

## **TITRE DU PROJET : STAR: Evaluation of the association between statin and rheumatoid arthritis taking account of unmeasured confounding**

**RESPONSABLE :** Anne THIEBAUT, Inserm UMR 1181, Institut Pasteur Paris

### **RESUME**

#### **Contexte**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique des articulations qui peut conduire à une incapacité fonctionnelle. Sa prévalence en France en 2001 a été estimée à 0,3 % avec une forte prépondérance chez les femmes. La PR est une maladie auto-immune multifactorielle dont les facteurs de risque sont encore mal établis. Parmi ceux-ci, des facteurs génétiques et le tabagisme sont les plus fréquemment retrouvés. L'utilisation de statines a été récemment évoquée comme facteur déclenchant possible.

#### **Objectifs**

L'objectif principal du projet de recherche proposé est d'évaluer l'association entre l'usage de statines et l'apparition de PR dans la population française à partir des données du SNIIRAM (cohorte constituée à la CNAMTS) en palliant l'absence de données dans le SNIIRAM sur des facteurs de confusion essentiels tels que le tabagisme par un recours aux données de la cohorte Constances (objectif épidémiologique). Un objectif secondaire est de tester différentes approches méthodologiques disponibles pour prendre en compte des facteurs de confusion de l'association entre statines et PR non mesurés dans le SNIIRAM (objectif méthodologique).

#### **Méthodes**

Il s'agit d'un projet de recherche souhaitant exploiter les données disponibles dans la base de données de la cohorte Constances sans recueil complémentaire. Les critères d'inclusion et les covariables seront les mêmes que dans l'étude de la CNAMTS sur la relation entre statines et PR. Concernant les critères d'inclusion, il s'agit des bénéficiaires du régime général strict (hors sections locales mutualistes), âgés de 40 à 75 ans, primo consommateurs de statines et sans antécédent de PR. Concernant les covariables, l'exposition aux statines, la prise de traitements concomitants, l'apparition de PR et l'existence de comorbidités seront définies à partir des données du SNIIRAM disponibles dans la cohorte Constances selon les mêmes algorithmes que dans la cohorte CNAMTS. A ces variables s'ajouteront d'autres collectées spécifiquement dans Constances : caractéristiques sociodémographiques, régime alimentaire, consommation d'alcool, tabagisme, activité physique, limitations d'activités, activité professionnelle, parité et statut ménopausique pour les femmes, antécédents médicaux (arthrite inflammatoire, diabète de type I et II, histoire familiale), données paracliniques (glycémie, cholestérolémie et triglycéridémie, taille, poids, pression artérielle). Plusieurs méthodes publiées dans la littérature statistique et épidémiologique sont envisagées pour ajuster sur les facteurs de confusion non mesurés dans le SNIIRAM selon que les individus de la cohorte Constances sont chaînés (échantillon de validation interne) ou non (échantillon de validation externe) à ceux de la population du SNIIRAM. Ces méthodes peuvent se répartir en trois groupes : les analyses de sensibilité, les méthodes de traitement de données manquantes comprenant en particulier l'analyse cas-complet et l'imputation multiple, et la méthode du score de propension calibré qui fait appel à une technique de correction des erreurs de mesure (la régression-calibration). Pour améliorer la représentativité de l'échantillon de validation par rapport à la population issue du SNIIRAM, il est possible de rééchantillonner soit l'échantillon de validation selon les distributions d'âge et de sexe par exemple observées dans la population CNAMTS (appariement en fréquences) soit la population SNIIRAM selon la propension estimée d'appartenance au sous-échantillon Constances.

## **Perspectives**

Ce travail permettra de mettre en œuvre et de comparer différentes méthodologies pour prendre en compte la confusion non mesurée dans les bases de données médico-administratives telles que le SNIIRAM et pourra ainsi apporter des éléments utiles pour l'évaluation d'associations autres que statines et PR.