et elle a été incluse dans l'article 3 afin de favoriser une bonne utilisation de la méthode de trajectoires basée sur le groupe. Ceci a permis également de faire une meilleure contribution scientifique.

9.5 Pertinence pour la recherche et la santé publique

Cette thèse a permis de se focaliser sur la modélisation des aspects temporels de la SP à savoir l'effet des médicaments immunomodulateurs, l'utilisation des soins et l'évolution de la maladie. Elle répond aux quatre questions suivantes, pertinentes tant pour la clinique, la santé publique, que pour la recherche :

- 1) Quel est l'effet à long terme des médicaments immunomodulateurs sur des indicateurs cliniques de la SP ?
- 2) Est-ce que l'âge au diagnostic influence l'utilisation des services de santé associés à la SP ?
- 3) Est-ce que la méthode des trajectoires basée sur les groupes permet d'identifier des trajectoires fallacieuses ?
- 4) Comment représenter de façon graphique les trajectoires longitudinales de dose de médicaments afin que celles-ci représentent mieux la réalité clinique ?

Les résultats de l'article 1 montrent l'importance de considérer plusieurs indicateurs cliniques afin de mieux comprendre l'effet des médicaments immunomodulateurs sur la progression de la SP dans le but d'obtenir une évaluation plus globale de l'efficacité réelle du traitement dans la population. Ces résultats peuvent aider à améliorer le traitement offert aux patients. Par ailleurs, à travers l'article 1, nous avons discuté de la pertinence d'ajuster pour les facteurs de confusion qui varient dans le temps, car un non-ajustement peut entraîner des biais dans l'analyse. Les études longitudinales sont très utilisées en épidémiologie et la plupart des méthodes de régression standard ne permettent pas de faire cet ajustement. Les modèles structurels marginaux constituent une alternative afin de tenir compte d'une part des facteurs de confusion qui varient dans le temps, mais également des facteurs de confusion qui affectent l'exposition antérieure.

L'article 1 a permis d'aborder la SP avec une perspective clinique. Avec l'article 2, l'accent a été porté sur l'aspect populationnel. Nous avons pu montrer que l'utilisation des services de santé était plus élevée durant l'année de diagnostic de SP, ce qui souligne une période où les besoins sont plus importants. Les résultats de cet article peuvent informer les gestionnaires de santé publique quant aux ressources nécessaires aux patients. Par ailleurs, il s'agit de la première étude sur l'utilisation des services de santé liés à la SP au Québec et elle contribue à une meilleure compréhension de la relation entre l'âge au diagnostic et l'évolution des besoins des patients atteints de la SP au cours du temps.

Avec l'article 3, des recommandations ont été formulées en ce qui a trait à l'utilisation de la méthode des trajectoires basée sur les groupes. Cette méthode a connu une popularité croissante dans plusieurs domaines notamment en santé publique et en épidémiologie, néanmoins les situations dans lesquelles la méthode fonctionne ou génère des résultats moins fiables demeurent mal définies. Cette étude montre l'importance d'utiliser plusieurs critères statistiques afin de vérifier l'adéquation de la classification, ce qui est rarement le cas dans les études ayant appliqué cette méthode. Cet article constitue donc une contribution scientifique novatrice visant une utilisation plus optimale de cette méthode et dont les impacts pourront toucher tant la recherche que la clinique et la santé publique puisque l'application de la méthode de trajectoires basée sur les groupes sert ultimement à tous ces domaines.

Enfin, l'alternative graphique proposée dans l'article 4 peut être appliquée à d'autres études qui utilisent des variables ne prenant qu'un nombre limité de valeurs. Les mesures sommaires de dose telles que la dose moyenne ou médiane, la durée de traitement sont généralement utilisées dans la littérature, néanmoins elles ne permettent pas d'identifier les profils les plus communs d'utilisation de médicament. Les méthodes de trajectoire permettent de mieux décrire l'hétérogénéité existant au niveau des doses et donnent une vision plus globale d'utilisation de médicament.

En somme, les résultats de cette thèse contribuent à un enrichissement des données probantes sur la SP et peuvent aider à comprendre différents aspects des soins et de la progression de la maladie.

9.6 Perspectives et conclusion

À travers cette thèse, nous avons pu explorer quatre aspects liés à la modélisation longitudinale dans le domaine de la SP. Cette thèse a montré l'importance de tenir compte des facteurs de confusion variant dans le temps et qui affectent l'exposition antérieure en utilisant les modèles d'inférence causale. De plus, elle a également montré l'intérêt de considérer plusieurs variables comme issue pour mieux décrire une maladie complexe et aux manifestations diverses telle que la SP. L'utilisation de plusieurs variables représentant les issues dans les deux premiers objectifs nous a permis d'avoir une vue globale du traitement, des soins et de la progression de la SP. Par ailleurs, les résultats du troisième objectif ont mis en évidence l'importance d'utiliser plusieurs critères statistiques afin d'évaluer la classification et ceci a été illustré à travers le dernier objectif.

Les résultats trouvés par cette thèse ouvrent la voie à des recherches futures. En premier lieu, les méthodes utilisées peuvent être appliquées à d'autres maladies telles que le lupus, la maladie de Parkinson qui, comme la SP, évoluent de façon hétérogène au cours du temps. De plus, la méthode graphique proposée peut être utilisée pour d'autres études avec des variables similaires aux doses de médicaments, car elle est plus intuitive et donne une meilleure représentation de la réalité. Une perspective de recherche en lien avec le deuxième objectif serait d'étudier l'association entre l'âge au diagnostic et l'utilisation des services de santé pour tous diagnostics confondus afin de pouvoir évaluer si l'association va dans le même sens que celle trouvée dans cette thèse concernant l'utilisation des services de santé pour la SP. Par ailleurs pour le troisième objectif, nous avons évalué seulement la méthode de trajectoire basée sur les groupes, il serait intéressant d'explorer si les résultats trouvés s'appliquent aussi à d'autres méthodes de classe latente.

Références

1. Gilmour H, Ramage-Morin PL and Wong SL. Sclérose en plaques: prévalence et conséquences. *Rapports sur la santé* 2018; 29: 3-9.
2. Amankwah N, Marrie RA, Bancej C, et al. Multiple sclerosis in Canada 2011 to 2031: results of a microsimulation modelling study of epidemiological and economic impacts. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2017; 37: 37-48. 2017/03/09. DOI: 10.24095/hpcdp.37.2.02.
3. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grigoriadis N, et al. The Effect of Disease Modifying Therapies on Disease Progression in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0144538. 2015/12/08. DOI: 10.1371/journal.pone.0144538.
4. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83: 929-937. 2014/08/03. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000753.
5. Hum S, Lapierre Y, Scott SC, et al. Trajectory of MS disease course for men and women over three eras. *Mult Scler* 2017; 23: 534-545. 2016/07/02. DOI: 10.1177/1352458516655478.
6. Signori A, Izquierdo G, Lugaresi A, et al. Long-term disability trajectories in primary progressive MS patients: A latent class growth analysis. *Mult Scler* 2018; 24: 642-652. 2017/04/07. DOI: 10.1177/1352458517703800.
7. Skardhamar T. Distinguishing facts and artifacts in group-based modeling. *Criminology* 2010; 48: 295-320.
8. Bauer DJ and Curran PJ. Distributional assumptions of growth mixture models: implications for overextraction of latent trajectory classes. *Psychol Methods* 2003; 8: 338-363. 2003/11/05. DOI: 10.1037/1082-989X.8.3.338.
9. Vachon DD, Krueger RF, Irons DE, et al. Are Alcohol Trajectories a Useful Way of Identifying At-Risk Youth? A Multiwave Longitudinal-Epidemiologic Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56: 498-505. 2017/05/27. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.03.016.
10. Huang WJ, Chen WW and Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med* 2017; 13: 3163-3166. 2017/06/08. DOI: 10.3892/etm.2017.4410.
11. Plemel JR, Liu WQ and Yong VW. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 617-634. 2017/07/08. DOI: 10.1038/nrd.2017.115.
12. Crabtree-Hartman E. Advanced Symptom Management in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018; 36: 197-218. 2017/11/22. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.08.015.
13. Société canadienne de la sclérose en plaques. Symptômes, <https://scleroseenplaques.ca/a-propos-de-la-sp/symptomes> (2020, accessed Janvier 2020).
14. Institute of Medicine (US) Committee on Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future. In: Joy JE and Johnston RB, Jr. (eds) *Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future*. Washington (DC), 2001.
15. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022-1024. 2014/09/10. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000768.
16. Fédération internationale de la sclérose en plaques. *Atlas de la SP: 3e édition*. 2020.
17. Marrie RA, Yu N, Blanchard J, et al. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010; 74: 465-471. 2010/01/15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cf6ec0.

18. Marrie RA, Fisk JD, Stadnyk KJ, et al. The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Nova Scotia, Canada. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 824-831. 2013/11/22.
19. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 932-936. 2006/10/21. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6.
20. Harbo HF, Gold R and Tintore M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 237-248. 2013/07/17. DOI: 10.1177/1756285613488434.
21. G. B. D. Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16: 877-897. 2017/09/22. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
22. Kamm CP, Uitdehaag BM and Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 2014; 72: 132-141. 2014/08/07. DOI: 10.1159/000360528.
23. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286. 2014/05/30. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
24. Jacques FH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2015; 84: 963. 2015/03/04. DOI: 10.1212/01.wnl.0000462309.76486.c5.
25. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-173. 2017/12/26. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
26. Miller DH, Chard DT and Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157-169. 2012/01/24. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
27. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-817. 2008/02/01. DOI: 10.1093/brain/awm329.
28. Cinar BP and Ozakbas S. Prediction of Conversion from Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis According to Baseline Characteristics: A Prospective Study. *Noro Psikiyatir Ars* 2018; 55: 15-21. 2018/07/26. DOI: 10.29399/npa.12667.
29. Gaetani L, Fanelli F, Riccucci I, et al. High risk of early conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes with dissemination in space at baseline. *J Neurol Sci* 2017; 379: 236-240. 2017/07/19. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.008.
30. Société canadienne de la sclérose en plaques. Formes, <https://scleroseenplaques.ca/a-propos-de-la-sp/formes> (2020, accessed Janvier 2020).
31. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1392-1398. 2018/08/08. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2160.
32. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2019; 10: 188. 2019/04/02. DOI: 10.3389/fneur.2019.00188.
33. Habek M, Pavicic T, Ruska B, et al. Establishing the diagnosis of multiple sclerosis in Croatian patients with clinically isolated syndrome: 2010 versus 2017 McDonald criteria. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25: 99-103. 2018/07/31. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.035.

34. Hyun JW, Kim W, Huh SY, et al. Application of the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis in Korean patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2019; 25: 1488-1495. 2018/07/26. DOI: 10.1177/1352458518790702.
35. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM, et al. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 324. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.021.
36. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 1905-1922. 2019/08/09. DOI: 10.1002/acn3.50862.
37. Olsson T, Barcellos LF and Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 25-36. 2016/12/10. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187.
38. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003926. 2013/11/28. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003926.
39. Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 193-209. 2014/02/11. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00009-1.
40. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14: 263-273. 2015/02/11. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
41. McKay KA and Tremlett H. The systematic search for risk factors in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 237-238. 2015/02/11. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70015-3.
42. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3: 709-718. 2004/11/24. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00933-0.
43. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 1032-1035. 2004/11/18. DOI: 10.1136/jech.2003.018366.
44. van der Mei IA, Simpson S, Jr., Stankovich J, et al. Individual and joint action of environmental factors and risk of MS. *Neurol Clin* 2011; 29: 233-255. 2011/03/29. DOI: 10.1016/j.ncl.2010.12.007.
45. Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS 2013 : Mapping multiple sclerosis around the world*. 2013. London.
46. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A, et al. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology* 2012; 78: 15-23. 2011/12/14. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823ed057.
47. Marabita F, Almgren M, Sjöholm LK, et al. Smoking induces DNA methylation changes in Multiple Sclerosis patients with exposure-response relationship. *Sci Rep* 2017; 7: 14589. 2017/11/08. DOI: 10.1038/s41598-017-14788-w.
48. Sharrack B and Hughes RA. Clinical scales for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 135: 1-9. 1996/01/01. DOI: 10.1016/0022-510x(95)00261-y.
49. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2014; 14: 58. 2014/03/29. DOI: 10.1186/1471-2377-14-58.
50. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, et al. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial.

- The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology* 1990; 40: 971-975. 1990/06/01. DOI: 10.1212/wnl.40.6.971.
51. Francis DA, Bain P, Swan AV, et al. An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991; 48: 299-301. 1991/03/01. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530150067020.
 52. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452. 1983/11/01. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444.
 53. Comi G and Radaelli M. Oral corticosteroids for multiple sclerosis relapse. *Lancet* 2015; 386: 937-939. 2015/09/16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00072-0.
 54. Pagnini F, Bosma CM, Phillips D, et al. Symptom changes in multiple sclerosis following psychological interventions: a systematic review. *BMC Neurol* 2014; 14: 222. 2014/12/01. DOI: 10.1186/s12883-014-0222-z.
 55. Wingerchuk DM and Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 225-240. 2014/02/04. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.002.
 56. Torkildsen O, Myhr KM and Bo L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23 Suppl 1: 18-27. 2015/11/14. DOI: 10.1111/ene.12883.
 57. Palmer L. New and emerging immune-targeted drugs for the treatment of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 78: 33-43. DOI: 10.1111/bcp.12285.
 58. Hughes RA. Interferon beta 1a for secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 199-202. 2003/02/01. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00334-9.
 59. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, et al. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2020; 19: 336-347. 2020/02/16. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30391-6.
 60. CADTH Common Drug Review. *Pharmacoeconomic Review Report for Ocrevus*. 2018.
 61. Société canadienne de la sclérose en plaques. Nouvelles récentes sur la recherche en SP, https://scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/article/nouvelle-de-derniere-heure-approbation-par-sante-canada-de-locrevus-comme-premier-medicament-pour-le-traitement-de-la-sp-progressive-primaire#_ga=2.58591849.25828233.1599672805-1399124596.1587564025 (2018, accessed Avril 2020).
 62. Pardo G and Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol* 2017; 264: 2351-2374. 2017/09/08. DOI: 10.1007/s00415-017-8594-9.
 63. Gajofatto A and Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015; 3: 545-555. 2015/08/06. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.545.
 64. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-47. 2008/02/02. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
 65. Menzin J, Caon C, Nichols C, et al. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: S24-40. 2013/02/13. DOI: 10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24.
 66. Koltuniuk A and Rosinczuk J. Adherence to disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 1557-1566. 2018/09/11. DOI: 10.2147/PPA.S175095.

67. Giovannoni G, Munschauer FE, 3rd and Deisenhammer F. Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 465-469. 2002/10/25. DOI: 10.1136/jnnp.73.5.465.
68. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-665. 2014/05/06. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
69. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504. 1998/11/20.
70. Kappos L, Kuhle J, Multanen J, et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 1202-1207. 2015/09/17. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310024.
71. Montalban X. Review of methodological issues of clinical trials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 311 Suppl 1: S35-42. 2011/12/31. DOI: 10.1016/S0022-510X(11)70007-7.
72. Zhang Y, Salter A, Wallstrom E, et al. Evolution of clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12 2019/03/06. DOI: 10.1177/1756286419826547.
73. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 300-306. 2007/04/21. DOI: 10.1002/ana.21102.
74. Izquierdo G, Garcia-Agua Soler N, Rus M, et al. Effectiveness of glatiramer acetate compared to other multiple sclerosis therapies. *Brain Behav* 2015; 5: e00337. 2015/06/19. DOI: 10.1002/brb3.337.
75. Tilling K, Lawton M, Robertson N, et al. Modelling disease progression in relapsing-remitting onset multiple sclerosis using multilevel models applied to longitudinal data from two natural history cohorts and one treated cohort. *Health Technol Assess* 2016; 20: 1-48. 2016/11/08. DOI: 10.3310/hta20810.
76. Veugelers PJ, Fisk JD, Brown MG, et al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Mult Scler* 2009; 15: 1286-1294. DOI: 10.1177/1352458509350307.
77. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308: 247-256. 2012/07/17. DOI: 10.1001/jama.2012.7625.
78. Karim ME, Gustafson P, Petkau J, et al. Marginal structural Cox models for estimating the association between beta-interferon exposure and disease progression in a multiple sclerosis cohort. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 160-171. 2014/06/19. DOI: 10.1093/aje/kwu125.
79. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA* 2019; 321: 175-187. 2019/01/16. DOI: 10.1001/jama.2018.20588.
80. Lavery AM, Verhey LH and Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Mult Scler Int* 2014; 2014: 262350. 2014/06/03. DOI: 10.1155/2014/262350.
81. Gouvernement du Canada. *Le système des soins de santé du Canada*. 2018. Canada.
82. Andersen RM. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? *J Health Soc Behav* 1995; 36: 1-10. 1995/03/01.

83. Pohar SL, Jones CA, Warren S, et al. Health status and health care utilization of multiple sclerosis in Canada. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 167-174. 2007/06/30. DOI: 10.1017/s0317167100005990.
84. Asche CV, Singer ME, Jhaveri M, et al. All-cause health care utilization and costs associated with newly diagnosed multiple sclerosis in the United States. *J Manag Care Pharm* 2010; 16: 703-712. 2010/11/12. DOI: 10.18553/jmcp.2010.16.9.703.
85. Marrie RA, Yu N, Wei Y, et al. High rates of physician services utilization at least five years before multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1113-1119. 2012/12/25. DOI: 10.1177/1352458512471877.
86. Marrie RA, O'Mahony J, Maxwell CJ, et al. High rates of health care utilization in pediatric multiple sclerosis: A Canadian population-based study. *PLoS One* 2019; 14: e0218215. 2019/06/12. DOI: 10.1371/journal.pone.0218215.
87. Salter A, Thomas NP, Tyry T, et al. A contemporary profile of primary progressive multiple sclerosis participants from the NARCOMS Registry. *Mult Scler* 2018; 24: 951-962. 2017/05/20. DOI: 10.1177/1352458517711274.
88. Gross HJ and Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 1349-1357. 2017/06/03. DOI: 10.2147/NDT.S132079.
89. Tremlett H and Marrie RA. The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. *Mult Scler* 2020: 1352458520914844. 2020/04/02. DOI: 10.1177/1352458520914844.
90. Evans C, Kingwell E, Zhu F, et al. Hospital admissions and MS: temporal trends and patient characteristics. *Am J Manag Care* 2012; 18: 735-742. 2012/12/04.
91. Ozakbas S, Kaya D and Idiman E. Early onset multiple sclerosis has worse prognosis than adult onset multiple sclerosis based on cognition and magnetic resonance imaging. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 563989. 2012/11/30. DOI: 10.1155/2012/563989.
92. Tremlett H, Paty D and Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172-177. 2006/01/26. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe.
93. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001; 7: 59-65. 2001/04/26. DOI: 10.1177/135245850100700110.
94. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 1246-1252. 2011/09/16. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318230a17d.
95. Cierny D, Lehotsky J, Hanysova S, et al. The age at onset in Multiple Sclerosis is associated with patient's prognosis. *Bratisl Lek Listy* 2017; 118: 374-377. 2017/07/01. DOI: 10.4149/BLL_2017_071.
96. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S, et al. Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis? *PLoS One* 2016; 11: e0165846. 2016/11/02. DOI: 10.1371/journal.pone.0165846.
97. Hanefeld F, Bauer HJ, Christen HJ, et al. Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Dev* 1991; 13: 410-416. 1991/11/01. DOI: 10.1016/s0387-7604(12)80038-6.
98. Beckerman H, van Zee IE, de Groot V, et al. Utilization of health care by patients with multiple sclerosis is based on professional and patient-defined health needs. *Mult Scler* 2008; 14: 1269-1279. 2008/07/26. DOI: 10.1177/1352458508094884.

99. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 769-774. 2007/02/01. DOI: 10.1177/1352458506070775.
100. Karp I, Manganas A, Sylvestre MP, et al. Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Ann Epidemiol* 2014; 24: 504-508 e502. 2014/06/18. DOI: 10.1016/j.annepidem.2014.04.007.
101. Abrahamowicz M, Beauchamp ME and Sylvestre MP. Comparison of alternative models for linking drug exposure with adverse effects. *Stat Med* 2012; 31: 1014-1030. 2011/11/19. DOI: 10.1002/sim.4343.
102. Pazzagli L, Linder M, Zhang M, et al. Methods for time-varying exposure related problems in pharmacoepidemiology: An overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 148-160. 2017/12/30. DOI: 10.1002/pds.4372.
103. Institut de la statistique du Québec. *Méthodologie de l'appariement probabiliste à l'Institut de la statistique du Québec*. 2020. Québec: Institut de la statistique du Québec.
104. Fair M. Generalized Record Linkage System - Statistics Canada's Record Linkage Software. *Austrian Journal of Statistics* 2004; 33: 37-53.
105. Rousseau MC, El-Zein M, Conus F, et al. Cohort Profile: The Quebec Birth Cohort on Immunity and Health (QBCIH). *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1040-1041h. 2018/02/16. DOI: 10.1093/ije/dyy011.
106. Salmon C, Conus F, Parent ME, et al. Association between Bacillus Calmette-Guerin vaccination and lymphoma: a population-based birth cohort study. *J Intern Med* 2019; 286: 583-595. 2019/07/31. DOI: 10.1111/joim.12965.
107. Pampalon R, Hamel D, Gamache P, et al. A deprivation index for health planning in Canada. *Chronic Dis Can* 2009; 29: 178-191. 2009/10/07.
108. Marrie RA, O'Mahony J, Maxwell C, et al. Incidence and prevalence of MS in children: A population-based study in Ontario, Canada. *Neurology* 2018; 91: e1579-e1590. 2018/09/28. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006395.
109. Al-Sakran LH, Marrie RA, Blackburn DF, et al. Establishing the Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Saskatchewan. *Can J Neurol Sci* 2018; 45: 295-303. 2018/03/21. DOI: 10.1017/cjn.2017.301.
110. Ouallet JC. Multiple sclerosis: a clinical, physiopathological and therapeutic reappraisal. *EMC-Neurologie* 2004; 1: 415-457. DOI: 10.1016/j.emcn.2004.05.002.
111. Robins JM, Hernan MA and Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000; 11: 550-560. 2000/08/24. DOI: 10.1097/00001648-200009000-00011.
112. Hernan MA and Robins JM. *Causal Inference: What If*. Chapman & Hall: CRC, 2020.
113. Rosenbaum PR and Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70: 41-55.
114. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, et al. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1149-1156. 2006/04/21. DOI: 10.1093/aje/kwj149.
115. Hainmueller J. Entropy Balancing for Causal Effects: A Multivariate Reweighting Method to Produce Balanced Samples in Observational Studies. *Political Analysis* 2012: 25-46. DOI: 10.1093/pan/mpr025.
116. McMullin JLS, B. Entropy-balanced accruals. *Rev Account Stud* 2020; 25: 84-119. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11142-019-09525-9>.

117. Zhao QP, D. Entropy balancing is doubly robust. *Journal of Causal Inference* 2017; 5. DOI: 10.1515/jci-2016-0010.
118. Greifer N. Covariate Balance Tables and Plots, <https://cran.r-project.org/web/packages/cobalt/cobalt.pdf> (2020, accessed July 15, 2020).
119. Stuart EA, Lee BK and Leacy FP. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: S84-S90 e81. 2013/07/17. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.01.013.
120. Wood SN. Introducing GAMs. In: Press C (ed) *Generalized Additive Models: An Introduction with R*. Second ed.: Chapman and Hall, 2017.
121. Muthén B and Muthén LK. Integrating person-centered and variable-centered analyses: growth mixture modeling with latent trajectory classes. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 882-891. 2000/07/11.
122. Nagin DS. *Group-Based Modeling of Development*. Cambridge, MA 2005.
123. Nagin DS. Analyzing developmental trajectories of distinct but related behaviors: A group-based method. *Psychol Methods* 1999; 6: 18-34.
124. Nagin DST, R.E. Developmental trajectory groups: Fact or a useful statistical fiction? *Criminology* 2005; 43: 873-904.
125. Bauer DJ. Observations on the Use of Growth Mixture Models in Psychological Research. *Multivariate Behavioral Research* 2007; 42: 757-786.
126. Raudenbush SW. How Do We Study “What Happens Next”? *The Annals of The American Academy* 2005; 602: 131-144.
127. Jones B, L. and Nagin DS. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociological Methods & Research* 2007; 35: 542-571.
128. Lennon H, Kelly S, Sperrin M, et al. Framework to construct and interpret latent class trajectory modelling. *BMJ Open* 2018; 8: e020683. 2018/07/10. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020683.
129. Andruff HC, N.; Thompson, A.; Gaudreau, P.; Louvet, B. Latent Class Growth Modelling: A Tutorial. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 2009; 5: 11-24.
130. Erosheva EAM, R.L; Telesca, D. Breaking Bad: Two Decades of Life-Course Data Analysis in Criminology, Developmental Psychology, and Beyond. *Annu Rev Stat Appl* 2014; 1: 301-332. DOI: 10.1146/annurev-statistics-022513-115701.
131. Weakliem DL. Robustness of Group-Based Models for Longitudinal Count Data. *Sociological Methods & Research* 2009; 38: 147-170.
132. Sher KJ, K.M; Steinley, D. Alcohol Use Trajectories and the Ubiquitous Cat's Cradle: Cause for Concern? *J Abnorm Psychol* 2011; 2011: 322-335. DOI: 10.1037/a0021813.
133. Gauthier G, Guerin A, Zhdanova M, et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs following first-line antidepressant treatment in major depressive disorder: a retrospective US claims database analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 222. 2017/06/21. DOI: 10.1186/s12888-017-1385-0.
134. Bartlett G, Abrahamowicz M, Tamblyn R, et al. Longitudinal patterns of new Benzodiazepine use in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 669-682. 2004/09/24. DOI: 10.1002/pds.908.
135. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 700-722. 2006/07/13. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x.

136. Davis MD, Ashtamker N, Steinerman JR, et al. Time course of glatiramer acetate efficacy in patients with RRMS in the GALA study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e327. 2017/02/18. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000327.
137. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, et al. Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c173-177. 2009/12/04. DOI: 10.1159/000262299.
138. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology* 2007; 69: 1498-1507. 2007/08/19. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271884.11129.f3.
139. Goodin DS, Jones J, Li D, et al. Establishing long-term efficacy in chronic disease: use of recursive partitioning and propensity score adjustment to estimate outcome in MS. *PLoS One* 2011; 6: e22444. 2011/12/06. DOI: 10.1371/journal.pone.0022444.
140. Drulovic J, Kostic J, Mesaros S, et al. Interferon-beta and disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115 Suppl 1: S65-69. 2014/01/01. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.09.024.
141. Bergamaschi R, Quaglini S, Tavazzi E, et al. Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 1732-1740. 2012/06/02. DOI: 10.1177/1352458512445941.
142. Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, et al. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler* 2013; 19: 765-774. 2012/11/06. DOI: 10.1177/1352458512463764.
143. Zhang T, Shirani A, Zhao Y, et al. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22: 990-1000. 2015/04/08. DOI: 10.1111/ene.12698.
144. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395-2405. 2016/07/13. DOI: 10.1093/brain/aww173.
145. D'Agostino RB, Lee ML, Belanger AJ, et al. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. *Stat Med* 1990; 9: 1501-1515. 1990/12/01. DOI: 10.1002/sim.4780091214.
146. Confavreux C, Vukusic S and Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770-782. 2003/03/05. DOI: 10.1093/brain/awg081.
147. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008; 15: 916-921. 2008/07/22. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02241.x.
148. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1900-1913. 2010/04/29. DOI: 10.1093/brain/awq076.
149. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, et al. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res* 2011; 20: 40-49. 2011/04/19. DOI: 10.1002/mpr.329.
150. Buuren SV and Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software* 2011; 45.
151. Robins JM, Greenland S and Hu FC. Estimation of the Causal Effect of a Time-varying Exposure on the Marginal Mean of a Repeated Binary Outcome. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 687-700.

152. Hernan MA and Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 578-586. 2006/06/23. DOI: 10.1136/jech.2004.029496.
153. Cole SR and Hernan MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 656-664. 2008/08/07. DOI: 10.1093/aje/kwn164.
154. Ahun MN, Lauzon B, Sylvestre MP, et al. A systematic review of cigarette smoking trajectories in adolescents. *Int J Drug Policy* 2020; 83: 102838. 2020/07/20. DOI: 10.1016/j.drugpo.2020.102838.
155. Ogden CL, Freedman DS and Hales CM. BMI Trajectories in Youth and Adulthood. *Pediatrics* 2018; 141 2017/12/21. DOI: 10.1542/peds.2017-3433.
156. van de Schoot R, Sijbrandij M, Winter S, et al. The GRoLTS-Checklist: Guidelines for Reporting on Latent Trajectory Studies. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 2017; 24: 451-467.
157. Twisk J and Hoekstra T. Classifying developmental trajectories over time should be done with great caution: a comparison between methods. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 1078-1087. 2012/07/24. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.010.
158. Nylund K.L.; Asparouhouv TM, B.O. Deciding on the Number of Classes in Latent Class Analysis and Growth Mixture Modeling: A Monte Carlo Simulation Study. *Structural Equation Modeling* 2007; 14: 535-569.
159. Sylvestre M-P, Lauzon B, Dugas E, et al. Cigarette smoking trajectories in adolescent smokers: Does the time axis metric matter? *Population Health Metrics (in revision)* 2020.
160. King KM, Littlefield AK, McCabe CJ, et al. Longitudinal modeling in developmental neuroimaging research: Common challenges, and solutions from developmental psychology. *Dev Cogn Neurosci* 2018; 33: 54-72. 2018/02/06. DOI: 10.1016/j.dcn.2017.11.009.
161. McNeish D and Haring J. Covariance pattern mixture models: Eliminating random effects to improve convergence and performance. *Behav Res Methods* 2020; 52: 947-979. 2019/09/13. DOI: 10.3758/s13428-019-01292-4.
162. Shah NH, Hipwell AE, Stepp SD, et al. Measures of discrimination for latent group-based trajectory models. *J Appl Stat* 2015; 42: 1-11. 2014/12/09. DOI: 10.1080/02664763.2014.928849.
163. Blaze J. *Enumerating the correct number of classes in a semiparametric group-based trajectory model*. University of Pittsburgh, USA, 2013.
164. Leffondre K, Abrahamowicz M, Regeasse A, et al. Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 1049-1062. 2004/11/06. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.02.012.
165. Sylvestre MP, McCusker J, Cole M, et al. Classification of patterns of delirium severity scores over time in an elderly population. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 667-680. 2006/04/28. DOI: 10.1017/S1041610206003334.
166. Proust-Lima CP, V.; Liquest, B.; Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package lcmm. *Journal of Statistical Software* 2017; 78. DOI: doi: 10.18637/jss.v078.i02.
167. Muthén B. Latent variable mixture modeling. In: Marcoulides GS, R (ed) *New developments and techniques in structural equation modeling (pp 1-33)*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum, 2001.
168. Green MJ. Latent class analysis was accurate but sensitive in data simulations. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 1157-1162. 2014/06/24. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.05.005.
169. Dong H, Hayashi K, Singer J, et al. Trajectories of injection drug use among people who use drugs in Vancouver, Canada, 1996-2017: growth mixture modeling using data from

- prospective cohort studies. *Addiction* 2019; 114: 2173-2186. 2019/07/23. DOI: 10.1111/add.14756.
170. Wei YJ, Chen C, Fillingim R, et al. Trends in prescription opioid use and dose trajectories before opioid use disorder or overdose in US adults from 2006 to 2016: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2019; 16: e1002941. 2019/11/07. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002941.
171. Hocevar K, Ristic S and Peterlin B. Pharmacogenomics of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Front Neurol* 2019; 10: 134. 2019/03/14. DOI: 10.3389/fneur.2019.00134.
172. Multiple Sclerosis Society of Canada. Disease Modifying Therapies: Rebif, <https://mssociety.ca/managing-ms/treatments/medications/disease-modifying-therapies-dmts/rebif> (2020, accessed September 18 2020).
173. Vermunt J. Latent class modeling with covariates: Two improved three-step approaches. *Political Analysis* 2010a; 18: 450-469. DOI: 10.1093/pan/mpq025.
174. European Medicines Agency. Rebif (interferon beta-1a), https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rebif-epar-medicine-overview_en.pdf (2019, accessed October 27 2020).
175. Sanai SA, Saini V, Benedict RH, et al. Aging and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 717-725. 2016/02/21. DOI: 10.1177/1352458516634871.
176. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, et al. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 238. 2018/08/24. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00238.
177. Al-Sakran L, Marrie RA, Blackburn D, et al. Impact of comorbidity on hospitalizations in individuals newly diagnosed with multiple sclerosis: A longitudinal population-based study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 40: 101955. 2020/01/31. DOI: 10.1016/j.msard.2020.101955.
178. Burton A, Altman DG, Royston P, et al. The design of simulation studies in medical statistics. *Stat Med* 2006; 25: 4279-4292. 2006/09/02. DOI: 10.1002/sim.2673.
179. Szklo MN, F.J.:. *Epidemiology: Beyond the Basics*. Third ed. United States of America 2014.
180. Rousseau MC, El-Zein M, Conus F, et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Vaccination in Infancy and Risk of Childhood Diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016; 30: 141-148. 2015/11/21. DOI: 10.1111/ppe.12263.
181. El-Zein M, Conus F, Benedetti A, et al. Association Between Bacillus Calmette-Guerin Vaccination and Childhood Asthma in the Quebec Birth Cohort on Immunity and Health. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 344-355. 2017/05/05. DOI: 10.1093/aje/kwx088.

Annexes

Annexe 1 : Variables colligées dans la base de données MSBase

Tableau S1 : Liste des variables disponibles dans la base de données MSBase

Variables	Format
Identification (information recueillie au début du suivi)	
Date de naissance	Date
Sexe	Homme / Femme
Date de décès	Date
Statut marital	Célibataire / Marié / Divorcé / En couple / Veuf
Éducation	Primaire / Secondaire / Universitaire
Occupation	Employé / Femme au foyer / Sans emploi / Étudiant
Date de début de suivi	Date
Date de diagnostic de la SP	Date
Symptômes	Étalage supratentorial / Cérébral et cerveau / Voies optiques / Moelle épinière / Autres symptômes
Progression de la SP depuis le début de la maladie	Oui / Non
SP progressive	Date
Types de SP	Clinique isolé / cyclique / secondaire progressive / primaire progressive
Statut tabagique	Non-fumeur / Fumeur occasionnel / Fumeur régulier
Grossesse(s) antérieure(s)	Date(s)
Visites (informations recueillies à chaque visite)	
Date de visite	Date
Types de visite	Administrative / Routine / Poussées suspectées
Score d'incapacités	Score allant de 0-10 évalué en clinique
Poussées (informations recueillies à chaque visite)	
Date de poussées	Date
Durée	Nombre
Récupération	Complète / Partielle / Pas du tout

Sévérité	Légère / Modérée / Sévère
Traitement (informations recueillies à chaque visite)	
Associé à la SP	Oui / Non
Nom du traitement	Nom commercial du médicament Avonex / Betaferon / Copaxone / Rebif (22) / Rebif (44)/ Autre
Date de début	Date
Date de fin	Date
Dose	Nombre
Unité	Mg / G / MIU / MI/ Autre
Fréquence	Jour / Heure / Semaine / Mois / Autre
Raison de discontinuation	Choix du patient / Progression de la maladie / Intolérance / Manque d'efficacité...
Comorbidités (informations recueillies à chaque visite)	
Types d'événements	Abcès pulmonaire / Accident cardiovasculaire / Diabète / Dépression / Cancer ...
Date de début	Date
Date de fin	Date
Sévérité	Oui / Non
Grossesse (informations recueillies à chaque visite)	
Début de grossesse	Date
Complications durant la grossesse	Prématuré / Infections urinaires / Pré éclampsie...
Date de naissance de l'enfant	Date
Nombre d'enfants	Nombre
Complications durant l'accouchement	Pas d'allaitement / Vaginal / Pré éclampsie / Césarienne...
Information extraite des bases de données administratives de la RAMQ	
Décès	Oui / Non



VISITE DE SUIVI

CLINIQUE DE SCLÉROSE EN PLAQUES

Date : _____ Âge actuel : _____ Âge du début : _____

Histoire médicamenteuse

JC Virus ____/____/____
 Pos Titre: _____
 Nég.

Lymphocytes
 _____ ____/____/____
 _____ ____/____/____

TSH _____ ____/____/____

Événements de l'intervalle

Maladie(s) intercurrente(s) : _____

Activité de la maladie : _____

Description des poussées

Début :		Durée (jours) :		Tx :	
Symptômes :					
Récupération	Sévérité	Région du SNC affectée			
<input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> légère	<input type="checkbox"/> pyramidale	<input type="checkbox"/> tronc cérébral	<input type="checkbox"/> fonctions visuelles	
<input type="checkbox"/> complète	<input type="checkbox"/> modérée	<input type="checkbox"/> cerveau	<input type="checkbox"/> sensitive	<input type="checkbox"/> fonctions neurologiques	
<input type="checkbox"/> partielle	<input type="checkbox"/> sévère	<input type="checkbox"/> cérébelleux	<input type="checkbox"/> urinaire/intestina	<input type="checkbox"/> moelle épinière	
<input type="checkbox"/> aucune					

Événements personnels*(ex : statut de travail, vie maritale, vie de famille, finances, services, mise à jour de l'histoire familiale, etc.)*

Habitudes de vie*(ex : tabac, exercices, etc.)*

Poids : _____ stable gain perte

Grossesse						
G _____ A _____ P _____						
Date d'accouchement ou d'avortement	Durée grossesse (N ^{bre} semaines)	Sexe (F/M)	Poids à la naissance	Mode d'accouchement (naturel, césarienne, etc.)	Allaitement (oui /non)	Durée d'allait.

Tableau symptomatique

Fonctions supérieures :

Manifestations épileptiques :

Céphalées :

Vision :

Cochléovestibulaire :

Fonctions bulbaires :

Manifestations sensitives :

Manifestations motrices :

Troubles sphinctériens :

Menstruations :

Fonctions sexuelles :

Énergie :

Sommeil :

Lhermitte :

OBSERVATIONS MÉDICALES

Page 2 de 4

Examen

Cœur : _____

Carotides : _____

Champs visuels : _____

Fonctions supérieures :

Oculaire :	corrigée	non corrigée
Acuité visuelle :	Pupille :	Fundus :
OD	OD	
OS	OS	
OU	OU	

Nerfs crâniens :

Mobilité oculaire :

Sensibilité faciale :

Nerf facial :

Audition :

Nerfs mixtes :

Sensibilités:

Épreuves cérébelleuses :

Motricité (tonus):

Réflexes :

Plantaires :

Démarche :

Échelle de Kurtzke

Pyramidale	<input type="checkbox"/>	Urinaire /intestinale	<input type="checkbox"/>
Cérébelleuse	<input type="checkbox"/>	Visuelle	<input type="checkbox"/>
Tronc cérébral	<input type="checkbox"/>	Mentale	<input type="checkbox"/>
Sensitive	<input type="checkbox"/>	autres fonctions	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

EDSS

Échelle de la marche

OBSERVATIONS MÉDICALES

Page 3 de 4

Cours de la maladie : <input type="checkbox"/> syndrome cliniquement isolé <input type="checkbox"/> transitionnelle <input type="checkbox"/> progressive récurrente <input type="checkbox"/> syndrome radiologiquement isolé <input type="checkbox"/> progressive secondaire <input type="checkbox"/> bénigne <input type="checkbox"/> cyclique <input type="checkbox"/> progressive primaire <input type="checkbox"/> maligne			Critères McDonald : <input type="checkbox"/> SEP <input type="checkbox"/> SEP possible <input type="checkbox"/> non SEP
--	--	--	---

Traitements ou médication : (tolérance, efficacité)

Spécifiques: _____

Symptomatiques : _____

Autres (physio, etc.) : _____

IRM **Date :** _____

Conclusion :

Bilan demandé : _____

Traitement proposé : _____

Consultation (psy, urologie, physio, etc.) : _____

Prochaine visite : _____

Copie au médecin traitant : _____

 Signature du médecin N° de permis Date

OBSERVATIONS MÉDICALES

Figure S1 : Exemple de feuille de visite

Annexe 2 : Variables colligées dans la cohorte de naissance

Tableau S2 : Liste des variables disponibles dans la CNQIS

Variables	Format
Fichier de naissance	
Sexe	Féminin / Masculin
Lieu de naissance	Caractères
Date de naissance	Date
Lieu de résidence de la mère et du père	Basé sur le 2 ^{ème} caractère du code postal, selon la définition de Poste Canada pour la livraison du courrier (rural/urbain)
Poids de l'enfant	Continu
Durée de grossesse	Nombre
Nombre de naissances vivantes	Nombre
Nombre de frères et sœurs plus vieux	Nombre
Poids à la naissance	Continu
Fichier d'inscription des personnes assurées (variables de 1987 à 2014)	
Code postal	
Milieu de résidence	Basé sur le 2 ^{ème} caractère du code postal, selon la définition de Poste Canada pour la livraison du courrier (rural/urbain)
Indice défavorisation matérielle	Dérivé des données du recensement selon le code postal à 6 chiffres
Indice de défavorisation sociale	Dérivé des données du recensement selon le code postal à 6 chiffres
Revenu médian	Dérivé des données du recensement selon les aires de dénombrement
Fichier de décès	
Date de décès	Date
Âge du décès	Continu

Causes de décès	Codée selon la Classification internationale des maladies : CIM8, CIM9, CIM10
Services médicaux	
Date du service médical	Date
Code de diagnostic médical	Code (selon la CIM-9)
Classe du professionnel	
Spécialité du professionnel	
Traitement	
Numéro séquentiel de période d'admissibilité à l'assurance pharmaceutique	Nombre
Date de début d'admissibilité à l'assurance pharmaceutique	Date
Date de début d'admissibilité à l'assurance pharmaceutique	Date
Jours d'admissibilité	Nombre
Hospitalisation	
Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier	Nombre
Code de diagnostic hospitalier	Code CIM9, CIM10
Jours d'hospitalisation	Nombre
Date d'admission	Date
Date de départ	Date

Annexe 3 : Conformité des doses dans la base de données MSBase par rapport aux recommandations de Santé Canada

Tableau S3 : Répartition des médicaments en fonction du nombre respectant les recommandations de Santé Canada

Médicaments	Doses recommandées	Conformes aux recommandations
		n (%)
Rebif	22 µg ou 44 µg	879 (97.6)
Avonex	30 mcg	256 (99.6)
Betaferon	250 mcg	485 (99.4)
Copaxone	20 mg ou 40 mg	816 (99.7)

Annexe 4 : Certificats d'éthique



Le 11 mai 2017

Docteur Pierre Duquette
Axe de recherche: Neurosciences
Hôpital Notre-Dame
Pavillon Deschamps
1560, rue Sherbrooke Est
Porte GR-1173
Montréal (Québec) H2L 4M1

a/s: Madame Élane Roger
courriel: elaine.roger.chum@ssss.gouv.qc.ca

Objet:	Autorisation de réaliser la recherche suivante:
	Titre du projet : Progression de la maladie et mortalité chez les personnes atteintes de sclérose en plaques Numéro CÉR CHUM : 17.043

Cher Docteur Duquette,

Il me fait plaisir de vous autoriser à réaliser la recherche identifiée en titre au CHUM et/ou sous ses auspices.

Cette autorisation vous est accordée sur la foi des documents que vous avez déposés auprès de notre établissement, notamment la lettre du Comité d'éthique de la recherche (« CÉR ») du CHUM portant la date du 4 mai 2017, qui agit à titre de CÉR évaluateur, qui établit que votre projet de recherche a fait l'objet d'un examen scientifique et d'un examen éthique dont le résultat est positif et qui a approuvé la version réseau du formulaire de consentement en français utilisé pour cette recherche.

Si le CÉR évaluateur vous informe pendant le déroulement de cette recherche d'une décision négative portant sur l'acceptabilité éthique de cette recherche, vous devrez considérer que la présente autorisation de réaliser la recherche dans notre établissement et/ou sous ses auspices est, de ce fait, révoquée à la date que porte l'avis du CÉR évaluateur.

Votre projet de recherche a aussi reçu une évaluation positive de tous les autres éléments de la convenance au sein de notre établissement.

Cette autorisation de réaliser la recherche suppose également que vous vous engagez à :

1. utiliser la version des documents se rapportant à la recherche approuvée par le CÉR évaluateur, les seuls changements apportés, si c'est le cas, étant d'ordre administratif et identifiés de façon à ce que le CÉR évaluateur puisse en prendre connaissance;

Direction de la recherche
CHUM - Pavillon R
900, rue St-Denis, R05-406
Montréal (Québec) H2X 0A9



**Commission
d'accès à l'information
du Québec**

Commission d'accès à l'information du Québec

Dossier: 110267-S
Date: Le 31 janvier 2017
Membre: M⁸ Cynthia Chassigneux

**INSTITUT DE LA STATISTIQUE DU
QUÉBEC**

Plateforme EPSEBE

MARIE-CLAUDE ROUSSEAU

Institut national de la recherche
scientifique

Demandeurs

**INSTITUT DE LA STATISTIQUE DU
QUÉBEC**

**INSTITUT NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES
SERVICES SOCIAUX**

**RÉGIE DE L'ASSURANCE MALADIE
DU QUÉBEC**

Organismes

AUTORISATION

OBJET

AUTORISATION à recevoir communication de renseignements personnels en vertu de l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*¹ et MODIFICATION des conditions d'une autorisation quant à la période de conservation des renseignements personnels.

RECHERCHE intitulée « Succès d'appariement entre le registre de vaccination BCG, le fichier des naissances vivantes du registre des événements démographiques de l'ISQ et le fichier des personnes assurées de la RAMQ » et « Stimulation non spécifique du système immunitaire durant l'enfance et survenue de différentes maladies chroniques » (la Recherche).

La Commission d'accès à l'information (la Commission) est saisie d'une demande de modification et de prolongation d'une autorisation conformément à l'article 125 de la Loi sur l'accès qui prévoit qu'elle peut accorder à une personne ou à un organisme l'autorisation de recevoir à des fins d'étude, de recherche ou de statistique, communication de renseignements personnels, sans le consentement des personnes concernées.

En vertu de l'article 67 al. 9 de la *Loi sur l'assurance maladie*², toute personne qui souhaite recevoir de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) des renseignements obtenus pour l'exécution de cette loi, afin de les utiliser à des fins de recherche dans le domaine de la santé, doit d'abord obtenir l'autorisation de la Commission.

Le 13 mai 2015, M^{me} Annie Giguère, directrice des services informationnels et technologiques de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ), soumet une demande, complétée le 8 juin 2015, à la Commission dans le cadre de la Recherche menée par M^{me} Marie-Claude Rousseau, épidémiologiste et professeure à l'Institut national de la recherche scientifique (INRS), Institut Armand-Frappier (les demandeurs).

La demande vise à augmenter la taille de la cohorte, à ajouter des critères de sélection de renseignements à partir de diagnostics, à recevoir communication de nouveaux renseignements et à prolonger la période de conservation des

¹ RLRQ, c. A-2.1, ci-après la Loi sur l'accès.

² RLRQ, c. A-29.

renseignements personnels communiqués dans le cadre des autorisations accordées antérieurement par la Commission³.

La Recherche vise à atteindre les objectifs suivants :

- « Succès d'appariement entre le registre de vaccination BCG (bacille Calmette-Guérin), le fichier des naissances vivantes du registre des événements démographiques de l'ISQ et le fichier des personnes assurées de la RAMQ »
 1. Déterminer précisément les procédures d'appariement selon les sources de données;
 2. Vérifier la faisabilité d'appariement et la constitution d'une cohorte de naissances à laquelle sera jointe l'information concernant le statut vaccinal BCG;
 3. Documenter pour chacune des années de naissance (1961-1974) le taux d'appariement et la présence des variables dans le fichier des naissances vivantes de l'ISQ;
 4. Évaluer la disponibilité de l'information sur des facteurs de confusion potentiels (par exemple, ordre de naissance, poids à la naissance, âge de la mère, lieu de résidence de la mère, etc.);
 5. Déterminer la faisabilité et le succès d'appariement avec le FIPA de la RAMQ;
 6. Évaluer la présence des diagnostics dans le fichier des services rémunérés de la RAMQ;
 7. Documenter le taux d'appariement et la présence des variables (par exemple, dates et causes de décès) dans le fichier des décès de l'ISQ pour la période de 1961 à 1994;
 8. Estimer le temps requis et les coûts pour des études futures sur de plus vastes échantillons.

³ Autorisation de la Commission accordée le 17 mai 2010 (09 08 39), modifiée le 2 juin 2010 (10 08 48) et le 28 février 2011 (11 02 67), ci-après « autorisations accordées antérieurement ».

- Stimulation non spécifique du système immunitaire durant l'enfance et survenue de différentes maladies chroniques.

Les objectifs de ce volet sont modifiés par rapport à ceux énoncés dans les autorisations accordées antérieurement. Ils se lisent désormais comme suit :

1. Évaluer l'association entre la vaccination au BCG et le développement de l'asthme et du diabète, séparément selon l'âge au diagnostic (pédiatrique ou adulte);
2. Évaluer l'association entre la vaccination au BCG et le développement de lymphome, tous types de lymphomes confondus et séparément pour les lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens;
3. Évaluer l'association entre la vaccination au BCG et le développement de sclérose en plaques;
4. Évaluer l'association entre la vaccination au BCG et développement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse, séparément selon l'âge au diagnostic (pédiatrique ou adulte);
5. Pour toutes les pathologies précitées, les effets de la vaccination au BCG seront également étudiés séparément parmi les individus vaccinés avant l'âge de 1 an et ceux vaccinés plus tard ;
6. Identifier les facteurs de risque impliqués dans le développement des différentes maladies chroniques d'intérêt ;
7. Évaluer les patrons de manifestation des différentes maladies chroniques d'intérêt au cours de la vie.

La population étudiée est constituée :

- D'un échantillon d'environ 3 500 personnes nées entre 1961 et 1974 (250 individus par année de naissance) et vaccinées entre 1970 et 1974 (**Cohorte 1**);
- D'individus nés entre 1970 et 1974, après au moins 32 semaines de gestation et figurant au Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) de la RAMQ , soit des individus vaccinés au BCG et des individus non vaccinés au BCG, constitué à partir du fichier des naissances vivantes du Registre des événements démographiques de

l'ISQ, du FIPA de la RAMQ et de la base de données déjà informatisée du registre de vaccination BCG de l'INRS-Institut Armand-Frappier (**Cohorte 2**).

Ces cohortes ont été préalablement constituées conformément aux autorisations accordées antérieurement par la Commission dans le cadre de la Recherche. Toutefois, les modifications de la présente demande ont pour effet de changer la description de la cohorte 2⁴.

Les renseignements personnels nécessaires à l'étude sont détenus par la RAMQ, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'ISQ et l'INRS.

AUTORISATION

Considérant que l'analyse de la présente demande, dans le contexte particulier de l'article 67 al. 9 de la *Loi sur l'assurance maladie*, démontre que les conditions de l'article 125 de la Loi sur l'accès sont rencontrées, la Commission autorise les demandeurs à recevoir, de la RAMQ, du MSSS, par l'entremise de la RAMQ⁵, l'ISQ et l'INRS, communication des renseignements personnels énumérés à l'annexe 3 :

- pour la Cohorte 2 dans le cadre de la Recherche;
- pour la période comprise entre la naissance (ou selon la période de disponibilité des fichiers concernés, notamment 1983 pour les fichiers de la RAMQ et 1987 pour Med-Echo) au 31 décembre 2014.

Les étapes concernant l'appariement des renseignements provenant des différents organismes sont expliquées aux annexes 1 et 1-A.

⁴ Auparavant, la cohorte 2 était décrite en ces termes : « environ 82 628 individus nés en 1974, après au moins 32 semaines de gestation et figurant au Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) de la RAMQ entre 1974 et 1994, constitué à partir du fichier des naissances vivantes du Registre des événements démographiques de l'ISQ, du FIPA de la RAMQ et de la base de données déjà informatisée du registre de vaccination BCG de l'INRS-Institut Armand-Frappier, dont près de la moitié des individus de cette cohorte ont été vaccinés au BCG ».

⁵ La RAMQ est dépositaire de certains renseignements du MSSS, selon l'article 2 de la *Loi sur la Régie de l'assurance maladie*, RLRQ, c. R-5, et l'*Entente-cadre sur le dépôt de renseignements en matière de santé et de services sociaux* conclue en mars 2012 entre le MSSS et la RAMQ.

De plus, la Commission modifie les conditions des autorisations accordées antérieurement dans le cadre de la Recherche en faveur des demandeurs afin de prolonger la période d'utilisation et de détention des renseignements personnels énumérés à l'annexe 4.

CONDITIONS D'AUTORISATION

- [1] La confidentialité des renseignements communiqués aux demandeurs en vertu de la présente autorisation et des autorisations accordées antérieurement dans le cadre de la Recherche doit être assurée en tout temps, et ce, peu importe leur support, et quelle que soit la forme sous laquelle ils sont détenus (écrite, informatisée ou autre);
- [2] Des mesures de sécurité adéquates doivent être maintenues en tout temps afin de protéger les renseignements personnels;
- [3] Les demandeurs doivent informer la Commission de tout changement du lieu d'entreposage de ces renseignements et de tout événement susceptible d'en compromettre la sécurité ou la confidentialité (ex. : perte, vol, piratage);
- [4] Seuls les demandeurs et les membres de l'équipe de recherche peuvent avoir accès à ces renseignements. Les demandeurs doivent conserver une liste contenant les nom, prénom, titre, fonction, adresse et numéro de téléphone au travail de ces personnes;
- [5] Un engagement à la confidentialité, à durée indéterminée, doit être signé par tout membre de l'équipe de recherche ayant accès à ces renseignements qui n'est pas signataire du formulaire de demande d'autorisation. Ces engagements doivent être conservés par les demandeurs;
- [6] Les renseignements communiqués aux demandeurs en vertu de la présente autorisation et des autorisations accordées antérieurement doivent être utilisés aux seules fins de la Recherche, telle que décrite par les demandeurs au soutien de la présente demande;
- [7] En tout temps ces renseignements doivent être conservés séparément de tout autre fichier de renseignements, notamment de fichiers reçus par les demandeurs dans le cadre d'autres études;

- [8] La présente autorisation ne vaut que pour les demandeurs. Ils ne peuvent la transférer à une autre personne sans l'autorisation préalable de la Commission;
- [9] Il est interdit de publier ou autrement diffuser un renseignement autorisé qui permettrait d'identifier une personne physique;
- [10] Les demandeurs doivent informer la Commission de la date de publication des résultats de la Recherche et doivent rendre disponibles sur demande la ou les publications;
- [11] Tous les renseignements communiqués aux demandeurs en vertu de la présente autorisation et des autorisations accordées antérieurement par la Commission dans le cadre de la Recherche doivent être détruits de manière sécuritaire au plus tard le **31 décembre 2021**. Les demandeurs doivent aviser la Commission, par écrit, de cette destruction.

La Commission rappelle que la décision de communiquer les renseignements personnels visés par la présente autorisation relève de la compétence de la RAMQ, du MSSS, de l'ISQ et de l'INRS qui bénéficient d'une discrétion pour accepter ou non de les communiquer aux demandeurs.

Cette autorisation est accordée pour la période et aux conditions fixées par la Commission. Elle peut être révoquée, avant l'expiration de la période pour laquelle elle est accordée, si la Commission a des raisons de croire que les demandeurs ne respectent pas le caractère confidentiel des renseignements qui leur ont été communiqués ou les conditions énumérées.


 Cythia Chassigneux
Juge administratif

p. j. (4)

ANNEXE 1

Appariement des renseignements

L'échange des données entre l'ISQ et la RAMQ se fera en deux étapes comme lors de la réalisation initiale de ce projet et en conformité avec les procédures développées pour les projets EPSEBE.

Dans un premier temps, la RAMQ transmettra uniquement les renseignements nominatifs (Annexe 1-A) nécessaires à l'appariement probabiliste pour l'ensemble de la population née entre le 1^{er} janvier 1970 et le 31 décembre 1973, alors que dans un second temps, la RAMQ transmettra uniquement les données de recherche des personnes sélectionnées (incluant les données MedEcho et celles du registre des tumeurs qui appartiennent au MSSS).

Plus précisément, la procédure de l'appariement des fichiers est la suivante :

1. Premièrement, la RAMQ sélectionnera à partir du Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA) les individus nés entre le 1^{er} janvier 1970 et le 31 décembre 1973 pour lesquels elle transmettra à l'ISQ les renseignements nominatifs accompagnés d'un identifiant unique, appelé la clé d'appariement de la RAMQ.
2. Deuxièmement, l'ISQ procédera à l'appariement des individus extraits du FIPA et ceux inscrits au fichier des naissances vivantes et nés les mêmes années à l'aide des renseignements nominatifs reçus. De son côté, l'INRS-Institut Armand Frappier extraira du Registre québécois de Vaccination au BGG les renseignements d'identification et de vaccination des individus nés entre 1970 et 1973.
3. Troisièmement, l'ISQ procédera par appariement afin d'ajouter cette information à la cohorte.
4. Quatrièmement, l'ISQ effectuera un appariement avec le fichier des décès, afin d'identifier quels individus sont décédés au cours du suivi (1970 à 2014 inclusivement).
5. Finalement, les individus nés à moins de 32 semaines de gestation seront exclus de la cohorte.

Une fois l'appariement complété, l'ISQ retransmettra à la RAMQ la clé d'appariement de la RAMQ des individus appariés de la cohorte afin que celle-ci puisse retourner à l'ISQ leurs données de recherche (Annexe 3) accompagnées d'un nouveau numéro banalisé de la RAMQ créée spécifiquement pour ce projet

de recherche. Un fichier de correspondance des clés, permettant de faire le lien entre les différentes clés, sera transmis à l'ISQ par la RAMQ afin de constituer le fichier de recherche. Une fois la confirmation obtenue de la RAMQ que les données de recherche ont été extraites et qu'elles sont prêtes à être envoyées à l'ISQ, les renseignements nominatifs qui ont servi à l'appariement seront détruits par l'ISQ. À l'ISQ, les données de recherche seront réunies à l'aide du fichier de correspondance des clés.

Le fichier final sera obtenu après que l'ISQ ait réuni les données de recherche à l'aide des différentes clés propres à la Recherche. Ce fichier final contiendra un nouvel identifiant unique par individu (différent des clés précédemment décrites), lequel sera généré par l'ISQ afin de faire le lien entre l'ensemble des renseignements concernant un même individu. Ce fichier regroupera les données obtenues pour les individus nés entre 1970 et 1973 et celles nées en 1974.

Pour ces dernières personnes (nées en 1974), le processus d'appariement est plus court puisque l'ISQ utilisera les clés déjà créées pour mettre à jour les renseignements médico-administratifs provenant de la RAMQ et du MSSS. Le processus de communication des renseignements s'effectuera tout de même en deux étapes, car il faut d'abord identifier les nouveaux décès survenus après 1994.

- 1) L'ISQ effectuera d'abord un appariement entre les personnes constituant déjà la cohorte et le fichier des décès à l'aide des renseignements nominatifs provenant du FIPA de la RAMQ (Annexe 1-A). Ces renseignements seront extraits par la RAMQ à partir des numéros banalisés des individus de la cohorte que lui fournira l'ISQ.
- 2) Une fois l'appariement complété, l'ISQ recevra les renseignements médico-administratifs (Annexe 3) provenant de la RAMQ et du MSSS à l'aide des clés déjà créées afin de mettre à jour les données pour la recherche.

Quant aux 5 200 personnes sollicitées pour l'enquête sur les facteurs confondants en lien avec l'asthme, les nouvelles informations les concernant communiquées par l'entremise de cette autorisation pourront être appariées avec les données de l'enquête conformément au consentement donné par ces derniers, à savoir que leurs réponses puissent être jumelées aux fichiers du système de santé du Québec.

Une fois tous les fichiers appariés, l'équipe de recherche exploitera le fichier statistique dénominalisé dans l'environnement de l'ISQ.

Comité d'éthique en recherche avec des êtres humains - INRS
Rapport de suivi

Numéro d'identification du projet : CER-15-377
Titre du projet : Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination and multiple sclerosis: a population-based study in Quebec
Chercheur principal : Marie-Claude Rousseau
Cochercheur(s) : Marie-Élise Parent, Andrea Benedetti et Christina Wolfson
Directeur de recherche :
Centre : INRS-Institut Armand-Frappier **Référence SOFE :** 302823 et 302752

1. Au cours de la dernière année, avez-vous apporté des modifications ayant eu une incidence sur les dimensions éthiques de ce projet? Oui Non
 Dans l'affirmative, veuillez préciser la nature de ces modifications (joindre document).
2. Est-ce que des préoccupations éthiques sont apparues au cours de la recherche? Oui Non
 Dans l'affirmative, veuillez préciser la nature de ces préoccupations (joindre document).
3. Est-ce que des participants ont subi des effets indésirables importants liés à leur participation à votre étude?
 Oui Non
 Dans l'affirmative, veuillez préciser la nature de ces effets indésirables ainsi que les mesures mises en place pour les atténuer (joindre document).

Statut du projet

Projet toujours en cours

Projet complété

Projet interrompu/abandonné

Signature du chercheur :

 Marie-Élise Parent pour Marie-Claude Rousseau

Date : 13 mai 2020

Signature du directeur de
recherche (le cas échéant) :

Date : _____

Une fois le formulaire rempli, veuillez en acheminer une copie dûment signée au secrétariat du CER, à l'attention de M^{me} Danielle Drolet, dans les [deux semaines](#) suivant sa réception. Les personnes qui ne respecteront pas cette obligation verront leur certificat d'éthique suspendu, ce qui entraînera automatiquement le gel des fonds liés au projet de recherche pour lequel le certificat a été émis.



Approbation CER