DESIR-SNIIRAM

ETUDE DU DEVENIR DES SPONDYLOARTHRITHES INDIFFERENCIEES RECENTES EN FRANCE

DEVENIR DES SPONDYLOARTHRITES INDIFFERENCIEES RECENTES

Chainage de la cohorte DESIR aux données du SNIIRAM

Version 1.1

27/11/2017

INVESTIGATEUR COORDONATEUR	**Professeur Florence TUBACH** Tel : 01 42 16 05 05 Courriel : florence.tubach@aphp.fr
RESPONSABLE DE LA MISE EN OEUVRE	**Dr Candice ESTELLAT** Tel : 01 42 16 75 72 Courriel : candice.estellat@aphp.fr
GESTIONNAIRE	**Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation** **Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi)** Département Biostatistique, Santé Publique et Information Médicale CHU Pitié Salpêtrière 47/83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS

12 # 1. CONTENU

13 2. Comité Scientifique 4
14 3. Synopsis 5
15 4. Introduction et justification de l'étude 8
16 4.1. Contexte 8
17 4.1.1. Définition de la maladie 8
18 4.1.2. Description de la cohorte DESIR 8
19 4.1.3. Chaînage des données cliniques aux données médico-administratives 10
20 5. Objectifs 11
21 6. Méthode 12
22 6.1. Schéma général de l'étude 12
23 6.2. Population étudiée 13
24 6.2.1. Critères d'inclusion 13
25 6.2.2. Critères de non-inclusion 14
26 6.2.3. Critères de sortie d'étude 15
27 7. Critères d'évaluation 16
28 8. Nombre de sujets nécessaire 17
29 9. Variables recueillies 18
30 9.1. Variables nécessaires à l'appariement probabiliste 18
31 9.2. Variables pour l'enrichissement de la cohorte, issues du SNIIR-AM 19
32 10. Déroulement de l'étude 23
33 10.1. Appariement probabiliste 23
34 10.2. Création d'une cohorte sans spondyloarthrites 23
35 10.3. Traitement des données issues du SNIIR-AM 24
36 10.4. Enrichissement de la base desir 24
37 11. Gestion et contrôle de la qualité des données 25
38 11.1. Circuit de données 25
39 11.2. Sécurité des données 25
40 11.3. Contrôle de la qualité des données 26
41 12. Analyses statistiques 27

CONFIDENTIEL

12.1. Généralités des analyses 27
12.2. Validation de l'utilisation des données sniiram pour mesurer les critères d'evaluation et les covariables 27
12.2.1. Validation de l'utilisation des données SNIRAAM pour mesurer l'évolution des spondyloarthrites 27
12.2.2. Validation des proxys dans le SNIIRAM pour les comorbidités 28
12.3. Description du devenir des patients inclus dans la cohorte desir à 10 ans 28
12.4. Description des traitements pour la spondyloarthrite, efficacité et tolérance 29
12.5. Comparaison de la morbidité et des couts directs de prise en charge avec la cohorte appariée sans spondyloarthrite 30
12.6. Comparaison de l'évolution des spondyloarthrites l'incidence des comorbidités et des couts directs de prise en charge en fonction de la continuité de participation a l'etude 30
12.7. Développement d'algorithmes pour la détection, dans le SNIIR-AM, des patients atteints des différents types de spondyloarthrites 30
13. Aspects ethiques et réglementaires 31
15. Annexes 33
15.1. Annexe 1 : 33
15.1.1. Critères de classification de spondylarthrite ankylosante : Critères modifiés de New York 33
15.1.2. Critères de Spondylarthropathies d'Amor 34
15.1.3. Critères de l'ESSG 35
16. ANNEXE 2 : Lettre d'information adressée aux patients 36

CONFIDENTIEL

2. COMITE SCIENTIFIQUE

Rhumatologues

Pr Maxime DOUGADOS, Service de Rhumatologie B, Hôpital Cochin, APHP, Paris

Dr Anna MOLTO, Service de Rhumatologie B, Hôpital Cochin, APHP, Paris

Dr Laure GOSSEC, Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpétrière, APHP, Paris

Dr Adeline RUYSSEN, Centre de Rhumatologie, Hôpital Purpan, Toulouse

Méthodologistes

Pr Florence TUBACH, Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi), hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

Dr Candice ESTELLAT, Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi), hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

M. Johann CASTANEDA, Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi), hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

Statisticien

Yann DE RYCKE, Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi), hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

CONFIDENTIEL

90

3. SYNOPSIS

TITRE DE L'ETUDE	DESIR-SNIIR-AM
COMITE SCIENTIFIQUE	**Rhumatologues :** Pr Maxime DOUGADOS, Dr Laure GOSSEC, Dr Adeline RUYSSEN, Dr Anna MOLTO. **Méthodologistes :** Pr Florence TUBACH, Dr Candice ESTELLAT, M. Johann CASTANEDA **Statisticien :** Yann DE RYCKE
SCHEMA DE L'ETUDE	La cohorte DESIR est une cohorte multicentrique française qui a inclut 708 patients atteints de rachialgies inflammatoires suggestives de spondyloarthrite en France. La période d'inclusion s'est déroulée d'Octobre 2007 à Avril 2010 et il est prévu un suivi de 10 ans. Le présent protocole concerne : - le chainage des données de la cohorte DESIR à celles de l'entrepôt du Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie , SNIIR-AM (DCIR et PMSI-MCO, HAD et SSR) pour l'ensemble des patients inclus (y compris les patients perdus de vue), dans le but de compléter et enrichir les données de la cohorte DESIR en termes de consommation de soins et événements de santé. - la constitution d'une cohorte historique, issue du SNIIR-AM, de sujets témoins sans spondyloarthrite, appariés sur les patients de la cohorte DESIR chez qui une spondyloarthrite a été diagnostiquée au cours du suivi, afin de les comparer en termes d'incidence d'évènements de santé et de coût de leur prise en charge.
OBJECTIFS	1. Valider, par comparaison aux données recueillies dans la cohorte DESIR, l'utilisation de données SNIIR-AM pour mesurer l'évolution des spondyloarthrite, l'incidence des comorbidités et le coût directs de prise en charge des patients non perdus de vue ; 2. Décrire, dans le SNIIRAM, le devenir à 10 ans de l'ensemble des patients présentant des rachialgies inflammatoires inclus dans la cohorte DESIR, en termes de d'incidence d'évènements de santé (en lien avec une spondyloarthrite ou une comorbidité) et de coûts directs de prise en charge; et en identifier les facteurs

CONFIDENTIEL

	prédictifs ; 3. Décrire les traitements médicamenteux de fond pour la spondyloarthrite, leur efficacité et leur tolérance dans l'ensemble des patients suivis dans DESIR; 4. Comparer l'incidence d'évènements de santé et les coûts directs de prise en charge de l'ensemble des patients atteints d'une spondyloarthrite) dans la cohorte DESIR à celui d'une cohorte appariée sans spondyloarthrite issue du SNIIR-AM; 5. Comparer l'évolution des spondyloarthrites, l'incidence de comorbidités et les coûts directs de prise en charge des patients dont le suivi clinique a été arrêté dans la cohorte DESIR à ceux des patients toujours suivis ; 6. Développer et évaluer la sensibilité de différents algorithmes pour la détection, dans le SNIIR-AM, des patients atteints des différents types de spondyloarthrites rencontrées dans DESIR ; 7. Déterminer la structure des données manquantes et comparer le remplacement via le SNIIRAM aux méthodes type imputation multiple
POPULATION	• L'ensemble des patients inclus dans la Cohorte DESIR et ne s'étant pas opposés à ce chainage ; • Des sujets appariés aux patients de la cohorte DESIR (10 témoins par cas) sur l'âge, le sexe et le département de résidence, identifiés dans le SNIIR-AM.
CRITERES D'ELIGIBILITE	**Rappel des principaux critères d'inclusion de DESIR** 1) Homme ou femme de plus de 18 ans et de moins de 50 ans ; 2) Rachialgie inflammatoire récente définie par : -Douleur localisée au rachis lombaire ou dorsal ou fessalgie -Répondant aux critères de Calin ou de Berlin ou aux deux 3) Durée des symptômes supérieure à 3 mois et inférieure à 3 ans ; 4) Symptomatologie susceptible, d'après le médecin, d'être en rapport avec une spondyloarthrite (EVN ≥ 5 sur une échelle de 0 à 10) ; **Rappel des principaux critères de non-inclusion dans DESIR** 1) Patient avec diagnostic formel d'une pathologie douloureuse du rachis, autre que celui de spondyloarthrite (exemple : discopathie mécanique symptomatique)

CONFIDENTIEL

	2) Femme enceinte 3) Antécédent de traitement par biothérapie et notamment anti-TNF.
CRITERES DE JUGEMENT	L'incidence de comorbidités ou d'évènements de santé (cancers, évènements cardiovasculaires, infections sévères, etc.) reposera sur des algorithmes d'indentification de ces évènements à partir des données du SNIIR-AM. Le coût de prise en charge, du point de vue de l'assurance maladie, sera mesuré à partir de plusieurs critères permettant d'estimer les coûts directs : • La consommation de soins (consultations médicales, hospitalisations, actes spécifiques tels que la pose de prothèses, séances de kinésithérapie, entre autres) ; • L'ensemble des traitements ayant entrainé une demande de remboursement (traitements de fonds et traitements symptomatiques); • L'impact sur la vie professionnelle (jours arrêt de travail, mise en invalidité) ; Les traitements d'intérêt sont les traitements de fond conventionnels et biologiques, Ils seront identifiés à partir des demandes de remboursement. L'efficacité et la tolérance de chaque traitement d'intérêt seront évaluées pour la globalité des patients en termes du recours aux soins (consultations et hospitalisations) en lien avec la spondyloarthrite (efficacité) ou tout autre motif (tolérance).
EFFECTIFS NECESSAIRE	Les données du SNIIR-AM de l'ensemble des patients inclus dans DESIR et ne s'étant pas opposés au chainage seront chainées aux données de la cohorte DESIR. Jusqu'à 10 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le département de résidence seront ensuite récupérés à partir du SNIIR-AM.

91

CONFIDENTIEL

4. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

4.1. CONTEXTE

4.1.1. Définition de la maladie

La spondyloarthrite (SPA) est une maladie qui réunit différentes entités rhumatologiques qui ont en commun une atteinte des articulations sacro-iliaques, des arthrites périphériques et l'absence de facteur rhumatoïde sérique. Ces différentes entités comprennent la **spondylarthrite ankylosante (SPA)** qui en représente le chef de file, les arthrites réactionnelles dont le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, le rhumatisme psoriasique, les rhumatismes inflammatoires associés aux entérocolopathies inflammatoires (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) regroupées actuellement sous le terme de MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) et les spondyloarthrites indifférenciées.

4.1.2. Description de la cohorte DESIR

DESIR, (acronyme de DEvenir des Spondyloarthrites Indiférenciées Récentes) est une cohorte multicentrique française de spondylarthrites récentes qui a inclut 708 patients atteints de rachialgies inflammatoires suggestives de spondyloarthrite en France. La coordination de cette cohorte est assurée par l'URC Paris Centre (AP-HP) et la gestion des données par le DIM du CHU de Nîmes.

La période d'inclusion s'est déroulée d'Octobre 2007 à Avril 2010, le suivi des patients a été semestriel pendant les deux premières années et a été annualisé par la suite.

Pour rappel, les objectifs principaux de DESIR sont les suivants :

1. Etudier l'histoire naturelle des rachialgies inflammatoires récentes, les traitements, les comorbidités ;

2. Identifier les facteurs prédictifs de développement d'une spondyloarthrite et les facteurs de progression de la maladie, incluant les facteurs génétiques, ethniques et environnementaux ;

3. Etudier les impacts humains et économiques des patients avec une rachialgie inflammatoire récente.

CONFIDENTIEL

L'ensemble de ces objectifs porte donc sur les évènements de santé (liés à la pathologie, à ses traitements, et aux comorbidités) et leur impact socio-économique (consommation de soins, impact en termes d'arrêt de travail ou de mise en invalidité, etc.).

Au cours du suivi des patients dans la cohorte DESIR, le recueil de données n'a pas été complet dans plusieurs cas de figure :

- Patients perdus de vue (sans nouvelles depuis deux ans) : 43 (6,1%) à M60
- Patients ayant indiqué ne plus souhaiter venir aux visites de suivi : 84 (11,8%) à M60

Il existe également des patients toujours suivis dans DESIR mais avec des données manquantes à certaines visites.

Par ailleurs, DESIR ne prévoyait pas de recueillir toutes les données nécessaires pour évaluer l'ensemble du coût de la prise en charge de la maladie (notamment certaines hospitalisations, consultations, co-traitements…). En raison de son exhaustivité, l'entrepôt des données du SNIIR-AM constitue une source pertinente pour la récupération de ces données.

CONFIDENTIEL

4.1.3. Chaînage des données cliniques aux données médico-administratives

Nous réaliserons donc un appariement probabiliste des patients inclus dans la cohorte DESIR aux données du SNIIR-AM.

Les données du SNIIR-AM sont d'un grand intérêt pour les études épidémiologiques car elles permettent d'accéder à des données détaillées sur l'état de santé et la consommation de soins des individus en s'affranchissant de la lourdeur de la mise en place d'un recueil spécifique et exhaustif et ainsi que du biais d'information, fréquent dans les études observationnelles avec un suivi clinique.

Toutefois, les données du SNIIR-AM n'ont pas été recueillies à des fins de recherche mais la facturation de soins à la sécurité sociale. De ce fait, ces données présentent un certain nombre de limites, comme les données de médicaments qui sont des données de délivrances et non de prise, de nombreuses variables qui ne sont pas présentes en particulier des données d'activité de la maladie ou des facteurs de confusion, qu'il faut approximer par des proxys. L'utilisation de ces données à des fins de recherche pose donc des défis méthodologiques afin de garantir la fiabilité et la robustesse des analyses faites sur ces bases médico-administratives. En l'occurrence, l'utilisation simultanée des données issues du suivi clinique jusqu'à 10 ans et des données du SNIIR-AM nous permettra de pallier aux limites de l'utilisation séparée de chacune des bases.

CONFIDENTIEL

5. OBJECTIFS

1. Valider, par comparaison aux données recueillies dans la cohorte DESIR, l'utilisation de données SNIIR-AM pour mesurer l'évolution des spondyloarthrites, l'incidence des comorbidités et le coût directs de prise en charge des patients non perdus de vue ;
2. Décrire, dans le SNIIRAM, le devenir à 10 ans de l'ensemble des patients présentant des rachialgies inflammatoires inclus dans la cohorte DESIR, en termes d'incidence d'évènements de santé (en lien avec une spondyloarthrite ou une comorbidité) et de coûts directs de prise en charge; et en identifier les facteurs prédictifs ;
3. Décrire les traitements médicamenteux de fond pour la spondyloarthrite, leur efficacité et leur tolérance dans l'ensemble des patients suivis dans DESIR;
4. Comparer l'incidence d'évènements de santé et les coûts directs de prise en charge de l'ensemble des patients atteints d'une spondyloarthrite dans la cohorte DESIR à celui d'une cohorte appariée sans spondyloarthrite issue du SNIIR-AM;
5. Comparer l'évolution des spondyloarthrites, l'incidence de comorbidités et les coûts directs de prise en charge des patients dont le suivi clinique a été arrêté dans la cohorte DESIR à ceux des patients toujours suivis ;
6. Développer et évaluer la sensibilité de différents algorithmes pour la détection, dans le SNIIR-AM, des patients atteints des différents types de spondyloarthrites rencontrées dans DESIR ;
7. Déterminer la structure des données manquantes et comparer le remplacement via le SNIIRAM aux méthodes type imputation multiple.

CONFIDENTIEL

6. METHODE

6.1. SCHEMA GENERAL DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte effectuée à partir de la base de données de la cohorte DESIR (Devenir des spondyloartropathies indifférenciées récentes en France) qui sera enrichie pour cette étude à partir des données de l'entrepôt du Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM).

Le présent protocole concerne :

- le chainage des données de la cohorte DESIR à celles de l'entrepôt du SNIIR-AM (DCIR et PMSI-MCO, HAD et SSR) pour les patients inclus et ne s'étant pas opposés à l'étude (y compris les patients perdus de vue), dans le but de compléter et enrichir les données de la cohorte DESIR en termes de prestations remboursées et événements de santé.
- la constitution d'une cohorte historique, sans spondyloarthrite, appariée sur l'âge et le sexe avec les patients de DESIR chez qui une spondyloarthrite a été diagnostiquée au cours du suivi,, n de les comparer en termes d'incidence d'évènements de santé et de coût de leur prise en charge.

La période d'inclusion dans DESIR s'est déroulée d'Octobre 2007 à Avril 2010, le suivi des patients a été semestriel pendant les deux premières années et a été annualisé par la suite. Un suivi est prévu jusqu'à 10 ans.

Les données des patients inclus dans la cohorte DESIR seront chainées aux données du SNIIR-AM par un appariement probabiliste.

La base de données comprenant les données de DESIR et les données extraites du SNIIR-AM sera hébergée dans le centre de pharmaco-épidémiologie.

Par ailleurs, un groupe de sujets témoins sans spondyloarthrite, appariés sur les patients de DESIR, sera constitué à partir de la base SNIIR-AM afin de comparer le devenir des patients suivis dans DESIR à ce groupe.

Dans le but d'assurer l'absence de spondyloarthrite dans la cohorte appariée, l'algorithme pour l'identification des « Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées » développé par la CNAMTs dans le SNIIR-AM dans le cadre de la cartographie des pathologies et des dépenses sera utilisé. Les individus ne répondant pas à la définition de spondyloarthrite et remplissant les critères d'appariement seront inclus et ce jusqu'à 10 individus par cas.

CONFIDENTIEL

6.2. POPULATION ETUDIEE

Tous les patients inclus dans DESIR seront éligibles pour la présente étude, y compris ceux ayant présenté par la suite des critères de sortie d'étude de DESIR.

Compte tenu du fait que les patients de la cohorte DESIR n'ont pas été initialement informés du chainage des données les concernant issues du SNIIR-AM, un courrier spécifique a été adressé par voie postale à l'ensemble des patients inclus dans DESIR pour les informer de la présente étude, de ses objectifs et de leur droit d'opposition. (Annexe 2).

Seuls les patients ne s'étant pas opposés à cette étude seront inclus.

Nous ne pourrons bien sûr pas informer les personnes décédées, cependant il est crucial de pouvoir obtenir les données pour ces patients afin de ne pas biaiser les analyses.

A titre de rappel, les critères d'éligibilité des patients dans la cohorte DESIR étaient les suivants :

6.2.1. Critères d'inclusion

Les sujets devaient remplir **toutes** les conditions ou caractéristiques suivantes pour pouvoir être inclus dans la cohorte DESIR :

1) Homme ou femme de plus de 18 ans et de moins de 50 ans, avec

2) Rachialgie inflammatoire récente définie par :

· Douleur localisée au rachis lombaire ou dorsal ou fessalgie

· Répondant aux critères de Calin ou de Berlin ou aux deux

Critères de Calin (au moins 4 des 5 critères suivants doivent être remplis) (ref. 25)

- Début insidieux
- Début avant l'âge de 40 ans
- Persistance depuis au moins trois mois
- Dérouillage matinal > 30 minutes
- Amélioration avec l'exercice

Critères de Berlin (au moins 2 des 4 critères suivants doivent être remplis) (ref. 26)

- Dérouillage matinal > 30 minutes

CONFIDENTIEL

- Amélioration à l'exercice et absence d'amélioration au repos

- Douleur nocturne dans la seconde partie de la nuit

- Fessalgie à bascule

3) Durée des symptômes supérieure à 3 mois et inférieure à 3 ans ;

4) Symptomatologie susceptible, d'après le médecin, d'être en rapport avec une spondyloarthrite (EVN ≥ 5 sur une échelle de 0 à 10) ;

5) Réalisation d'un examen médical préalable (résultats à communiquer au patient) ;

6) Consentement éclairé daté et signé volontairement ;

6.2.2. Critères de non-inclusion

Les sujets avec une des caractéristiques ou conditions suivantes ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

1) Patient avec diagnostic formel d'une pathologie douloureuse du rachis, autre que celui de spondyloarthrite (exemple : discopathie mécanique symptomatique)

2) Femme enceinte (N'importe quelle méthode de contraception sera acceptée (contraception orale, stérilet…))

3) Antécédents d'alcoolisme, toxicomanie, problèmes psychologiques, co-morbidités sévères qui pourraient éventuellement invalider le consentement éclairé ou limiter la compliance du patient au protocole de l'étude

4) Antécédent de traitement par biothérapie et notamment anti-TNF. Par contre, il était possible d'inclure les patients ayant reçu ou recevant un traitement de fond de spondyloarthrite et notamment Salazopyrine, Méthotrexate ou Imurel.

5) Contre-indication à l'IRM (Clips chirurgicaux ferro-magnétiques, Implants oculaires, Corps étranger métallique intraoculaire ou dans le système nerveux, Implants ou objets métalliques susceptibles de concentrer le champ de radiofréquence, Implants cochléaires, Stimulateur cérébral ou cardiaque)

6) Il était possible d'inclure les patients ayant reçu ou recevant une corticothérapie à condition que cette corticothérapie

- Soit stable depuis au moins 4 semaines à l'inclusion.
- Soit administrée à une posologie quotidienne inférieure à 10 mg de prednisone.

CONFIDENTIEL

7) Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

6.2.3. Critères de sortie d'étude

1) Décision du patient de ne plus vouloir se rendre aux visites de suivi dans cette cohorte.

2) Diagnostic d'une pathologie rhumatismale autre que la spondyloarthrite après 2 ans minimum de suivi dans la cohorte. Seuls les patients répondant formellement aux critères d'une affection autre que ceux de spondyloarthrite même possible n'ont plus été suivis.

Les patients présentant ces critères de sortie d'étude de DESIR seront tout de même inclus dans la présente demande d'extraction auprès du SNIIR-AM afin de pouvoir comparer leur devenir à ceux toujours inclus dans DESIR.

CONFIDENTIEL

7. CRITERES D'EVALUATION

Le taux d'incidence d'évènements de santé : d'une part ceux liés à la spondyloarthrite et d'autre part, les événements indésirables et comorbidités (évènements cardio-vasculaires, infections sévères, etc.). Ces évènements seront identifiés sur la base d'algorithmes existants (développés par la CNAMTs (cartographie des pathologies) ou des équipes de chercheurs (Redsiam), qui se basent sur les ALD30 (code CIM-10), les données d'hospitalisations (données PMSI chainées aux données de consommation de soins), la consommation de médicaments ou de soins et les actes spécifiques de la prise en charge de certaines pathologies. Les décès et leurs causes feront partie des évènements de santé décrits.

Les **coûts directs de prise en charge de la maladie** et des éventuelles comorbidités, du point de vue de l'assurance maladie (prestations en nature sous forme de remboursements des dépenses, déduction faite des tickets modérateurs), sera mesuré à partir de plusieurs critères permettant d'estimer les coûts directs :

- La consommation de soins (consultations médicales, hospitalisations, actes spécifiques tels que la pose de prothèses, séances de kinésithérapie, entre autres) ;
- La consommation de médicaments (traitements de fonds et traitements symptomatiques) ;
- L'impact sur la vie professionnelle (jours arrêt de travail, mise en invalidité) ;

L'exposition aux traitements de fond sera évaluée à partir des demandes de remboursement de délivrances. Les traitements d'intérêt sont les traitements de fond conventionnels et biologiques.

L'efficacité et la tolérance de chaque traitement d'intérêt seront évaluées pour la globalité des patients en termes du recours aux soins (consultations et hospitalisations) en lien avec la spondyloarthrite (efficacité) ou tout autre motif (tolérance).

CONFIDENTIEL

8. NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE

Les données de l'ensemble des patients inclus dans DESIR et ne s'étant pas opposés à l'étude seront extraites du SNIIR-AM.

La cohorte sans spondyloarthrites sera constituée de dix sujets appariés aux patients DESIR sur l'âge, le sexe et le département de résidence identifiés à partir du SNIIR-AM.

CONFIDENTIEL

9. VARIABLES RECUEILLIES

9.1. VARIABLES NECESSAIRES A L'APPARIEMENT PROBABILISTE

Un appariement probabiliste à partir des données listées ci-dessous, communes à la cohorte DESIR et à celles des bases du SNIIR-AM sera effectué sur la base des variables suivantes dans un premier temps :

- Année et mois de naissance du patient (l'extraction de la base DESIR qui sera transmise au CEPHEPI ne contient pas le jour);
- Sexe ;
- Consultation chez le médecin traitant et/ou rhumatologue déclaré (identifié par son numéro RPPS[1]) date inclusion [-3 ans ; + 1 an].

L'ensemble de ces informations de base est disponible pour la quasi-totalité des patients de la cohorte DESIR. Pour les patients n'ayant pas l'ensemble des informations de base renseignées, ainsi que pour ceux pour lesquels l'appariement probabiliste à partir de ces variables ne serait pas satisfaisant, d'autres variables communes pourraient être utilisées :

- Date du typage HLA de type 1 (laboratoire hospitalier ou de ville) OU d'hospitalisation (HDJ ou HDS ou Hospitalisation classique) avec un diagnostic principal, relié ou associé compatible avec un typage HLA-B27 : date inclusion [-3 ans ; + 1 mois].
- Code postal de résidence du patient, une différence pouvant exister entre la résidence administrative (SNIIR-AM) et la résidence réelle (cohorte DESIR) ;
- Date de l'imagerie (IRM à l'inclusion dans DESIR) compatible avec un remboursement d'imagerie ou une hospitalisation (HDJ ou HDS ou Hospitalisation classique) avec un diagnostic principal ou relié compatible avec la réalisation d'une IRM des sacro-iliaques. Etant donné qu'un problème d'exhaustivité des IRM dans les bases hospitalières existe pendant la période 2007-2010, l'absence de correspondance d'une IRM DESIR dans le PMSI ne sera pas bloquante pour le chaînage.
- Remboursement (oui/non) d'une consultation (ophtalmologue, kinésithérapeute, gastroentérologue) et/ ou présence d'une hospitalisation dans les 6 mois précédant l'inclusion et/ou passage aux urgences ;
- Remboursement (oui/non) d'un biomédicament.

[1] Le numéro RPPS sera recueilli à partir du nom et prénom du praticien sur la base publique annuaire.sante.fr

CONFIDENTIEL

9.2. VARIABLES POUR L'ENRICHISSEMENT DE LA COHORTE, ISSUES DU SNIIR-AM

Les données de consommation de soins, ambulatoires et hospitalières, et les décès issus de l'entrepôt de données du SNIIR-AM (DCIR et PMSI-MCO, HAD et SSR) seront demandées à la CnamTS afin notamment de disposer de façon exhaustive des informations suivantes sur les comorbidités et le devenir des patients DESIR. **Les données sensibles seront grisées par les informaticiens de la CnamTS, à l'exception des dates de soin qui seront transmises en intégralité (jour-mois-année). Le Cephepi n'effectuera pas de croissement de données sensibles issues du SNIIR-AM.**

- Pension d'invalidité : Date d'attribution, catégorie, état de la pension d'invalidité ;
- Rente accident du travail, maladie professionnelle : nature de l'accident, date d'effet ;
- Prise en charge pour Affection Longue Durée (numéro de l'ALD, codage CIM 10, date de début et date de fin) ;
- Consommations de soins (délivrances de médicaments et dispositif médicaux, consultations, actes) depuis l'inclusion, notamment la pose de prothèse(s) et les grossesses ;
- Consultations en ville, externe à l'hôpital : spécialité (disponible pour les consultations en ville uniquement) et date ;
- Hospitalisations MCO depuis l'inclusion (date d'entrée, date de sortie, diagnostic principal, diagnostic associé, diagnostic relié, actes, passage en unité de soins intensif ou en réanimation) ;
- Hospitalisations à domicile depuis l'inclusion (diagnostic(s), état de santé, niveau de dépendance et modalités de prise en charge
- Séjours en établissements de suite et réadaptation :
- Prestations pharmacie rétrocédées ou en sus des GHS (prix unitaire facturé, nombre d'unités délivrées, code prestation UCD) ;
- Année, mois et cause de décès (si disponible dans le SNIIR-AM a moment de l'extraction) le cas échéant ;

La liste de variables recueillies dans le cadre du suivi clinique de la cohorte DESIR et leur correspondance avec les variables disponibles dans le SNIII-RAM est présentée dans l'Annexe 2.

Au total, pour l'ensemble des patients de la cohorte DESIR, nous solliciterons la CNAM-TS pour obtenir les extractions suivantes chainées entre elles par l'identifiant unique vie entière BEN_NIR_ANO lorsqu'il est disponible, ou par l'identifiant BEN_NIR_PSA lorsqu'il ne l'est pas.

CONFIDENTIEL

DCIR :

- Table IR_BEN_R du Référentiel des bénéficiaires
- Table IR_IMB-R du Référentiel médicalisé (contient notamment l'information sur les ALD)
- Table ER_PRS_F des Prestations
- Table ER_ARO_F Prise en charge autre que le régime obligatoire (CMU complémentaire, aide médicale de l'état, FNASS, Alsace-Moselle)
- Table ER_CAM_F du Codage CCAM des actes techniques médicaux en libéral
- Table ER_ETE_F : Informations liées à l'exécution dans un ETABLISSEMENT
- Table ER_PHA_R des Prestations affinées Pharmacie
- Table ER_BIO_F des Prestations affinées Biologie
- Table ER_UCD_F des Prestations Affinées UCD (médicament rétrocédés et facturés en sus du GHS)
- Table ER_TIP¨_F des prestations affinées dispositifs médicaux
- Table ER_INV_F : pension invalidité
- Table ER_RAT_F des rentes accident du travail / maladie professionnelle

PMSI MCO :

- Table A des Actes
- Table B des Séjours
- Table C du Chaînage des patients
- Table D des Diagnostics associés
- Table MED : Médicament en sus (fich comp), établissements publics ou ESPIC
- Table CSTC des Actes et consultations externes (ACE) - Chaînage des patients
- Table FBSTC des prestations pour l'ACE
- Table FHSTC des médicaments en sus pour l'ACE
- Table FLSTC des actes de biologie (issus de la NABM) pour l'ACE
- Table FMSTC des actes CCAM pour l'ACE

PMSI SSR

- T_SSRaaB Description du Séjour
- T_SSRaaC NIR patient et Dates de soin
- T_SSRaaCCAM Acte CCAM
- T_SSRaaCMC Catégories Majeures de diagnostics
- T_SSRaaCSARR actes du Catalogue spécifique des actes de rééducation et réadaptation
- T_SSRaaD diagnostic associé

CONFIDENTIEL

- T_SSRaaE Etablissement
- T_SSRaaS synthèse
- T_SSRaaGME GME
- T_SSRaaMED Med en sus
- T_SSRaaMEDATU Med à autorisation temporaire d'utilisation
- T_SSRaaLEG Erreurs détectées par la fonction groupage
- T_SSRaaSTC facturation patient DGF
- T_SSRaaFA OQN Entete facture
- T_SSRaaFB OQN Prestation
- T_SSRaaFC OQN Honoraire
- T_SSRaaFI OQN Interruption séjour
- T_SSRaaFL OQN actes de biologie (issus de la NABM)
- T_SSRaaFH OQN med en sus
- T_SSRaaFM OQN actes CCAM
- T_SSRaaFP OQN DMI en sus

PMSI HAD

- T_HADaaA Table des actes
- T_HADaaB Table des Résumés Anonyme Par Sous-Séquence (RAPSS)
- T_HADaaC Table des NIR foinisé deux fois et date entrè/sortie complètes
- T_HADaaE Table des Etablissements
- T_HADaaDMPP Table des diagnostics liés au MPP (mode de prise en charge principal)
- T_HADaaDMPA Table des diagnostics liés au MPA (mode de prise en charge associé)
- T_HADaaD Table des diagnostics associés
- T_HADaaGRE Table des GHT (groupage établissement)
- T_HADaaGRP Table des GHT et des GHPC (groupage paprica)
- T_HADaaMED Table Molécules onéreuses (fichier COMP)

  T_HADaaSTC Prise en charge par l'AM de chaque séjour, pour les établissements valorisés STC

  T_HADaaS Synthèses des Résumés Anonyme Par Sous-Séquence
- T_HADaaFA TableFA : Table des RSFA début de facture des établissements ex-OQN
- T_HADaaFB Table FB : Table des RSFA facture des établissements ex-OQN
- T_HADaaFC Table FC : Table des RSFA des honoraires des établissements ex-OQN

CONFIDENTIEL

- T_HADaaFH Table FH : Table des RSFA des Médicaments en sus des établissements ex-OQN
- T_HADaaFM Table FM : Table des RSFA des actes CCAM des établissements ex-OQN
- T_HADaaFL Table FL : Table des actes de biologie (issus de la NABM) des établissements ex-OQN
- T_HADaaFI Table FI : Table des RSFA interruption de séjour des établissements ex-OQN
- T_HADaaFP Table FP : Table des RSFA des LPP/DMI en sus des établissements ex-OQN
- T_HADaaMEDATU Fich comp médicament soumis à autorisation temporaire d'utilisation
- T_HADaaMEDCHL Fich comp Médicament coûteux hors liste en sus et hors ATU
- T_HADaaEHPA Table des conventions HAD-EHPA

CepiDC :

- Cause de décès

CONFIDENTIEL

10. DEROULEMENT DE L'ETUDE

10.1. APPARIEMENT PROBABILISTE

Un appariement probabiliste sera effectué afin d'identifier les patients DESIR dans le SNIIR-AM ; Cet appariement sera opéré par un informaticien du Demex de la CnamTS **autorisé à croiser plus d'une des quatre variables sensibles** (Arrêté du 19 juillet 2013) et emploiera dans un premier temps des variables que nous présumons comme discriminantes (cf.9.1). L'ensemble de ces informations est disponible pour 100% des patients de la cohorte DESIR. Lorsque l'appariement probabiliste à partir de ces variables ne serait pas satisfaisant, d'autres variables communes avec peu de données manquantes seront utilisées (cf. 9.1).

10.2. CREATION D'UNE COHORTE SANS SPONDYLARTHRITES

Par ailleurs, une cohorte historique, sans spondylarthrites, appariée sur les patients de DESIR, sera constituée à partir de la base SNIIR-AM afin de comparer le devenir de ces sujets témoins à celui des patients suivis dans DESIR.

Les variables d'appariement seront notamment : âge, sexe, régime de sécurité sociale et l'indice de Rey de la commune de résidence (cf. ci-dessous).

Dans le but d'assurer que ces individus ne sont pas atteints de spondylarthrite, l'algorithme pour l'identification des « Spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées » développé par la Cnamts dans le SNIIR-AM (ci-après), dans le cadre de la cartographie des pathologies et des dépenses, sera utilisé Les individus **ne répondant ni** à la définition de ce algorithme ni aux critères d'exclusion de DESIR seront sélectionnés. Dix sujets par participant de DESIR, remplissant les critères d'appariement à la date d'inclusion du participant dans DESIR, seront ensuite tirés au sort parmi ces individus.

Algorithme spondylarthrite ankylosante ou maladies apparentées

Personnes en ALD au cours de l'année n, avec codes CIM-10 de spondylarthrite ankylosante ou arthropathie psoriasique ou entéropathique, ou autres spondylopathie inflammatoire, et/ou personnes hospitalisées pour ces mêmes motifs ou spondylarthrite ankylosante juvénile durant au moins une des 5 dernières années (DP ou DR), et/ou personnes hospitalisées l'année n pour tout autre motif avec une spondylarthrite ankylosante ou une arthropathie psoriasique ou entéropathique ou une autre spondylopathie inflammatoire comme complication ou morbidité associée (DP ou DR d'un des RUM ou DA).

Codes CIM10 utilisés

CONFIDENTIEL

PMSI :

- *M07 (Arthropathies psoriasiques et entéropathiques) ;*
  à l'exclusion de M07.4 (Arthropathie au cours de la maladie de Crohn) et de M07.5 (Arthropathie au cours de colite ulcéreuse) ;
- *M08.1 (Spondylarthrite ankylosante juvénile) ;*
- *M45 (Spondylarthrite ankylosante) ;*
- *M46 (Autres spondylopathies inflammatoires).*

ALD :

M07 (Arthropathies psoriasiques et entéropathiques) ;

M45 (Spondylarthrite ankylosante) ;

M46 (Autres spondylopathies inflammatoires).

Indice de défavorisation de Rey de la commune

Cette indice développé dans le SNIIRAM par Rey et al (FDep99) tient compte à la fois du revenu médian des foyers, le niveau éducatif, le taux d'employés de col-bleu dans la population active et le taux de chômage. Il sera utilisé comme variable d'appariement de tel sorte que chaque sujet dans DESIR et ses témoins seront dans le même décile de l'indice de Rey.

10.3. TRAITEMENT DES DONNEES ISSUES DU SNIIR-AM

Pour ce qui est des variables permettant de compléter les données manquantes ou d'assurer le suivi dans la cohorte DESIR, Les variables issues du SNIIR-AM seront transcodées à l'aide d'algorithmes *ad-hoc* afin de les rendre compatibles avec le format des données recueillies au cours du suivi clinique dans la cohorte DESIR. Les données non manquantes issues du suivi clinique seront utilisées dans le but d'établir la validité de ces algorithmes et d'assurer la cohérence des nouvelles données.

10.4. ENRICHISSEMENT DE LA BASE DESIR

La base de données enrichie de DESIR, comprenant les données de DESIR chaînées au SNIIR-AM, sera hébergée dans le centre de pharmaco-épidémiologie.

CONFIDENTIEL

11. GESTION ET CONTROLE DE LA QUALITE DES DONNEES

11.1. CIRCUIT DE DONNEES

1. Le DIM du CHU de Nîmes transmettra une extraction de la base de données de la cohorte DESIR au Centre de pharmaco-épidémiologie ;
2. Un data manager référent du Centre de pharmaco-épidémiologie habilité à utiliser les données du SNIIR-AM transmettra uniquement les variables nécessaires à l'appariement pour chaque patient (avec son identifiant DESIR[2]) à la CnamTS ;
3. Les informaticiens du Demex de la CnamTS, habilités à croiser les données de plus d'une des quatre variables sensibles à la fois (Arrêté du 19 juillet 2013) réaliseront l'appariement probabiliste et la sélection des témoins ;
4. Les informaticiens de la CnamTS fourniront au Data Manager Référent du Centre de pharmaco-épidémiologie la base de données contenant le numéro d'identifiant de la cohorte DESIR ainsi que les données d'enrichissement demandées. **Les données sensibles seront grisées par les informaticiens de la CnamTS, à l'exception des dates de soin qui seront transmises en intégralité (jour-mois-année) ;**
5. Le personnel du Centre de pharmaco-épidémiologie ayant reçu la formation nécessaire à l'habilitation à traiter les données du SNIIR-AM retraitera les données pour les joindre à la base DESIR et réalisera les analyses spécifiées dans ce protocole.

11.2. SECURITE DES DONNEES

Les données issues du SNIIR-AM seront transmises et stockées au Centre de pharmaco-épidémiologie dans des conditions préconisée par la CnamTS et permettant d'assurer leur sécurité :

- Création par le Centre de pharmaco-épidémiologie d'une clé Gnu *privacy guard* (GnuPG) publique et d'une clé GnuPG privée ;
- Transmission de la clé GnuPG publique à la CnamTS ;
- Cryptage des données par la CnamTS à l'aide de la clé publique ;
- Transmission des données de la CnamTS au Centre de pharmaco-épidémiologie sur un disque dur dédié ;
- Décryptage des données par le Centre de pharmaco-épidémiologie à l'aide de la clé GnuPG privée ;

[2] L'identifiant patient dans la base DESIR est "NUM CENTRE (3 chiffres)-NUM PATIENT (3 chiffres)"

CONFIDENTIEL

- Stockage des données de la cohorte DESIR et des données extraites du SNIIR-AM sur un disque dur dédié aux données de cette étude et conservé dans un coffre sécurisé.
- Branchement du disque dur pour analyse sur un ordinateur non connecté au réseau intranet ou internet lorsque le disque dur est branché.

11.3. CONTROLE DE LA QUALITE DES DONNEES

Le contrôle de la qualité des données et des analyses statistiques de l'étude se conformeront aux standards méthodologiques et de « bonne conduite » de l'ENCePP[1] et aux plus récents développements méthodologiques concernant l'extraction des données du SNIIR-AM[2,3]. Les données non manquantes issues du suivi clinique seront utilisées dans le but d'établir la validité de ces algorithmes et d'assurer la cohérence des données issues du SNIIR-AM.

CONFIDENTIEL

12. ANALYSES STATISTIQUES

12.1. GENERALITES DES ANALYSES

L'ensemble des analyses seront réalisées en utilisant le logiciel R ou SAS.

Le résultat d'un test sera considéré comme significatif au seuil de 0.05.

Les variables qualitatives seront décrites par les nombres et fréquences dans les différentes classes.

Les variables quantitatives seront décrites avec la moyenne, écart-type, minimum et maximum.

Selon la distribution des variables, la médiane et les quartiles pourront être donnés. Des histogrammes seront présentés.

Les variables quantitatives, pourront être également étudiées en les coupant en classes. En particulier les variables de comptage (comme le nombre de consultations) seront étudiées comme variables quantitatives, comme variables qualitatives, comme variables qualitatives coupées en plusieurs classes et comme variables qualitatives coupées en deux classes 0 vs 1 ou plus.

12.2. VALIDATION DE L'UTILISATION DES DONNEES SNIIRAM POUR MESURER LES CRITERES D'EVALUATION ET LES COVARIABLES

12.2.1. Validation de l'utilisation des données SNIRAAM pour mesurer l'évolution des spondyloarthrites

Différents algorithmes seront proposés pour établir des proxys de l'aggravation d'une spondylarthritre dans le SNIIRAM sur la base des soins et prestations remboursés entre deux visites (médicaments, actes, consultations, etc.).

Ces proxys seront validés chez les patients sans données manquantes contre plusieurs gold-standards de l'aggravation : une différence cliniquement pertinente (selon la littérature) dans les scores BASG, BASDAI, BASF et les scores radiologiques entre deux visites.

La sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) et le rapport de vraisemblance (RV) de chaque algorithme par rapport aux différents gold standards seront estimées avec leurs intervalles de confiance respectifs.

CONFIDENTIEL

Les évolutions temporelles de la Se et la Sp seront étudiées qualitativement afin d'établir la stabilité des performances au cours du temps.

Nous estimerons les couts directs, d'une part à partir des données SNIIRAM et d'autre part à partir des données cliniques. La concordance de ces deux sources sera analysée avec des analyses graphiques de type *Bland & Altmann*[4] sur la base desquelles on calculera les limites d'agrément et leurs intervalles de confiance à 95%.

12.2.2. Validation des proxys dans le SNIIRAM pour les comorbidités

Les algorithmes de la cartographie de pathologies de la CNAMTS (ou des algorithmes *ad-hoc* si besoin) seront employés pour créer des proxys mesurables dans le SNIIRAM de chaque événement de santé (via le remboursement de prestations tels que les hospitalisations, mises en ALD, indemnités journalières pour arrêt de travail, pension d'invalidité…) dont le recueil était prévu par le CRF DESIR.

Ces proxys seront validés chez les patients sans données manquantes en utilisant comme gold-standard la survenue (ou non) de ces événements lors de la visite correspondante.

Pour chaque type d'événement de santé, nous calculerons la sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) et les rapports de vraisemblance (RV) en comparaison au gold standards correspondant avec leurs intervalles de confiance.

Les évolutions temporelles de la Se et la Sp seront étudiées qualitativement afin d'établir la stabilité des performances au cours du temps.

12.3. DESCRIPTION DU DEVENIR DES PATIENTS INCLUS DANS LA COHORTE DESIR A 10 ANS

Le devenir des patients DESIR sera décrit par le taux d'incidence d'événements de santé (approximé par les proxys le plus fiables cf. 12.2), d'une part ceux liés à la spondyloarthrite et d'autre part, les événements indésirables et comorbidités. Ces taux seront rapportés avec leurs intervalles de confiance.

Les couts directs totaux de prise en charge de ces événements pour l'assurance maladie, issus du SNIIRAM, seront également décrits. Des modèles de régression linéaires seront utilisés pour identifier les caractéristiques à l'inclusion prédictives du coût de prise en charge.

CONFIDENTIEL

12.4. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS POUR LA SPONDYLOARTHRITE, EFFICACITE ET TOLERANCE

Les taux d'incidence des événements de santé mesurant d'une part l'évolution des spondyloarthrites et d'autre part la survenue (ou évolution) des comorbidités seront calculés dans l'ensemble de la population pour chaque groupe d'exposition médicamenteuse à l'aide des proxys les plus fiables (12.2.).

Le rapport des taux d'incidence des événements de santé (autres que les décès) entre les groupes exposé et non exposé sera modélisé à l'aide d'une régression de Poisson avec la durée de suivi (en années) comme terme offset et en tenant compte des erreurs de mesure des événements dans chaque algorithme SNIIRAM[5] (sensibilité et spécificité déterminées dans la partie 12.2). Les sorties du SNIIRAM et les décès seront considérés comme des censures.

Les délais jusqu'au décès seront modélisés à part à l'aide d'un modèle de Cox.

Les expositions médicamenteuses seront considérées comme dépendantes du temps.

Les expositions médicamenteuses au traitements de fond seront estimées par la présence de remboursements dans le SNIIRAM, l'information étant disponible pour l'ensemble des patients, y compris ceux perdus de vue..

Le biais de sélection sera pris en compte à l'aide d'un score de propension dépendant du temps, spécifique de la date calendaire[6,7] (afin de tenir des évolutions temporelles des préférences de prescription) et corrigé de l'erreur de mesure des covariables avec les algorithmes[8]. Ce score inclura les facteurs de confusion potentiels, qui seront choisis en fonction de l'événement étudié. Ces facteurs pourront inclure notamment : âge à l'inclusion, sexe, département de résidence, affiliation à la CMUc comme un proxy pour le statut social défavorisé, date d'inscription en ALD, existence d'une autre pathologie chronique identifiée par ALD...

La méthode de pondération par la probabilité inverse de traitement (*inverse probability of treatment weighted* : IPTW)[9] sera utilisé pour pondérer la réponse aux traitements en fonction du score de propension et la probabilité de censure de chaque sujet.

CONFIDENTIEL

12.5. COMPARAISON DE LA MORBIDITE ET DES COUTS DIRECTS DE PRISE EN CHARGE AVEC LA COHORTE APPARIEE SANS SPONDYLOARTHRITE

Les taux d'incidence des événements en lien avec la survenue (ou évolution) des comorbidités seront calculés d'une part pour les patients de la cohorte DESIR atteints d'une spondyloarthrite et d'autre part pour la cohorte historique appariée, à l'aide des algorithmes étudiés dans le paragraphe 12.1.

Nous calculerons les taux d'incidence standardisés (SIR) sur l'âge et le sexe avec leurs intervalles de confiance pour chaque type d'événements de santé (taux de mortalité dans le cas des décès) par comparaison entre les deux cohortes.

Les couts directs totaux de prise en charge de ces sujets pour l'assurance maladie, issus du SNIIRAM, seront également décrits.

12.6. COMPARAISON DE L'EVOLUTION DES SPONDYLOARTHRITES, DE L'INCIDENCE DES COMORBIDITES ET DES COUTS DIRECTS DE PRISE EN CHARGE EN FONCTION DE LA CONTINUITE DE PARTICIPATION A L'ETUDE

Les taux d'incidence des événements de santé mesurant d'une part l'évolution des spondyloarthrites et d'autre part la survenue (ou évolution) des comorbidités seront calculés dans l'ensemble de la population et stratifiés selon que le patient ait ou non arrêté sa participation à l'étude.

Le rapport des taux d'incidence de ces événements entre les deux populations sera modélisé à l'aide d'un modèle de poisson multivarié incluant les facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, sévérité de la maladie…) qui auront montré un lien avec le critère d'évaluation, même modéré (p≤10%) en univarié.

12.7. DEVELOPPEMENT D'ALGORITHMES POUR LA DETECTION, DANS LE SNIIR-AM, DES PATIENTS ATTEINTS DES DIFFERENTS TYPES DE SPONDYLOARTHRITES

Différents algorithmes seront proposés pour identifier dans le SNIIRAM les différents types de spondyloarthrite rencontrés dans DESIR sur la base des soins et prestations remboursés avant la date de diagnostic et dans les 12 mois suivant le diagnostic.

La sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) et le rapport de vraisemblance (RV) de chaque algorithme par rapport au gold standards (diagnostic dans le suivi clinique) seront estimées avec leurs intervalles de confiance respectifs.

CONFIDENTIEL

13. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le présent protocole sera soumis à l'Institut National des Données de Santé (INDS), et à la Commission Nationale informatique et libertés (CNIL) pour une demande d'autorisation d'enrichissement d'une base de données par appariement probabiliste avec les données du SNIIR-AM. Une convention de cession de données sera signée par le Centre de pharmaco-épidémiologie et la CNAM-TS pour que ce premier puisse avoir accès aux données.

La manipulation des données sensibles au cours de cette étude sera réalisée en accord avec la réglementation en vigueur concernant le traitement de données individuelles relatives aux bénéficiaires de l'assurance maladie (Arrêté du 19 juillet 2013). Les recherches mettant en œuvre simultanément plus d'une des quatre variables sensibles (code commune, date des soins, mois et année de naissance, date de décès) avec d'autres données seront effectuées uniquement par le personnel autorisé i.e. les médecins-conseils de l'assurance maladie et les personnels habilités placés sous leur responsabilité, nommément désignés par les médecins responsables selon l'organisation des régimes d'assurance maladie.

L'ensemble des patients inclus dans la cohorte DESIR, qu'ils soient ou non encore suivis à ce jour, ont été informés de la présente étude par courrier postal, de ses objectifs et de leur droit d'opposition au chainage aux données du SNIIR-AM de leurs données recueillies dans le cadre de DESIR. Une non-réponse équivaut à une non-opposition et la personne sera incluse dans l'étude.

Sur les 708 patients contactés, 3 uniquement se sont opposés et il leur a été confirmé qu'ils ne seraient pas inclus dans la présente étude.

Une demande de dérogation d'information sera demandée à la CNIL pour les personnes décédées.

CONFIDENTIEL

14. REFERENCES

1 The European Network of Centres for, ed. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 5). 2010. URL: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/ [accessed on 7 April 2017].

2 Ferdynus C, Huiart L. Optimisation de la constitution de cohortes issues de bases de données médico-administratives : mise à disposition d'un algorithme pour l'intégration et la normalisation des données adapté au Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). *Rev D'Épidémiologie Santé Publique* 2016; **64**:263–9.

3 Hall GC, Sauer B, Bourke A, *et al.* Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research: good database conduct in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**:1–10.

4 Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Medica* 2015; **25**:141–51.

5 Edwards JK, Cole SR, Chu H, *et al.* Accounting for Outcome Misclassification in Estimates of the Effect of Occupational Asbestos Exposure on Lung Cancer Death. *Am J Epidemiol* 2014; **179**:641–7.

6 Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Jeanpeerapong N, Lee TA. Comparative Analysis of Calendar Time-Specific and Conventional Propensity Score Analysis for Thiazolidinedione Use in Diabetes. *Value Health Reg Issues* 2014; **3**:222–8.

7 Mack CD, Glynn RJ, Brookhart MA, *et al.* Calendar time-specific propensity scores and comparative effectiveness research for stage III colon cancer chemotherapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**:810–818.

8 Webb-Vargas Y, Rudolph KE, Lenis D, *et al.* An Imputation-Based Solution to Using Mismeasured Covariates in Propensity Score Analysis. *Stat Methods Med Res* 2015. doi:10.1177/0962280215588771.

9 Curtis LH, Hammill BG, Eisenstein EL, *et al.* Using Inverse Probability-Weighted Estimators in Comparative Effectiveness Analyses With Observational Databases: *Med Care* 2007; **45**:S103–7.

CONFIDENTIEL

15. ANNEXES

15.1. ANNEXE 1 :

15.1.1. Critères de classification de spondylarthrite ankylosante : Critères modifiés de New York[3]

1. Critère radiologique

- sacroiliite de grade III unilatérale ou de grade II bilatérale.

2. Critères cliniques

- lombalgies depuis au moins 3 mois, améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos ;

- limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal ;

- ampliation thoracique diminuée par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe ;

Ce denier critère est souvent méconnu. Pour en faciliter le recueil, le tableau ci-dessous précise les normes inférieures normales de l'ampliation thoracique[4].

Age (années)	15-24		25-34		35-44		45-54		55-64		65-74		75=	
Sexe	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Norme inférieure	4.0	3.6	4.3	3.0	3.4	2.7	2.7	2.6	1.7	1.0	2.0	1.1	2.0	1.1

Méthode d'analyse

Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est retenu si un des critères radiologiques et au moins un des trois critères cliniques sont remplis

[3] van der Linden S, Walkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis :a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361-8

[4] Jenkinsson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS) : The Bath AS Metrology Index (BASMI). J Rheumatol 1994;21:1694-8.

CONFIDENTIEL

15.1.2. Critères de Spondylarthropathies d'Amor

Il faut 6 points pour remplir les critères de classification

	POINTS
SIGNES CLINIQUES OU HISTOIRE CLINIQUE 1. douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2. oligoarthrite asymétrique	2
3. douleur fessière sans précision douleur fessière à bascule	1 2
4. doigt ou orteil en saucisse	2
5. talalgie ou toute autre entésopathie	2
6. iritis	2
7. urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1
8. diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
9. présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocolopathie chronique	2
SIGNES RADIOLOGIQUES 10. Sacro-iliite (stade>2)	2
TERRAIN GENETIQUE 11. présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de spondyloarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique	2
SENSIBILITE AU TRAITEMENT 12. amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroidiens ou rechute rapide (<48 heures) des douleurs à leur arrêt	2

CONFIDENTIEL

15.1.3. Critères de l'ESSG[5]

Critères majeurs :

Rachialgies inflammatoires synovite asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs

Critères mineurs :

Histoire familiale de spondylarthropathie ou d'uvéite ou d'entérocolopathie, psoriasis entérocolopathie inflammatoire enthésopathie sacro-iliite radiologique.

Spondylarthropathie si : 1 critère majeur + au moins un critère mineur. sensibilité : 87 % spécificité : 96 %

CONFIDENTIEL

[5] Dougados M van der Linden S Juhlin R Huitfeldt B Amor B Calin A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34: 1218–27

16. ANNEXE 2 : LETTRE D'INFORMATION ADRESSEE AUX PATIENTS

Paris, le 4/ 7/2016

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous participez ou vous avez participé pendant un certain temps à la cohorte DESIR qui consiste à évaluer le devenir à long terme des patients souffrant de douleurs inflammatoires du dos ayant fait évoquer le diagnostic de spondyloarthrite. Nous vous en remercions. Dans le cadre de cette étude, nous avons recueilli et nous continuons à recueillir régulièrement des informations sur votre maladie et les traitements associés, mais aussi sur le retentissement de la maladie sur votre travail, ainsi que sur d'autres éventuelles maladies concomitantes que nous appelons par le terme médical de comorbidités.

Afin de compléter les informations que nous avons recueilli et que nous recueillons à chaque consultation et dans le but d'améliorer la qualité de vos soins sachez qu'il est possible actuellement pour les équipes de recherche habilitées de consulter les données de la sécurité sociale (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie), issues des données de remboursement.

Nous envisageons de consulter ces données afin de mieux pouvoir évaluer l'impact de votre maladie sur la consommation de soins (consultations de médecin généraliste, de médecins spécialistes, hospitalisations, prescriptions de médicaments entre autres) et sur la présence d'autres maladies concomitantes.

Cette initiative ne va pas modifier votre prise en charge par votre rhumatologue, qui continuera à vous prescrire librement ce qu'il estime nécessaire pour vous. Vous ne retirerez pas de bénéfice personnel de cette initiative mais elle permettra de faire progresser les

CONFIDENTIEL

recherches et de mieux comprendre les parcours de soins, les besoins et le retentissement de la maladie des patients atteints de spondyloarthrite.

Ces données informatisées seront utilisées de façon strictement confidentielle par l'équipe DESIR et uniquement de façon anonyme, en utilisant un numéro et non pas vos noms et prénoms.

Vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès de l'équipe DESIR conformément à la loi 78-17 du 06 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux Fichiers et aux Libertés, modifiée par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994, relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

Si vous souhaitez avoir plus d'informations sur cette initiative, n'hésitez pas à en parler à votre rhumatologue ou à l'équipe soignante qui vous prend en charge dans le cadre de la cohorte DESIR. Sauf en cas de réponse négative de votre part, nous débuterons cette initiative dans les prochains mois.

Bien cordialement,

L'équipe DESIR

CONFIDENTIEL