



HAL
open science

Risque d'ulcère du pied diabétique et utilisation des inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 : une étude cas-témoins nichée dans l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

Justine Perez

► To cite this version:

Justine Perez. Risque d'ulcère du pied diabétique et utilisation des inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 : une étude cas-témoins nichée dans l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB). Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03245999

HAL Id: dumas-03245999

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03245999v1>

Submitted on 2 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**RISQUE D'ULCÈRE DU PIED DIABÉTIQUE ET UTILISATION DES
INHIBITEURS DE LA CYCLOOXYGÉNASE 2 : UNE ÉTUDE CAS TÉMOINS
NICHÉE DANS L'ÉCHANTILLON GÉNÉRALISTE DES BÉNÉFICIAIRES (EGB)**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Justine PEREZ

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 26/05/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr Le Professeur Benoît ALLENET

Membres :

Mr Le Docteur Charles KHOURI (directeur de thèse)

Mme Le Professeur Sophie BLAISE

Mme Le Docteur Prudence GIBERT

Mr Le Docteur Julien BEZIN

Mr Le Docteur David BALAYSSAC

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maitre de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

A Monsieur le Professeur Benoît ALLENET

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie vivement pour votre confiance lors de mon stage de SSR cardiologie. Je vous remercie également de m'avoir transmis avec bienveillance votre vision de la pharmacie clinique. Veuillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Charles KHOURI

Pour m'avoir fait confiance tout au long de ce projet. Ce travail aura été un réel challenge et une petite victoire ! Merci pour ta disponibilité, tes conseils, ta patience à toute épreuve. C'était un réel plaisir de travailler avec toi sur ce projet, que nous aurons la chance de prolonger dans les mois à venir.

A Madame le Docteur Prudence GIBERT

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury. Je te remercie pour les semestres à la PUI où j'ai beaucoup appris à tes côtés, mais aussi pour tes conseils rassurants et bienveillants dans mes périodes d'incertitude.

A Monsieur le Docteur Julien BEZIN

Pour ton aide précieuse durant ces derniers mois, le projet n'aurait pas pu aboutir sans tes conseils avisés. Merci pour ton expertise en pharmaco-épidémiologie et ta patience lors de mes escapades bordelaises.

A Madame le Professeur Sophie BLAISE

De m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail que nous avons réalisé en collaboration.

A Monsieur le Docteur BALAYSSAC

De m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Je vous remercie également pour vos conseils durant les études de pharmacie, de m'avoir permis de réaliser mon projet de master 1 à l'étranger, ainsi que pour votre soutien durant la préparation du concours de l'internat.

A ma famille,

A mes ami(e)s,

Pour votre immense soutien et votre présence au quotidien.

Sommaire

Remerciements	4
Sommaire.....	5
Tables des présentations et des annexes	7
Abréviations.....	9
Glossaire	11
Partie I : INTRODUCTION.....	12
Chapitre 1 : Généralités sur l’ulcère du pied diabétique	13
1. Définition d’une plaie chronique.....	13
2. Epidémiologie	13
3. Principales étiologies et facteurs de risque d’ulcère	15
Chapitre 2 : Effets pharmacologiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens	19
1. Rappel du mécanisme d’action	19
2. Effets vasculaires des AINS	21
Chapitre 3 : Les outils en pharmaco-épidémiologie : les bases de données de santé en vie réelle ; exemples des données de l’Assurance Maladie.....	24
1. Données de santé en vie réelle	24
2. Historique et contexte.....	25
3. Composantes du SNDS	27
4. Le SNIIRAM.....	27
5. L’EGB	30
6. Le PMSI	32
7. Intérêts.....	33
8. Limites.....	34
Partie II: RISK OF DIABETIC FOOT ULCER AND USE OF COX-2 INHIBITORS: A NATIONAL POPULATION-BASED NESTED CASE CONTROL STUDY.....	38
Introduction	39
Material and methods	39

1. Study design	39
2. Setting.....	40
3. Variables.....	41
4. Data sources	45
5. Statistical analysis	45
Results	46
1. Selection of population.....	46
2. Patient characteristics	46
3. Analysis.....	48
Discussion.....	53
Conclusion	56
Partie III : DISCUSSION ET PERSPECTIVES	57
1. Principaux résultats de l'étude et effet vasculaire des inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 2	58
2. Forces et limites de l'étude.....	59
3. Place des données de santé dans la pharmaco-surveillance	61
Bibliographie.....	65
ANNEXES	74

Tables des présentations et des annexes

Liste des tableaux

Tableau 1. Taux d'incidence standardisés des complications liées au diabète selon le sexe, en France, en 2016. (Source : Santé publique France).....	14
Table 2. List of variables used for case selection or identification of matching confounders .	44
Table 3. Patient characteristics of cases and matched controls	48
Table 4. Coxib exposure and prescribed drugs among cases and controls.....	49
Table 5. Coxib exposure in the 5-year period before the index date, expressed in cumulative dose (total dose delivered during the 5-year period converted and expressed in cumulative days of exposure of Coxib by dividing it by the defined daily dose).....	49
Table 6. Coxib exposure in the 5 years period before the index date expressed in exposure status and classified on duration of treatment.	50
Table 7. Risk of diabetic foot ulcer with cumulative use of coxib.....	51

Liste des figures

Figure 1. Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 personnes diabétiques traitées) des ulcères du pied diabétique en 2016 (Source : Santé Publique France)	15
Figure 2. Synthèse mécanistique des signaux de pharmacovigilance d'ulcération cutanée retrouvés dans l'analyse de disproportionnalité, à partir de Vigibase (données en cours de publication). Nouveaux signaux de pharmacovigilance en vert.....	18
Figure 3. Métabolisme de l'acide arachidonique (Source : Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics)	20

Figure 4. Classification des AINS en fonction de leur similarité chimique (A), de la sélectivité pour les isoformes de la COX (B) et de leur demi-vie (C). (Source : Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics)	21
Figure 5. Voie de signalisation des prostanoides dans la circulation systémique. Extrait de Pluchart et al. TIPS 2017.....	22
Figure 6. Fonctionnement général du SNIIRAM (Source : Assurance Maladie)	28
Figure 7. Classification of drug exposure according to the duration of period treatment	43
Figure 8. Study flow diagram	47
Figure 9. Effects of COX-2 inhibition (Source: Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. Patrono et al.).....	54
Figure 10. Illustration du biais de temps non mesurable (Suissa 2008, Am J Epidemiol).....	61

Liste des annexes

Annexe 1. Liste des organismes ayant accès au SNIIRAM (Source : ameli.fr).....	75
Annexe 2. Liste des codes LPP de remboursements des pansements	76
Annexe 3. Liste des codes LPP de remboursements de matériels anti-escarres.....	77
Annexe 4. Liste des codes LPP de remboursements de matériels de contention	78
Annexe 5. Liste des codes d'actes d'interventions orthopédiques en MCO, susceptibles d'entraîner une utilisation post-chirurgicale de pansements	78
Annexe 6. Tables et variables utilisées.....	81

Abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALD : Affection de Longue Durée

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CEREES : Création d'un Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé

CépiDC : Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès

CIP : Code Identifiant de Présentation

CMU-c : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COX : Cyclo-Oxygénases

DDD: Defined Daily Dose

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GRPD: General Practice Research Database

HAD : Hospitalisation A domicile

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases

INDS : Institut National des Données de Santé

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LMDE : La Mutuelle Des Etudiants

LPP : Liste des Produits et Prestations

MCO : Médecine, Chirurgie et Obstétrique

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire national d'identification des personnes physiques

NSAID : Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

OR : odds ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RGPD : Règlement Européen Général sur la Protection des Données

RSA : Résumé de Sortie Anonyme

RSI : Régime Social des Indépendants

SLM : Sections Locales Mutualistes

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

Glossaire

Biobanque : terme désignant des collections d'échantillons de substances corporelles humaines (sang, cellules, ADN, tissus tumoraux, etc.) prélevés sur des patients avec leur consentement à des fins de soins ou de recherche.

Etude de disproportionnalité : étude ayant pour objectif de détecter une proportion anormale d'effets indésirables avec un médicament (appelé signal de disproportionnalité). Dans ce contexte, le signal est défini par une notification d'effets indésirables supérieure à celle attendue pour un médicament donné.

Etude cas-témoins « nichée » : étude cas témoins réalisée au sein d'une cohorte. Les cas et les témoins sont appariés sur le temps. La fréquence d'exposition au médicament est recueillie de façon rétrospective à l'évènement.

Facteur de confusion : facteur lié à la fois à l'exposition et à l'évènement pouvant entraîner un défaut d'interprétation de l'association entre l'exposition et l'évènement.

Partie I : INTRODUCTION

Chapitre 1 : Généralités sur l'ulcère du pied diabétique

1. Définition d'une plaie chronique

Une plaie correspond à une altération du revêtement cutané voire une rupture de celui-ci, généralement associée à une perte de substance (1,2). Le caractère aigu ou chronique d'une plaie est défini selon le potentiel de guérison de celle-ci. Ainsi une plaie est définie comme « chronique après 4 à 6 semaines d'évolution » (3), malgré la présence d'un traitement local. Les causes de plaies chroniques incluent notamment les ulcères vasculaires, les ulcères de pression ou escarres, les plaies diabétiques et moignons d'amputation.

Pour notre étude, nous nous sommes intéressés à l'ulcère du pied diabétique, ou « mal perforant plantaire », qui est un problème majeur de santé publique. Ces ulcères constituent en effet la principale cause de gangrène et d'amputation chez le patient diabétique.

2. Epidémiologie

La Fédération Internationale du Diabète estime que 9,1 à 26,1 millions de personnes développent chaque année un ulcère du pied diabétique et qu'une jambe est perdue toutes les 30 secondes dans le Monde (4,5). En France, en 2016, on estime que 26 700 patients diabétiques ont été hospitalisés pour une plaie du pied sur les 3,3 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète (6). De plus, on estime que 9000 patients diabétiques sont amputés chaque année en France (7). Ces ulcères ont un impact négatif très important sur la qualité de vie des patients et engendrent des coûts de santé considérables (7). Selon les données de Santé Publique France, les hommes sont plus touchés que les femmes par le diabète, il en va de même pour les complications (Tableau 1). L'âge moyen des personnes hospitalisées pour un ulcère du pied diabétique en France en 2016 est de 72.6 ans et de 71.3 ans pour les amputations d'un membre inférieur (8).

Tableau 1. Taux d'incidence standardisés des complications liées au diabète selon le sexe, en France, en 2016. (Source : Santé publique France)

	Hommes (/100 000)	Femmes (/100 000)	Indice comparatif d'incidence
Infarctus du myocarde transmural	322	150	2.1
Accident vasculaire cérébral	558	404	1.4
Mise sous dialyse ou greffe rénale	139	93	1.5
Amputation d'un membre inférieur	321	118	2.7
Plaie du pied	853	518	1.6

** Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans / Champ : France entière hors Mayotte, personnes âgées de plus de 45 ans / Source : SNDS-PMSI/DCIR ; exploitation Santé Publique France.*

De même, le taux d'hospitalisation pour complications du diabète est variable géographiquement ; il est observé un plus fort taux d'hospitalisation dans les pays d'Outre-Mer (Figure 1). Concernant les ulcères des membres inférieurs, ces derniers sont plus fréquents en Martinique mais aussi en métropole, dans les Hauts-de-France (8). Cette hétérogénéité géographique est probablement induite, en partie, par des disparités socio-économiques qui sont des facteurs de risques démontrés d'hospitalisation pour l'ulcère du pied diabétique (9,10).

Figure 3b
Plaie du pied

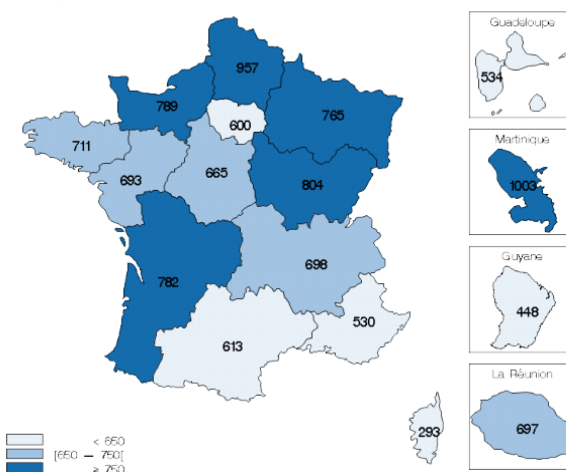


Figure 1. Disparités régionales des taux d'incidence standardisés (/100 000 personnes diabétiques traitées) des ulcères du pied diabétique en 2016 (Source : Santé Publique France)

3. Principales étiologies et facteurs de risque d'ulcère

L'ulcère du pied diabétique est une complication redoutable du diabète. Ces plaies sont généralement découvertes de manière fortuite, souvent ignorées par le malade. Plusieurs facteurs déclenchants existent dont voici les principaux.

3.1. Neuropathie périphérique

La présence d'une neuropathie périphérique constitue le principal facteur de risque d'ulcération (11). Trois catégories de neuropathies périphériques se distinguent : sensitives, motrices, et végétatives. Les conséquences de la neuropathie périphérique de type sensitive se manifestent notamment par une altération des perceptions sensitives et donc des perceptions de la douleur, mais aussi des vibrations responsables d'une aggravation de l'ulcération. La

perte de la sensibilité thermique ainsi que l'abolition de réflexes ostéo-tendineux, peuvent également être des symptômes.

La neuropathie peut être motrice et entraîner une déformation de l'architecture du pied, créant ainsi de nouveaux points de pression favorisant des zones de frottement et de cisaillement. Par ce mécanisme l'innervation diminue et entraîne une fonte musculaire accrue (11,12).

3.2. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'artériopathie des membres inférieurs, second facteur de risque majeur, concernerait près de 50% de la population diabétique souffrant d'ulcère du pied diabétique (13). Elle se manifeste par une obstruction des vaisseaux artériels entraînant une diminution de leur calibre. Au fil du temps, les plaques d'athérome s'endurcissent causant une diminution de l'élasticité des artères. Ce phénomène est à l'origine d'une mauvaise circulation sanguine, entraînant un défaut d'apport d'oxygène aux tissus nécessaire à la cicatrisation. Ainsi des plaies même minimales peuvent finir par s'aggraver et devenir difficiles à traiter (9).

3.3. Déformations du pied

Les déformations du pied aggraveraient l'ulcère du pied diabétique par augmentation de la friction et des points de pression. Les déformations seraient sous-jacentes d'une part à la neuropathie mais aussi à d'autres facteurs externes tels que les chaussures inadaptées, des ongles mal coupés et blessants ou encore la marche à pieds nus (14).

3.4. Autres facteurs de risque

Parmi les autres facteurs retrouvés, l'infection demeure une complication majeure de l'ulcère du pied diabétique participant ainsi à la rechute et à l'entretien de l'ulcère (15).

Il a été également démontré que l'ancienneté du diabète, le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c, les antécédents d'ulcères du pied diabétique ou l'amputation sont des facteurs de risque de développement de nouveaux ulcères (16). D'autre part, le développement d'une neuropathie périphérique serait en lien avec les facteurs de risque suivants, qui sont en grande partie, vasculaires : l'hypertension, la dyslipidémie, l'obésité, le statut tabagique (17).

3.5. Principaux facteurs de risque médicamenteux

Au-delà des facteurs de risque précédents, plusieurs médicaments et classes thérapeutiques ont été associés à la formation ou à l'aggravation d'ulcères cutanés (18–23). La quantification de l'influence de ces traitements sur le risque d'ulcère n'a cependant jamais été étudiée. Une revue systématique de la littérature ainsi qu'une analyse des signaux de la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase®, a été réalisée au sein du Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU Grenoble-Alpes. Cette analyse de disproportionnalité a permis d'identifier des classes médicamenteuses potentiellement à risque d'induire ou d'aggraver des ulcères cutanés. Neuf classes thérapeutiques présentant un fort signal de pharmacovigilance ont été identifiées, dont plusieurs n'avaient jamais été décrites (24). Dans cette étude, un fort signal de disproportionnalité a été mis en évidence avec les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (Coxibs dans la Figure 2).

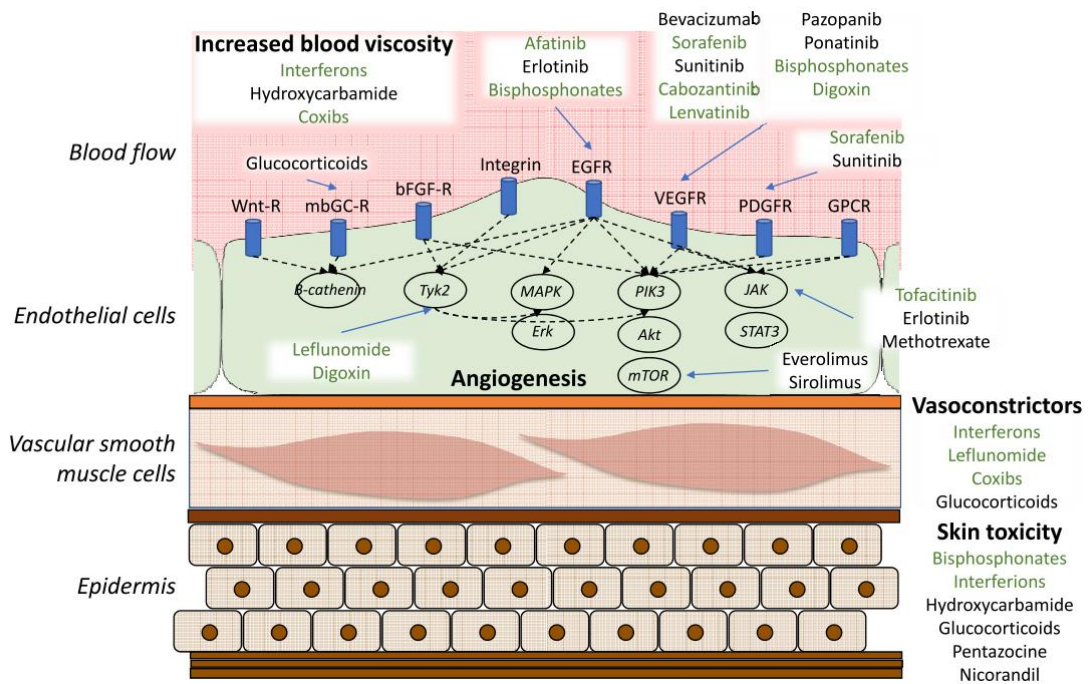


Figure 2. Synthèse mécanistique des signaux de pharmacovigilance d'ulcération cutanée retrouvés dans l'analyse de disproportionnalité, à partir de Vigibase (données en cours de publication). Nouveaux signaux de pharmacovigilance en vert.

Chapitre 2 : Effets pharmacologiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens

1. Rappel du mécanisme d'action

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou « AINS » sont des médicaments à propriété antalgique et anti-inflammatoire. Ils réduisent l'inflammation et la douleur en inhibant des enzymes ; les cyclo-oxygénases ou « COX ». Ces COX sont impliquées dans la métabolisation de l'acide arachidonique en différents prostanoïdes : le thromboxane, la prostacycline et les prostaglandines (Figure 3). Les cyclo-oxygénases sont de deux types : COX-1 ; exprimées constitutivement dans la plupart des organes, et COX-2 ; régulée par les médiateurs de l'inflammation (cytokines, facteurs de croissance...) et principale source de prostanoïdes dans les états inflammatoires et les cancers. Ces prostanoïdes vont agir sur de nombreux récepteurs membranaires impliqués notamment dans la vasomodulation, dans la réponse à l'inflammation, l'asthme, la sécrétion de mucus gastro-intestinal et l'agrégation plaquettaire (25).

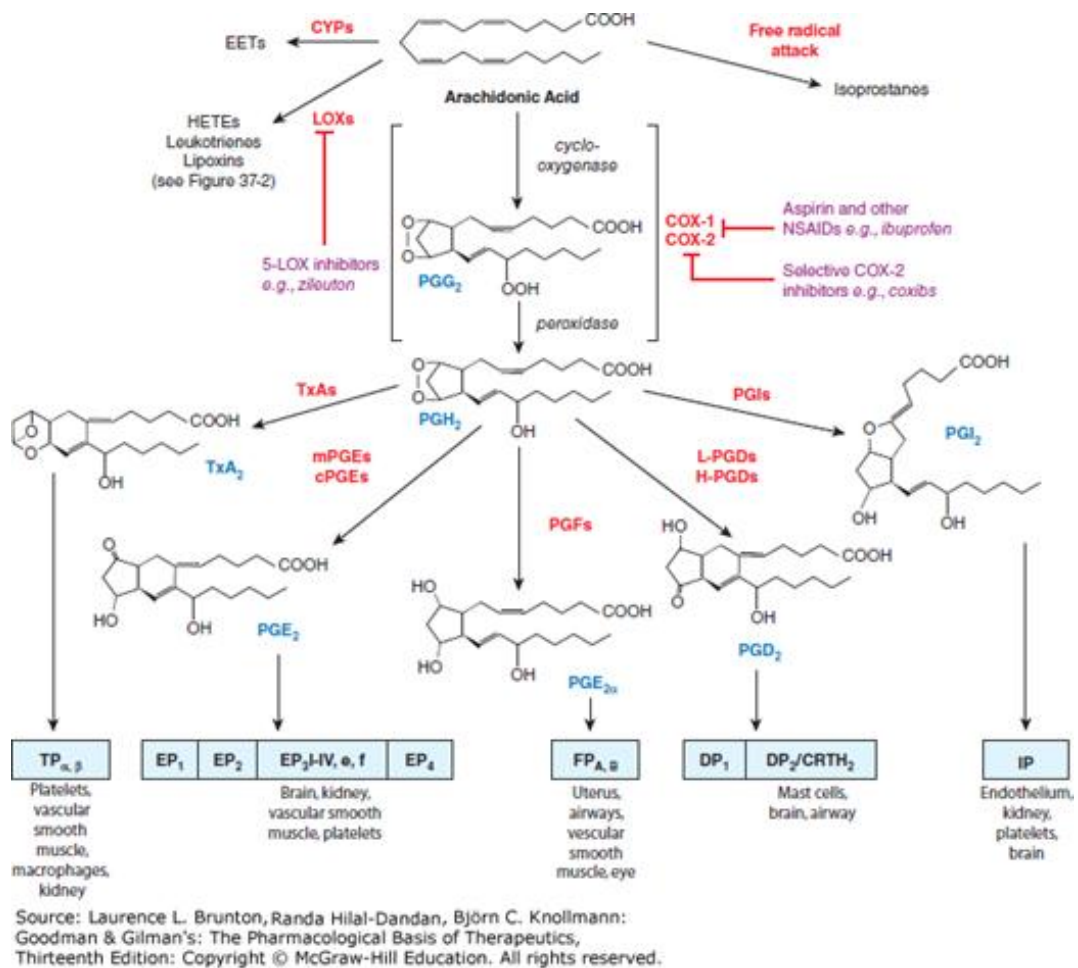


Figure 3. Métabolisme de l'acide arachidonique (Source : Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics)

En fonction de la sélectivité des AINS sur les isoformes 1 ou 2 de la cyclo-oxygénase, deux sous classes d'AINS sont définies : les AINS non sélectifs qui inhibent à la fois COX-1 et COX-2 et les AINS COX2-sélectifs (Figure 4). De cette sélectivité dépend le profil d'effet indésirable de ces molécules. En effet, l'inhibition de la COX-1 est principalement impliquée dans les effets indésirables gastro-intestinaux par exemple.

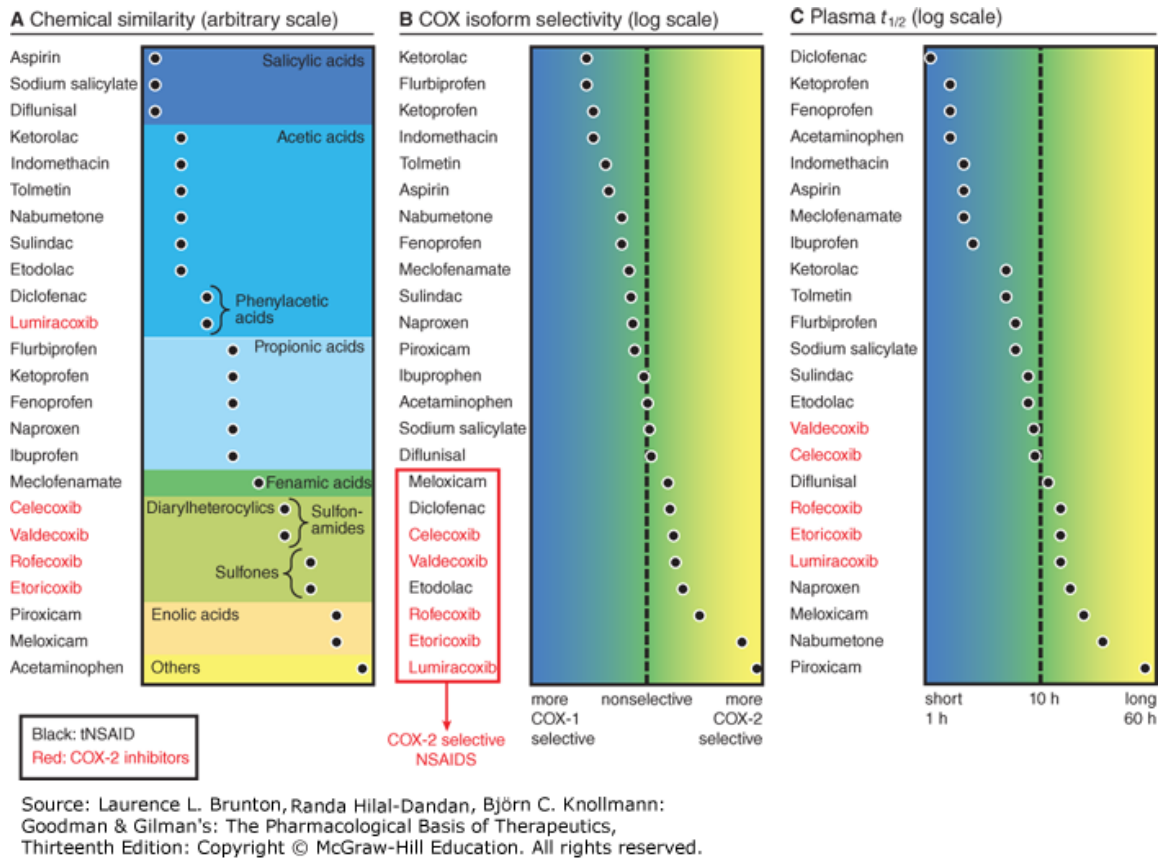


Figure 4. Classification des AINS en fonction de leur similarité chimique (A), de la sélectivité pour les isoformes de la COX (B) et de leur demi-vie (C). (Source : Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics)

2. Effets vasculaires des AINS

2.1. Prostanoides et circulation systémique

La majorité des récepteurs aux prostanoides est impliquée dans la vasodilatation, notamment via les récepteurs IP de la prostacycline (Figure 5). Au-delà de ces effets vasomodulateurs, les prostanoides sont également impliqués dans la réponse thrombotique à une agression endothéliale et dans l'athérogenèse.

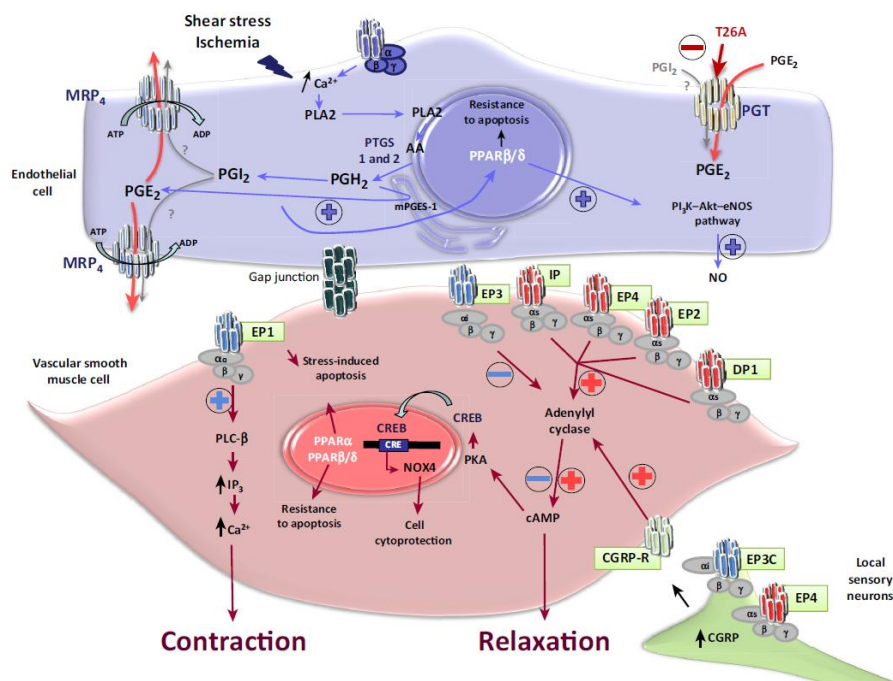


Figure 5. Voie de signalisation des prostanoides dans la circulation systémique. Extrait de Pluchart et al. TIPS 2017.

2.2. Inhibiteurs de COX-2 et risque de maladie cardiovasculaire

Peu après l'introduction des inhibiteurs de COX-2 sélectifs au début des années 2000, de nombreux cas d'effets indésirables cardiovasculaires ont été notifiés aux systèmes de pharmacovigilance. Puis, un essai clinique, visant à étudier si le rofécoxib pouvait réduire le risque de cancer chez des patients ayant eu des polypes intestinaux a apporté des résultats surprenants (26). Les résultats intermédiaires concluent à un sur-risque d'évènements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux au-delà de 18 mois de traitement continu. Le rofécoxib a ainsi été retiré du marché en septembre 2004 par le laboratoire sur ce seul essai. A l'époque, aucune autre étude spécifique sur ce risque cardiovasculaire n'avait été réalisée (27).

La plupart des Coxibs ont depuis été retirés du marché pour les mêmes raisons. Actuellement, le célécoxib reste commercialisé en France et aux Etats-Unis, puisqu'une étude de grande

ampleur a été réalisée sur les effets indésirables de cette molécule. Ainsi l'étude « PRECISION » (28) avait pour objectif d'étudier le risque d'effets indésirables cardiovasculaires du célécoxib en comparaison à des anti-inflammatoires non sélectifs ; le naproxène et l'ibuprofène, chez des patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde. Il en ressort que le célécoxib n'est pas associé à un sur-risque de maladies cardiovasculaires par rapport aux autres AINS. A noter cependant que la dose moyenne de célécoxib utilisée dans cette étude était plus faible que celle associée à un sur-risque de maladie cardiovasculaire (29).

2.3. Hypothèse de l'induction d'ulcères

Peu d'études se sont intéressées au risque d'ulcères cutanés sous anti-inflammatoires. Aucun essai clinique ni méta-analyse n'ont été conduits sur le sujet. Quelques études se sont intéressées cependant au mécanisme d'action des molécules au niveau de la paroi vasculaire. Concernant les anti-inflammatoires inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 dits « Coxibs », certains mécanismes pourraient expliquer le sur-risque d'ulcère cutané avec leur utilisation. Les inhibiteurs sélectifs des COX 2 réduisent notamment la synthèse des prostaglandines PGI2 et PGE2. La prostaglandine PGI2 présente une action vasodilatatrice et inhibe l'agrégation plaquettaire. Son inhibition contribue ainsi à la genèse des lésions athérosclérotiques par exemple. La prostaglandine PGE2, quant à elle, serait inductrice de la production d'oxyde de nitrite (puissant vasodilatateur). Elle serait également impliquée dans l'angiogenèse et la prolifération des kératinocytes *via* la voie de signalisation du VEGF, facteur clé de la cicatrisation et de l'homéostasie de la microcirculation cutanée. Les Coxibs agiraient également sur la circulation sanguine par diminution du flux sanguin et par augmentation de la viscosité sanguine (30,31).

Chapitre 3 : Les outils en pharmaco-épidémiologie : les bases de données de santé en vie réelle ; exemples des données de l'Assurance Maladie

1. Données de santé en vie réelle

1.1. Définition

- **Les données à caractère personnel** sont définies par le règlement européen sur la protection des données personnelles (RGPD) rectifié au 25 mai 2018 : « toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable ». La personne ainsi définie peut alors être identifiée soit directement, soit indirectement par un identifiant. L'identifiant peut constituer son nom ou prénom, un numéro d'identification, des données de localisation (ex : lieu d'habitation), etc. Enfin la personne peut être identifiée également par un ou plusieurs éléments spécifiques caractérisés par « son identité physique, psychologique, génétique, psychique, économique, culturelle ou sociale »,
- **Les données à caractère personnel concernant la santé** sont « les données relatives à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne ». Selon le RGPD, il peut s'agir d'informations médicales au sens large, passant des informations reçues lors de l'inscription d'un individu dans les établissements ou organismes de santé (numéro d'identification) jusqu'aux données médicales du patient (maladies, antécédents, médicaments consommés, état psychologique de la personne) mais également des informations recueillies lors d'un examen ou de tests,
- **Les données de santé en vie réelle** sont des « données qui ne sont pas issues de la recherche et qui ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (notamment dans le cas des essais cliniques randomisés contrôlés) mais qui sont générées à l'occasion des

soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc *à priori* la pratique courante » (32).

1.2. *Les sources de données de vie réelle*

Les données peuvent être issues de différentes sources : la plus classique étant le dossier informatisé du patient mais les données peuvent être également collectées lors des demandes de remboursement, des résultats de prélèvements biologiques en laboratoire, des biobanques, des e-prescriptions, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc. Tous ces éléments constituent ainsi des données massives ou *big data* qui demeurent difficiles à regrouper et à gouverner de manière efficace (33). Concernant la santé, les bases de données médico-administratives, générées par l'Assurance Maladie, présentent un potentiel croissant et constituent un outil précieux pour la pharmaco-épidémiologie, discipline permettant d'évaluer en vie réelle les conditions d'utilisation des médicaments (34).

2. Historique et contexte

2.1. *Contexte*

Les bases de données de l'Assurance Maladie ont été conçues historiquement pour réaliser un suivi de la globalité des dépenses de santé afin de suivre l'ONDAM : objectif national des dépenses d'Assurance Maladie. Cet objectif est déterminé chaque année par le Parlement dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (Ordonnance de 1996 du « Plan Juppé ») (35).

2.2. *Etapas de la construction des bases médico-administratives*

Le SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie, est créé grâce à la loi du 23 décembre 1998 (article L161-28-2) (36). Il s'agit de la base regroupant les données des assurés de l'Assurance Maladie. Les finalités du SNIIRAM sont

indiquées dans un avis de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), le 18 octobre 2001, complété par l'arrêté du 20 juin 2005 (37) :

- « améliorer la qualité des soins,
- contribuer à une meilleure gestion de l'assurance maladie,
- contribuer à une meilleure gestion des politiques de santé,
- transmettre aux prestataires de soins les informations pertinentes relatives à leur activité, leurs recettes, les prescriptions » (36).

C'est à partir de cette date-là, que le SNIIRAM devient également un outil d'études épidémiologiques en complément de sa fonction première ; outil de gestion des dépenses de santé. L'entrepôt des données est mis en place en 2003.

En 2005, est créé, l'**EGB**, « Echantillon Généraliste des Bénéficiaires » afin de suivre la consommation des soins au sein de la population française. Entre 2005 et 2013, de nombreuses données ont alimenté la base progressivement : les données des hôpitaux via le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), les données de décès (CépiDc), les données des consultations externes, les données des médicaments hors GHS, les données liées au géocodage des professionnels de santé, etc...

En 2013, le rapport Pierre-Louis BRAS (38) vise à ouvrir plus largement l'accès aux données de santé. Les propositions de ce rapport sont de rendre publiques les données de santé, telles que des données relatives à la consommation de médicaments ou encore l'épidémiologie de maladies à affection de longue durée, sans toutefois corrompre la vie privée de chaque citoyen. Suite au rapport BRAS, la commission « Open Data » voit le jour en 2014, permettant de mettre à disposition les données ne comportant aucun risque de ré-identification des assurés (39).

La loi de modernisation du système de santé du 19 janvier 2016 tend à modifier ce système en créant le **Système National des Données de Santé (SNDS)**, regroupant l'ensemble des

données de santé contenues dans les bases de données de santé publique (40). Ce système est coordonné par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) qui promeut les finalités telles que « les informations sur la santé, les politiques de santé et protection sociale, les connaissances des dépenses de santé, les informations relatives aux professionnels de santé, la surveillance, la veille et sécurité sanitaire ainsi que la recherche et les innovations dans les domaines de la santé et la prise en charge médico-sociale ».

3. Composantes du SNDS

Il permet de chainer les bases existantes suivantes :

- Les données de l'Assurance Maladie ; la base SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie),
- Les données issues des établissements de santé, publics ou privés ; issues du PMSI,
- Les données sur les causes médicales de décès ; la base du CépiDC de l'INSERM,
- Les données médico-sociales du système d'information des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH),
- Un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance Maladie complémentaire (41).

4. Le SNIIRAM

4.1. Généralités

Le SNIIRAM regroupe les données centralisées par les organismes de la base de l'assurance maladie (régime général, régimes agricoles, indépendants, autres) et les informations issues des structures hospitalières, regroupées dans le PMSI (42).

Chaque feuille de soin, factures médicales, données sur les assurés, remboursements de médicaments, alimentent les caisses primaires d'assurance maladie sous forme de bases de données locales nominatives. Ces données peuvent être soumises à des contrôles d'anonymisation afin d'alimenter la base de données nationale, purement anonyme, que constitue le SNIIRAM. Ce dernier est enrichi par les données des autres régimes, du PMSI, de données relatives au décès (Figure 6).

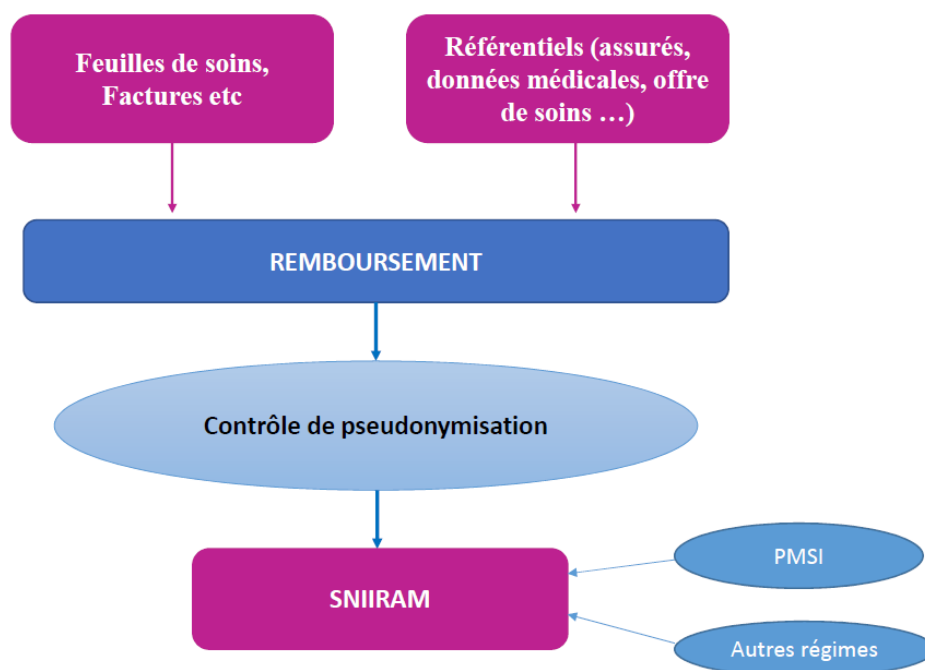


Figure 6. Fonctionnement général du SNIIRAM (Source : Assurance Maladie)

4.2. Contenu du SNIIRAM

Le SNIIRAM regroupe les données concernant (43) :

- « Les patients : âge, sexe, notion de CMU-c (couverture maladie universelle complémentaire), le lieu de résidence (commune et département), le diagnostic d'affection de longue durée (ALD), la date de décès.
- Les consommations de soins des établissements :

- Les données du PMSI pour l'ensemble des établissements sanitaires,
 - Les données relatives aux séjours facturés directement par l'Assurance Maladie, les médicaments et dispositifs facturés en « sus » des forfaits,
 - L'activité externe des hôpitaux.
- Les consommations de soins de ville ; l'ensemble des prestations remboursées en médecine de ville telles que :
- Les informations sur les prestataires de soins, le prescripteur.
 - Le codage détaillé (médicaments via le code CIP, dispositifs médicaux, prélèvements biologiques).
 - La date des soins et leur montant associé ».

4.3. *Evolution du SNDS*

Lors du rapport Villani émis le 29 mars 2018, il a été évoqué que la santé serait un domaine prioritaire pour le déploiement de l'intelligence artificielle. L'un des projets mis en avant était l'évolution du SNDS vers une plateforme de données nommée « Health Data Hub ». Cette plateforme permettra notamment de mener des actions de sécurité sanitaire, de santé publique, de développer une médecine personnalisée et accessible au grand public (44). Suite au rapport émis le 12 octobre 2018 par Agnès Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé, un appel à projet est paru pour tester la plateforme de données, mise à l'essai. Ainsi une dizaine de projets « pilotes » ont été sélectionnés début 2019 pour tester le dispositif (45).

Dans les suites, le 24 juillet 2019, a été votée la loi relative à l'organisation et à la transformation du système de santé, permettant un élargissement de l'accès aux données de santé, prévu par la loi « Ma santé 2022 ».

5. L'EGB

5.1. Généralités

L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) est décrit dans l'arrêté ministériel du 20 juin 2005, relatif à la mise en œuvre du SNIIRAM, initialement constitué « afin d'assurer le suivi de la consommation de soins et des taux de recours aux soins » (46).

Il s'agit d'un échantillon représentatif des personnes protégées par le système d'assurance maladie, qu'elles soient consommandes ou non consommandes.

5.2. Population sélectionnée

L'EGB constitue un échantillon représentatif au 1/97^{ème} des personnes enregistrées dans la base du SNIIRAM ; il regroupe ainsi les données d'environ 780 000 bénéficiaires du régime général (depuis 2007), du RSI, de la MSA (depuis 2011), et de certaines SLM (2015). Il couvre les fonctionnaires et étudiants (selon la mutuelle des étudiants « LMDE » depuis 2016). L'intégration au référentiel de l'EGB des bénéficiaires est définitive. Chaque mouvement de bénéficiaire est suivi et comprend les entrées, les sorties, les changements de régimes. Ces derniers sont sélectionnés selon le « NIR » : numéro de sécurité sociale, composé de 13 chiffres. Les individus sont représentatifs en termes de tranche d'âge et de sexe de la population totale, quelle que soit la valeur de leur clé.

5.3. Accès aux données

Les conditions d'accès sont définies selon la nature des données ; si elles peuvent être partagées sans risque éventuel d'identification des patients, elles appartiennent à « L'open data », et sont accessibles au grand public. En effet, une pétition a été votée en janvier 2013, ayant suscité un débat au sein du monde de la presse. « Libérez les données de santé »

demandé par la pétition, accusait l'Assurance Maladie de « séquestrer » les données de santé (47).

En revanche, les données de l'EGB présentent un risque de ré-identification des sujets. Dans ce cas, leur accès est davantage encadré, deux voies possibles pour y accéder : l'une par un accès permanent de l'organisme de recherche, l'autre via un accès sur projet, à des fins de recherches et évaluations présentant un caractère d'intérêt public, nécessitant ainsi une autorisation de la CNIL (Figure 7).

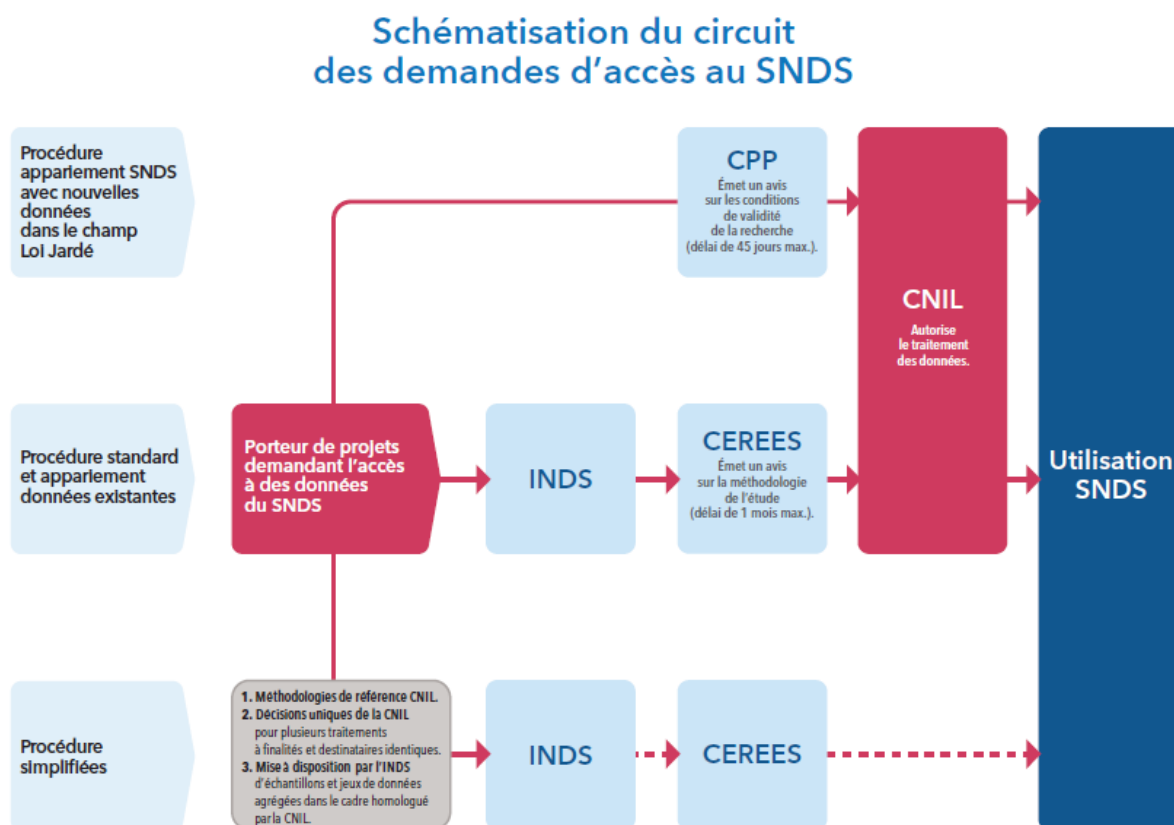


Figure 7. Conditions d'accès au SNDS (Source : SNDS.gouv.fr)

6. Le PMSI

6.1. Généralités

Les données des établissements de santé publics ou privés sont regroupées dans la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Ainsi, tout séjour d'un patient dans ce type d'établissement est soumis à une traçabilité des informations administratives et médicales dans cette base. Cette dernière est sous la responsabilité de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

6.2. Utilisation du PMSI

Dans un premier temps, les données du PMSI sont utilisées pour le financement des établissements de santé. En effet, la tarification à l'activité (T2A) est devenue obligatoire pour les établissements de santé. Son objectif premier est d'avoir un aperçu de l'activité des établissements hospitaliers afin de permettre une allocation budgétaire équitable et ainsi de diminuer les disparités inter-régionales (48). Le PMSI est un outil de planification ; en effet, il demeure une source essentielle de renseignements médico-administratifs permettant de répartir équitablement l'activité des hôpitaux, en fonction des besoins de la population territoriale. Ces données servent ainsi aux études épidémiologiques.

Enfin, il permet une meilleure gestion interne des établissements de santé notamment par la répartition des ressources en fonction de l'activité de chaque service de soin ou unité fonctionnelle (49).

6.3. Composantes du PMSI

Les données du PMSI sont regroupées selon le type de séjour de chaque patient. Quatre types de séjour existent à ce jour : les hospitalisations en Médecine, Chirurgie et Obstétrique

(MCO), les hospitalisations en Soins de Suite et Réadaptation (SSR), les séjours en Psychiatrie et ceux en Hospitalisation A Domicile (HAD).

A la sortie du patient, l'ensemble de ces données sont recueillies et centralisées sous la forme d'un résumé de sortie anonyme « RSA » qui contient :

- Les informations médicales : le diagnostic principal du séjour, diagnostic associé ou relié au séjour (codés selon la CIM-10 ; classification commune internationale), les actes diagnostiques ou thérapeutiques réalisés (actes CCAM), etc...
- Les informations administratives : le statut de l'établissement, numéro administratif, numéro de RSS, date d'entrée et de sortie, durée de séjour, les motifs, la provenance et la destination etc.
- Les informations sur le patient : sexe, date de naissance, code postal de résidence, poids, etc...

7. Intérêts

7.1. *Qualité des données*

Une des qualités de la base de données est de permettre de regrouper des données d'une grande richesse. En effet, la France dispose d'une des plus grandes bases médico-administrative au Monde devant la base anglaise GPRD (General Practice Research Database) ou les bases américaines de Medicare. Près de 8.9 milliards de feuilles de soins ont été entreposées en 2015 pour composer le SNIIRAM (42). Ces données permettent une exhaustivité de la population, elles permettent d'obtenir les consommations détaillées de soins en ville et à l'hôpital ainsi que leur chronologie précise, le chainage à d'autres bases de données permettant de réaliser des études longitudinales. Elles présentent de nombreux atouts par rapports aux informations recueillies lors d'études sur le terrain, ces dernières étant menées sur un nombre limité de personnes, sans possible suivi à long terme et avec possible

patient perdu de vue. D'autre part, les données recueillies présentent une homogénéité dans le codage (38).

7.2. Finalités de recherche

Le *big data* intéresse de nombreux acteurs de différents domaines, et en particulier le secteur médical, de par les progrès majeurs qu'il permet d'atteindre.

Les données de santé peuvent désormais permettre une évaluation des pratiques médicales, afin de prévenir et de prendre en charge des pathologies. Elles sont utiles pour conduire des études concernant l'utilisation du système de soins ou connaître l'état de santé des populations, dans un souci permanent d'amélioration. Elles peuvent également constituer un système d'aide au diagnostic, vérifier l'efficacité d'un traitement en vie réelle, améliorer la pharmacovigilance, prédire les épidémies, voire même aboutir à une personnalisation des traitements (50,51).

8. Limites

8.1. Relatives aux données

8.1.1. Types de données

Les données du SNIIRAM n'ont pas été collectées initialement dans un but épidémiologique. Ainsi les données peuvent ainsi être confrontées à des erreurs de collecte, voire de données manquantes, qui doivent être vérifiées notamment lors de la définition de la population cible, de l'exposition, de l'évènement. Concernant l'EGB, sa taille peut être limitée quand les études portent sur des évènements rares ou des médicaments dont l'utilisation est peu fréquente. D'autre part, certaines données essentielles dans les études d'évaluation du médicament sont non disponibles dans les bases de l'assurance maladie :

- une des limites importantes des bases de données est qu'elles regroupent uniquement les médicaments remboursés. Tous les médicaments « conseils » dits « OTC ; over the counter » ne peuvent être identifiés et mesurés (17),
- l'automédication et l'adhérence du patient sont des limites importantes à prendre en compte lors des études épidémiologiques. De plus, les ordonnances non dispensées ne sont pas retrouvées dans la base de données,
- les données socio-démographiques tels que le niveau d'études, le niveau de revenus, les catégories socio-professionnelles sont absentes,
- aucune information sur le comportement n'est recensée telle que le statut tabagique du patient ou la consommation d'alcool,
- les informations cliniques, comme les résultats d'examens biologiques ou d'imagerie médicale, ne sont pas disponibles. Seule la connaissance de la réalisation de l'examen est recensée (52).

8.1.2. Complexité de la base de données

Les données disponibles actuellement ont été collectées initialement dans un but premier de gestion des dépenses de santé. Ainsi, l'architecture de ces bases est complexe et nécessite une formation appropriée afin de prendre connaissance des pratiques de saisie des informations par les professionnels de santé et des agents des caisses de remboursement. Le data management des données est ainsi fastidieux. La CNAMTS met ainsi à disposition des documents supports d'aide à la gestion de données : dictionnaire, forum, centre de supports, journées de formation, etc (42).

8.1.3. Stockage des données

Les volumes de données peuvent constituer un défi technique en termes de stockage et de sécurisation des données. Des plateformes ont été créées entre plusieurs structures de recherche en France, afin d'augmenter la puissance du stockage.

8.2. *Relatives à l'accès aux bases de données*

L'accès aux bases de données de l'Assurance Maladie est ouvert à certains organismes de manière permanente tels que les agences sanitaires et organismes publics de recherche à but non lucratif. Les organismes agréés sont définis par l'article R. 1461-12 du décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 (53). Leur accès est encadré par la CNIL et les conditions d'accès sont de plus en plus sécurisées et tracées, ce qui peut rendre difficile leur utilisation par les équipes de recherche. En effet, les utilisateurs doivent suivre une formation spécifique pour être habilités à utiliser ces données. Les requêtes de chaque utilisateur sont traçables. Enfin, les données à caractère « sensibles », permettant une ré-identification indirecte des bénéficiaires, sont accessibles uniquement à un nombre limité d'utilisateurs, en fonction de leur profil d'utilisateur autorisé par la CNIL.

8.3. *Relatives aux biais*

Les études observationnelles tirent leur résultat par la description de la réalité et des pratiques en « vie réelle ». De ce fait, les résultats des études épidémiologiques sont limités par la présence de biais. Le biais de sélection est le plus à craindre dans les études épidémiologiques, notamment via des biais d'hospitalisation, de diagnostic, etc... Il est conditionné par la sélection de la population d'intérêt, première étape des études épidémiologiques. En deuxième position, le biais d'interprétation ou biais de confusion est propre aux études observationnelles et survient lorsqu'un tiers facteur est à la fois associé à

l'exposition et à l'évènement. Ainsi leur recherche est indispensable dans les études, de manière statistique ou selon le bon sens médical (38).

**Partie II: RISK OF DIABETIC FOOT ULCER AND USE
OF COX-2 INHIBITORS: A NATIONAL POPULATION-
BASED NESTED CASE CONTROL STUDY**

Introduction

Skin ulcer is defined as a breakdown in the skin that may involve the subcutaneous tissue or even muscle or bone. Skin ulcer could be classified in 3 main groups: pressure ulcers, vascular ulcers and neuropathic or diabetic ulcers. In the United States, it is estimated that at least 4.5 million people have chronic wound. They negatively affect the individual's quality of life (pain and social discomfort) and represent a substantial economic burden to healthcare systems (54,55). Diabetic foot ulcers affect approximately 25% of the diabetic population and represent about 11% of all skin ulcers in France in 2012. Major risk factors identified are gender, age, diabetes severity, hypertension, peripheral vascular disease, high blood pressure, neuropathy malnutrition and smoking. Beyond such risk factors, some drugs are known to induce ulcer onset or worsening such as glucocorticoids, bevacizumab or mTOR inhibitors (23). In a previous study on the WHO pharmacovigilance database we identified several new drugs that may be implicated in ulcer formation, notably COX-2 inhibitors. Cardiovascular adverse effects of COX-2 inhibitors are well described in the literature (28). Nevertheless, few studies explored the cutaneous adverse effects of COX-2 inhibitors and their impact on the risk of skin ulcer is unknown.

Therefore, the aim of this study is to identify and quantify the risk of diabetic foot ulcer associated with COX-2 inhibitors use through a case-control study nested in a representative sample of the French nationwide claims database, the Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB).

Material and methods

1. Study design

The study design is a nested case-control analysis using data from the Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) database.

2. Setting

2.1. Inclusion criteria

We restricted our population to all beneficiaries of the general health insurance, adult patients (> 18 years old), suffering from diabetes to reduce the confounding by indication (56). The subjects were selected between 2006 and 2012 and were identified by at least one code of diabetes (disease codes or complications, or long term disease, or reimbursement of diabetes drugs) (57).

All patients included in the source cohort between 2006 and 2012 were followed from the date of inclusion until the end of the study; December 31, 2016 or date of death (Figure 8).

To identify cases, we used an algorithm established in a previous study in the SNIIRAM database: the «PRADO study» (58). Cases were defined as patients who had consumed at least two boxes of wound dressing during one month between 2012 and 2016. The index date was the date of first period of reimbursement of wound dressing for diabetic foot ulcer.

Up to four potential controls were selected for each case among diabetic subjects free from diabetic foot ulcer (no reimbursement of wound dressing during the study period and no hospitalization for diabetic foot ulcer).

2.2. Exclusion criteria

Patients who had the following criteria were excluded:

- Patients diagnosed for diabetes after 2012,
- Patients who died before January 1, 2012,
- Patients with at least one consumption of anti-bedsore mattress, cushions or overlays during this period,
- Patients with at least one consumption for compression bandage,

- Patients hospitalized for orthopedic surgery in the 30 days' time period before dressing delivery

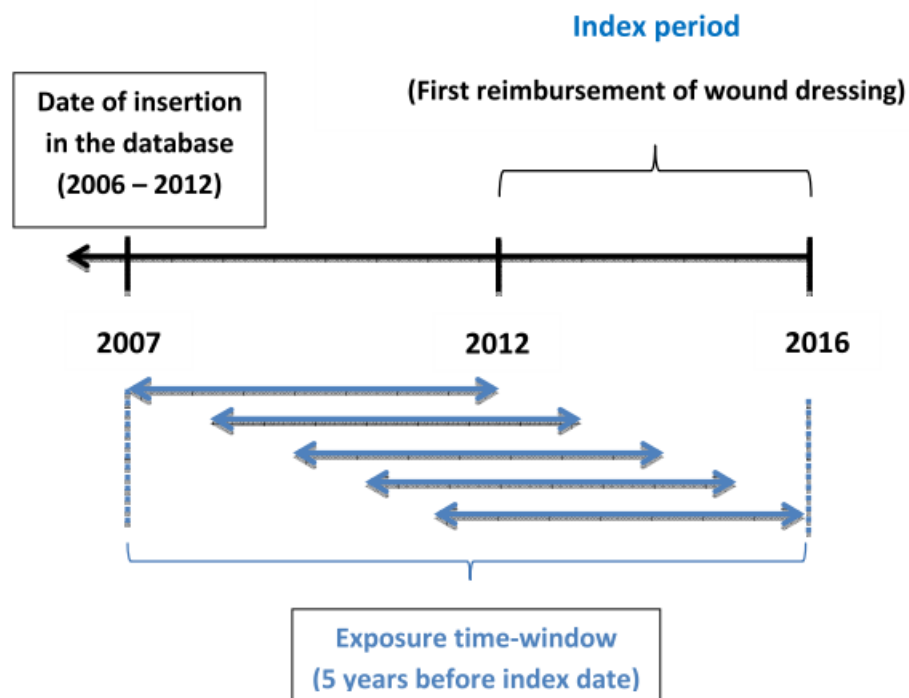


Figure 8. Study design

3. Variables

3.1. Population

To select our population, we used a validated algorithm used for diabetes identification in French databases (57). Three situations were used to identify diabetic patients (Tableau 2):

- Three consecutive dispensing of antidiabetic drugs in a year or two consecutive dispensing of antidiabetic drugs in case of large packaging (59),
- A long term health condition in a year with at least one specific ICD-10 code of diabetes (60),

- A hospitalization with a main diagnostic, an associated diagnostic or a related diagnostic of diabetes (61).

We further categorized patients on diabetes duration: new diagnostic (after 2006 and before 2012) versus old diagnostic (before 2007).

3.2. *Matching*

Controls were matched to cases on age, gender, peripheral vascular disease, high blood pressure and diabetes duration (55,62–64).

3.3. *Adjustment*

The model was adjusted on dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease as proxy of smoking status, heart failure and corticoid use in the year before the index date.

3.4. *Drug exposure*

Drug exposure was defined by two ways:

- cumulative exposure: cumulative exposure was defined as the total dose delivered during the 5-year time period converted and expressed in cumulative days of exposure of Coxib by dividing it by the defined daily dose of celecoxib (DDD = 200 mg) or etoricoxib (DDD = 60 mg). The DDD was extracted from the WHO website (65).
- incidence or prevalence of drug use (Figure 7):
 - o The patients were defined as « recent users » when the Coverage End Date is identified in the period of 8 months before the index date. The patients were defined as « remote users » when the Coverage End Date ended more than 8 months before the index date.

- The patients were considered as « current users » at the index date if the Coverage End Date is superior to the index date and the duration of the coxib prescription overlapped the index date.

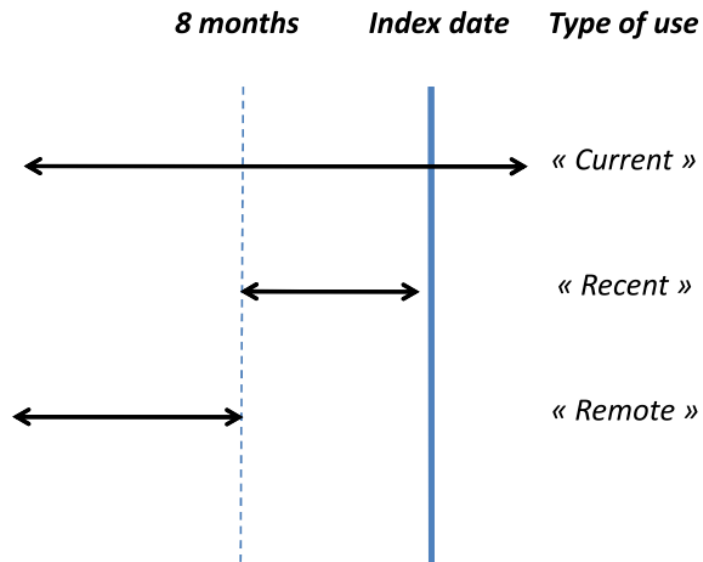


Figure 7. Classification of drug exposure according to the duration of period treatment

Table 2. List of variables used for case selection or identification of matching confounders

Covariates	Codes
Case selection	
First reimbursement for wound dressing	Medical devices data: LPP codes (<i>see Annexe 2</i>)
Exclusion criteria	
Use of anti-bedsore mattress, cushion	Medical devices data: LPP codes (<i>see Annexe 3</i>)
Use of compression bandage	Medical devices data: LPP codes (<i>see Annexe 4</i>)
Hospitalization for orthopaedic surgery	Act codes: CCAM codes (<i>see Annexe 5</i>)
Matching confounders	
Age	Ben_nai_ann
Gender	Ben_sex_cod
High blood pressure	Drug reimbursement data: ATC codes C02AC, C02CA, C02AB, C02DC, C03, C07, C08, C09
Peripheral vascular disease	ICD-10 diagnosis codes : I70, I71, I72, I73, I74
Drugs of interest	Drug reimbursement data : ATC codes
Coxibs	Drug reimbursement data: ATC codes : M01AH01 : celecoxib M01AH05 : etoricoxib
Population of interest	
Diabetes	Hospital or long term disease data: ICD-10 diagnosis codes E10-E14 or codes for complications: G590, G632, G730, G990, H280, H360, I792, L97, M142, M146, N083 Long term disease data : ICD-10 codes E10 – E14 Drug reimbursement data: ATC codes A10 without A10BX06
Adjustment	
Dyslipidemia	ICD-10 diagnosis codes: E78 Drug reimbursement data: ATC codes C10
Chronic obstructive pulmonary disease	ICD-10 diagnosis codes: J44
Heart failure	ICD-10 diagnosis codes: I50, I110, I130, I132, I139, K761
Use of corticoid in the year	Drug reimbursement data: ATC codes : H02AA, H02AB

4. Data sources

The EGB is a 1/97th random permanent sample of SNIIRAM. Patients are representative of the French population for age, gender or medical expenses; they are selected with one randomly chosen number. The EGB have 20 years' follow up. The data structure is similar to the data structure of SNIIRAM. Both contain the same data and data are fully-anonymized, individualized for each patient. For each, the demographics data (age, gender, date of death, affiliated member of the Health insurance system), and the registration with a long-term disease are available (extracted to the ICD-10, date of beginning and end of disease). Data of PMSI, drug reimbursement, medical devices, and biological analyses (without results) are also available (50,61). Importantly, the PMSI contains hospital data (the date of entry or date of exit, the ICD-10, the code of the main medical procedures) and the data of the reimbursement of outpatient care (date of delivery, the CIP code, or the ATC code) (67).

5. Statistical analysis

Conditional logistic models were used to estimate the odds ratios (ORs) and their 95% CIs for the risk of diabetic foot ulcers associated with COX-2 inhibitors use. In a primary analysis, cumulative exposure of drug class was considered using quartile as a categorical variable (0 to 14 days, 14 to 30 days, 30 to 90 days, ≥ 90 days and non-exposed). The status of exposure was defined using a categorical variable (« recent users », « current users » and « remote users »). The risk was studied according to the type of coxib which was dispensed to patients. Moreover, ORs were adjusted on confounding factors such as smoking (Chronic obstructive Pulmonary disease as a proxy), hyperlipidemia, use of glucocorticoid, and heart failure.

Results

1. Selection of population

Of the 555 062 patients affiliated to the general health insurance scheme, 19 982 fulfilled the inclusion criteria, including 11 151 patients suffering from diabetes before 2007 (prevalent patients) and 8831 suffering from diabetes after 2007 (incident patients). 2546 (12.7%) patients had consumed at least two boxes of wound dressing during one month between 2012 and 2016 and have not consumed compression bandage, anti-bedsore mattress or have not been hospitalized for orthopedic surgery in the 30 days' time period before dressing delivery. After matching, 2230 cases and 8920 controls were included in the analysis (Figure 8).

2. Patient characteristics

Characteristics of cases and controls are summarized in Table 3. Patients were more frequently males (54.9%). Mean age at inclusion was 67 years. Peripheral vascular disease was found in 6350 patients (56.9%), hypertension in 1775 patients (15.9%), dyslipidemia in 1040 patients (9.3%), heart failure in 90 patients (0.81%) and chronic obstructive pulmonary disease in 71 patients (0.6%). Dispensing of corticoid in the year before index date was found in 7522 patients (67.3%).

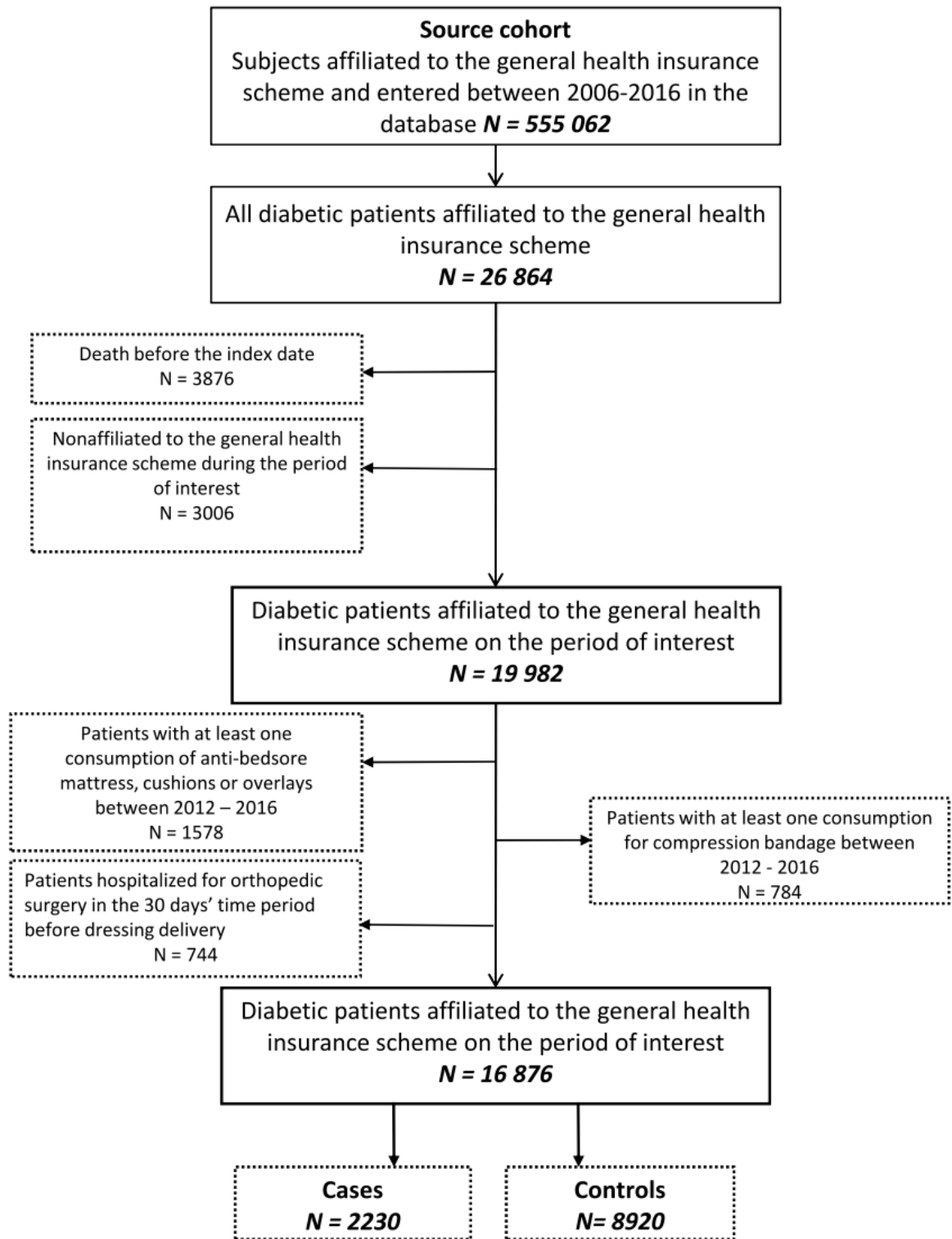


Figure 8. Study flow diagram

Table 3. Patient characteristics of cases and matched controls

	Cases N= 2230	Controls N = 8920
Gender – Male, no. (%)	1224 (54.9)	4896 (54.9)
Mean age at index date – years (+/- SD)	67 (13.7)	67 (13.7)
18-60 y (%)	619 (27.8)	2472 (27.7)
61-70 y (%)	590 (26.5)	2367 (26.5)
71-80 y (%)	543 (24.3)	2170 (24.3)
81-105 y (%)	478 (21.4)	1911 (21.4)
Long duration of diabetes, no. (%)	1376 (61.7)	5504 (61.7)
Comorbidities		
Periphery vascular disease in the 5-year period preceding index period, no. (%)	1270 (56.9)	5080 (56.9)
High blood pressure in the 5-year period preceding index period, no. (%)	355 (15.9)	1420 (15.9)
Heart failure, no. (%)	22 (0.99)	68 (0.76)
Dyslipidemia, no. (%)	205 (9.19)	835 (9.36)
Chronic obstructive pulmonary disease, no. (%)	16 (0.72)	55 (0.62)
Corticoids use in year preceding index date, no. (%)	1593 (71.4)	5929 (66.5)

3. Analysis

3.1. Use of coxib

Among cases and controls, 10 081 (90.4%) were not exposed to coxib before the index date, 1069 (9.6%) had at least one prescription of coxib in the 5-year period before the index date. Only celecoxib and etoricoxib were found in the users of coxib. Rofecoxib was withdrawn in

2004 by the National Agency for Medicines (ANSM) due to a higher risk of cardiovascular adverse effects such as myocardial infarction or stroke. Most of the prescriptions were Celecoxib prescriptions (76.8%). The exposure is described in the Table 4.

Table 4. Coxib exposure and prescribed drugs among cases and controls

	Cases (N= 2230)	Controls (N = 8920)
Coxib exposure		
Non users, no (%)	1995 (89.5)	8086 (90.7)
Users, no (%)	235 (10.5)	834 (9.3)
Prescribed drugs		
Celecoxib exposure, no (%)	173 (73.6)	636 (76.3)
Etoricoxib exposure, no (%)	62 (26.4)	198 (23.7)

Cumulative exposure for coxib is described in the Table 5. The majority of cases and controls were exposed by a period of cumulative days between 14 and 30 days.

Table 5. Coxib exposure in the 5-year period before the index date, expressed in cumulative dose (total dose delivered during the 5-year period converted and expressed in cumulative days of exposure of Coxib by dividing it by the defined daily dose)

	Cases (N = 2230)	Controls (N = 8920)
Unexposed,no. (%)	1995 (89.46)	8086 (90.65)
0-14 days, no. (%)	13 (0.58)	55 (0.62)
14 – 30 days, no. (%)	95 (4.26)	369 (4.14)
30 – 90 days, no. (%)	52 (2.33)	186 (2.09)
≥ 90 days, no. (%)	75 (3.36)	224 (2.51)

Status of exposure for coxib was described in the Table 6 according to the classification: « unexposed », « recent », « current » and « remote ».

Table 6. Coxib exposure in the 5 years period before the index date expressed in exposure status and classified on duration of treatment.

	Cases (N = 2230)	Controls (N = 8920)
Unexposed, no. (%)	1995 (89.46)	8086 (90.65)
Current, no. (%)	30 (1.35)	82 (0.92)
Recent, no. (%)	39 (1.75)	123 (1.38)
Remote, no. (%)	166 (7.44)	629 (7.05)

3.2. *Primary and complementary analysis*

3.2.1. Cumulative exposure

In this first analysis we found that the risk of diabetic foot ulcer increased with the cumulative exposure of coxibs : 1.014 (95% CI: 0.80-1.28) for cumulative use between 15 to 30 days, 1.089 (95% CI: 0.79-1.49) for cumulative use between 31 to 90 days, 1.306 (95% CI: 1.001 - 1.71) for cumulative use exceeded 90 days (Table 7).

Table 7. Risk of diabetic foot ulcer with cumulative use of coxib.

CI: confidence interval; OR: conditional logistic regression odds ratio

	Unadjusted		Adjusted^a	
	OR (95% IC)		OR (95% IC)	
Unexposed	1		1	
0 -14 days	0.958	0.52-1.76	0.944	0.51-1.73
15 – 30 days	1.045	0.83-1.32	1.014	0.80-1.28
31 – 90 days	1.133	0.83-1.55	1.089	0.79-1.49
>90 days	1.355	1.04-1.77	1.306	1.001-1.71

^aAdjusted on patient age, gender, use of corticoid, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, dyslipidemia

3.2.2. Status of exposure

We found that the risk of diabetic foot ulcer was higher in « current » user patients (OR 1.433 (95% CI: 0.94-2.18) than in « recent » or « remote » user (« recent » vs unexposed: OR 1.251 (95% CI: 0.87-1.8) and « remote » vs unexposed: OR 1.035 (95% CI: 0.87 – 1.12)). (Table 8)

Table 8. Risk of diabetic foot ulcer with use of coxib according to exposure's status.

CI: confidence interval; OR: conditional logistic regression odds ratio

	Unadjusted		Adjusted^a	
	OR (95% IC)		OR (95% IC)	
Unexposed	1		1	
Current users	1.486	0.98-2.26	1.433	0.94-2.18
Recent users	1.288	0.89-1.85	1.251	0.87-1.8
Remote users	1.07	0.89-1.28	1.035	0.87-1.12

^aAdjusted on patient age, gender, use of corticoid, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, dyslipidemia

3.2.3. Types of coxib

Risk was analyzed according to the type of coxib taken by cases and controls. A trend of a higher risk was observed with celecoxib, despite of a non-significant result (**Table 9**).

Table 9. Risk of diabetic foot ulcer with type of coxib.

CI: confidence interval; OR: conditional logistic regression odds ratio

	Unadjusted		Adjusted^a	
		OR (95% IC)		OR (95% IC)
Celecoxib vs etoricoxib	1.335	0.68 - 2.61	1.341	0.68 – 2.63
Etoricoxib vs celecoxib	0.749	0.38 – 1.47	0.746	0.38 – 1.46

^a*Adjusted on patient age, gender, use of corticoid, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, dyslipidemia*

Discussion

In patients aged of 18 years and older, diabetic foot ulcer seems to be associated with exposure to coxib in the 5 years-period prior the ulcer formation. The risk seems to be time and dose dependant. Indeed, the risk increases with the cumulative dose of COX-2 inhibitors. Current exposure or long cumulated period of exposure seems to be associated with a higher risk of diabetic foot ulcer. The results were consistent regardless the adjustment method.

Vascular effects of Cox-2 inhibitors

To our knowledge, this is the first pharmaco-epidemiological study assessing the risk of skin ulcer associated with COX-2 inhibitors use. No clinical trials or meta-analysis were conducted on this research question. Although coxib are widely used in the general population to treat pain particularly associated to injury or trauma, few studies were interested by the cutaneous adverse effects of this drug class.

Many studies highlighted the cardiovascular effects of COX-2 inhibitors and several mechanisms could explain the higher risk of skin ulcer associated with COX-2 inhibitors use. Indeed, the selective COX-2 inhibitors reduce prostacyclin synthesis PGI₂ and PGE₂. PGI₂ is a well-known vasodilator and platelet aggregation inhibitor. Furthermore, inhibition of PGI₂ could contribute to the atherosclerotic lesions genesis. Indeed, PGI₂ inhibition plays a role on the development of atherosclerotic lesions by direct effects on plaque and by a dysregulation on blood pressure (Figure 9) (68). Moreover, PGE₂ induces nitric oxide production through the PI3K–Akt–eNOS pathway and is implicated in angiogenesis and keratinocyte proliferation through the VEGF pathway which are key factors of wound healing and skin microcirculation homeostasis. Overall, coxibs will therefore decrease the cutaneous blood flow and increase blood viscosity (30,31). Our results suggested that celecoxib is more likely to cause diabetic foot ulcer than etoricoxib. Although several studies suggest that etoricoxib

display the worst cardiovascular safety profile among currently labelled coxib, which could be explained by a higher specificity for the COX-2 than celecoxib (25,28,69,70). However a clear relationship between specificity for COX-2 and cardiovascular risk has not been found in all studies and several other factors may be involved such as endothelial dysfunction, NO production, blood pressure or pharmacokinetic differences (71–74). Knowing the unique characteristics of the skin microcirculation, it is possible that the effect of coxib on skin ulcer may be uncorrelated to the cardiovascular risk.

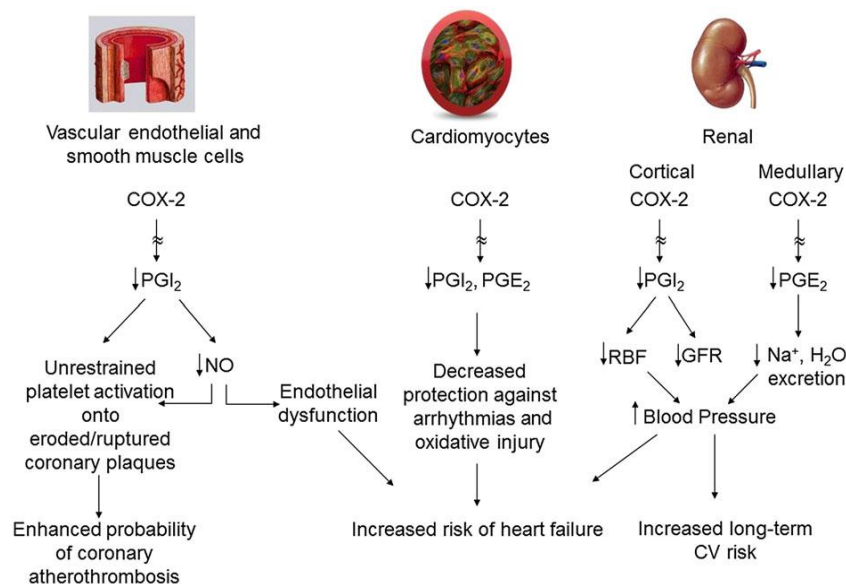


Figure 9. Effects of COX-2 inhibition (Source: Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective. Patrono et al.)

Strengths and limitations

This study has several strengths. First, the use of the EGB database allows the researchers to obtain high quality data. Indeed, all out-of-hospital reimbursed treatments or health dispenses were recorded for all patients covered by main health insurance schemes. It is a sample of 1/97th of the French national healthcare system population-based database which covers almost the entire population. The source population used in this study is affiliated to the National Health System General Scheme with a complete follow up over the

study period. Diabetic patients were selected according to a validated algorithm which uses three identifications strategy for diabetes identification (75). By this way, selection bias seems unlikely.

However, our study has some limitations linked to the use of the national database EGB. The main difficulty using reimbursement databases is to identify the population of interest. Indeed, diabetic foot ulcers were identified through codes which are not specific for most of them. In this study, all codes of wound dressing were used to increase sensibility, nevertheless other types of ulcer may have been selected. Moreover, the diabetes severity was difficult to assess due to the impossibility to graduate neuropathy in the database. We assessed the proportion of cases which were hospitalized among diabetic population in the PMSI (n = 569, 25.5%). We can hypothesize that diabetic foot ulcers are mostly treated outside hospitals and patients managed by ambulatory cares.

Regarding coxib exposure, few patients were exposed to cumulative dose inferior to 14 days. The number of exposed patients was enough to highlight a dose-dependent risk whereas we lacked power highlight a time dependent risk and a higher risk for celecoxib *versus* etoricoxib. To assess the impact of Cox-2 specificity on the risk of skin ulcer, a study including all NSAIDs is necessary to compare our results. In the same time, it should be interesting to compare the results with negative (for example, acupan) and positive controls (for example corticoid) to assess the robustness of the findings. Furthermore, the compliance of patients could not be assessed; it is difficult to assess the proper use of coxib and we supposed that patients took only one pill per day. The lack of clinical data available about comorbidities in EGB, such as smoking or body mass index prevented us from adjusting properly. Only hospitalized chronic obstructive pulmonary disease could be identified as a proxy of smoking complication that could explain the poor number of patients suffering from chronic obstructive pulmonary in our population.

Conclusion

To our knowledge, this is the first pharmaco-epidemiological study to investigate the risk of diabetic foot ulcer associated with the use of COX-2 inhibitors. This study suggests a dose-dependent risk associated with the use of coxib. Due to limitations of EGB's data, the results should to be confirmed by prospective studies. This study could have an important impact in public health given the large exposition of the population to those drugs. In 2017, Coxib represented 7.536.174 of Euros in French health expenses (76).

Partie III : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

1. Principaux résultats de l'étude et effet vasculaire des inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 2

A notre connaissance, il s'agit de la première étude de pharmaco-épidémiologie qui s'intéresse au risque d'ulcère du pied diabétique avec l'utilisation des anti-inflammatoires de la classe des inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 2.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une tendance d'un sur-risque d'ulcère du pied diabétique dans notre population (OR = 1.14, IC 95% : 0.98-1.33). Selon nos résultats complémentaires, ce risque pourrait être dose-dépendant. Des résultats non significatifs suggèrent également un effet temps dépendant. En effet, le risque augmente avec le nombre de jours couverts par la prise d'anti-inflammatoires. De même, la stratification selon le statut d'exposition a permis de montrer un sur-risque d'ulcère du pied diabétique lorsque les patients sont actuellement sous traitement par anti-inflammatoires de la classe des Coxibs. Enfin, la classification des AINS, précédemment évoquée selon leur sélectivité préférentielle pour les isoformes de la cyclooxygénase, montre une plus grande sélectivité de l'étoricoxib par rapport au célécoxib. Nos résultats évoquent cependant un risque supérieur du célécoxib par rapport à l'étoricoxib. Cela peut s'expliquer par une faible puissance d'exposition des cas sous étoricoxib ou par les autres effets des AINS sur la fonction endothéliale, la biodisponibilité en NO ou leurs paramètres pharmacocinétiques. Uniquement 62 cas sont exposés par l'étoricoxib contre 173 cas exposés par célécoxib, soit plus du double d'exposition. Il serait intéressant d'inclure d'autres AINS (méloxicam, diclofénac, ibuprofène, ainsi que les autres coxibs) pour évaluer cette hypothèse. De même des contrôles négatifs (par exemple, l'exposition à l'acupan ou au tramadol) et positifs (par exemple, l'exposition aux glucocorticoïdes) relatifs à l'exposition d'anti-inflammatoires seraient intéressants pour évaluer l'influence de biais de confusion résiduels.

Concernant la population sélectionnée dans notre étude, certains résultats descriptifs semblent surprenants au regard des chiffres de santé. En effet, dans l'ajustement de l'étude, nous avons utilisé les codes de BPCO afin d'identifier les potentiels patients fumeurs chroniques au stade de la maladie. Le pourcentage de patients diabétiques atteints de BPCO semble extrêmement faible (0.64%). Ce résultat est à confronter aux limites de la base EGB puisqu'aucun facteur comportemental ne peut être identifié. De même, nous avons utilisé uniquement les codes de la BPCO au sein du PMSI, c'est à dire des patients diabétiques atteints de BPCO et hospitalisés, ainsi que les codes d'ALD. Par ailleurs, les cas sont faiblement atteints de dyslipidémie et d'insuffisance cardiaque. Ces dernières observations pourraient refléter le bon usage des coxibs, qui sont contre indiqués en cas d'hypertension artérielle ainsi que les maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, maladies des artères périphériques ou antécédent d'accident vasculaire cérébral par exemple).

La suite de notre étude consistera en l'étude du risque avec d'autres types d'ulcères (vasculaire et de pression) suite à l'exposition par anti-inflammatoires. L'algorithme de l'étude « PRADO » sera une aide dans l'identification des populations cibles. L'étiologie de ces types d'ulcères étant différente par rapport à l'ulcère du pied diabétique, une analyse des principaux facteurs de risque et comorbidités est à prévoir.

2. Forces et limites de l'étude

L'EGB est un échantillon au 1/97ème de la base de données du SNIIRAM, base alimentée par les remboursements des frais médicaux et pharmaceutiques. Ainsi la population ciblée dans notre étude est uniquement consommatrice de médicaments remboursés. Aucune donnée relative aux médicaments « conseils » (non remboursés) n'est disponible dans l'EGB. C'est pour cela que nous avons ciblé dans un premier temps les inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 2, classe d'AINS disponible uniquement sur ordonnance médicale. Notre étude est ainsi

limitée aux 2 seules molécules de la classe des Coxibs, qui sont indiquées essentiellement dans les pathologies rhumatismales.

Concernant la sélection de notre population, nous avons transposé l'algorithme réalisé lors du travail de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie visant à estimer la prévalence des plaies chroniques en France dans la base nationale du SNIIRAM. Dans cette étude, 667 194 patients souffrant d'une plaie chronique ont été identifiés dont 11% pour une plaie du pied diabétique. L'âge moyen des patients souffrant du pied diabétique était de 73 ans et une prédominance masculine avait été observée (54%)(58). En utilisant le même algorithme dans l'EGB, nous trouvons une similarité dans les résultats, ce qui conforte la bonne conduite de notre étude et un moindre biais de sélection. Nous trouvons 12,2% de notre population souffrant d'ulcère du pied diabétique dans notre population et l'âge moyen de nos cas atteint 64 ans.

De plus, considérant uniquement les remboursements de pansements en ville, les prises en charge en établissements de santé (MCO, SSR ou HAD) n'ont pas été prises en compte, sous-estimant ainsi la durée de traitement par soins locaux. De même pour l'exposition au coxib, les consommations de médicaments lors de séjours hospitaliers ne peuvent pas être identifiées dans l'EGB, ce qui contribue à fausser l'exposition des patients et à la réduire considérablement. En effet, seuls l'étoricoxib et le célécoxib sont disponibles et remboursés en ville. Le parécoxib est réservé à l'usage hospitalier uniquement, et donc n'a pas été identifié dans notre étude. Un biais de temps non mesurable est ainsi probable (Figure 10) (77).

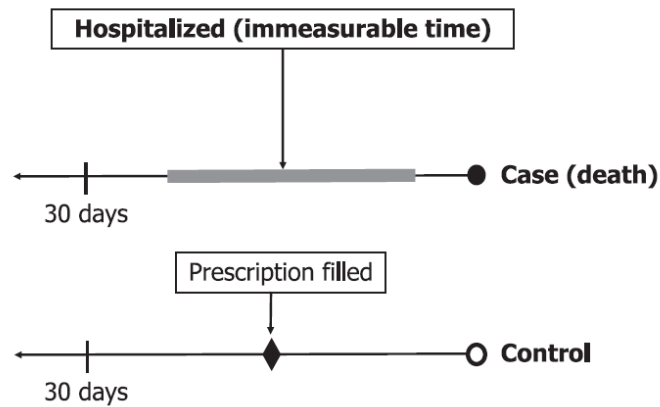


FIGURE 1. Description of typical case and control subjects with a 30-day exposure time period prior to the index date, with the time in hospital being immeasurable as outpatient prescriptions that define exposure cannot occur.

Figure 10. Illustration du biais de temps non mesurable (Suissa 2008, Am J Epidemiol)

Enfin, concernant le design de l'étude, nous avons choisi de réaliser une étude cas-témoins nichée pour notre première étude pharmaco-épidémiologique. Ce choix nous a permis d'avoir une population contrôle afin de comparer le risque dans nos populations de cas et de témoins. Cependant, pour limiter le biais de confusion non contrôlé, d'autres schémas d'études pourraient être tout aussi intéressants pour de prochaines études.

3. Place des données de santé dans la pharmaco-surveillance

La pharmaco-surveillance est l'évaluation, la prévention et la gestion des effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments au sein de l'ensemble de la population. Elle englobe deux sous-spécialités de la pharmacologie médicale : la pharmacovigilance et la pharmaco-épidémiologie. Souvent placées en concurrence, ces spécialités contribuent pourtant au même objectif (78). Les résultats de notre étude en sont un exemple. En effet, les résultats d'une analyse de disproportionnalité issues de bases de pharmacovigilance ont mis en évidence un fort signal d'ulcère cutané avec l'utilisation des Coxibs. Cependant cette approche n'a pas permis de quantifier le risque lié à cette association. La pharmaco-épidémiologie peut à la fois

quantifier ce risque mais aussi estimer l'impact de celui-ci dans la population. Cette approche n'est possible que si un groupe comparateur (ou groupe témoins) est disponible. Par ailleurs, les études de pharmacovigilance présentent des atouts concernant la détection de signaux relatifs à des évènements rares ou des expositions rares et peut conclure à des liens de causalité avec une forte probabilité lorsque les cas décrits sont bien documentés. La complémentarité avec la pharmaco-épidémiologie prend tout son sens face à une des limites inévitables des bases de données de pharmacovigilance : la sous-notification des cas d'effets indésirables (74,75).

Ainsi les bases de données de santé sont de plus en plus utilisées dans la recherche épidémiologique bien qu'elles soient conçues initialement dans un objectif autre que la recherche. En effet leur grande taille, leur faible coût et leur exhaustivité sont des atouts précieux permettant des études en vie réelle à grande échelle. Elles constituent ainsi une nouvelle source permettant la détection de signaux de pharmacovigilance. Néanmoins leur utilisation en routine implique une méthodologie rigoureuse afin de ne pas induire un phénomène inverse comme des signaux faux-positifs ou faux-négatifs (80).

Enfin, dans un contexte d'intelligence artificielle florissante, se pose la question de l'utilisation des données massives ; « *big data* », issues du web, dans la détection de signaux. Et si la pharmacovigilance de demain s'intéressait aux signaux émis lors de conversations de patients sur les réseaux sociaux ou à partir des données issues de nos objets connectés ?

THÈSE SOUTENUE PAR : Justine PEREZ

TITRE :

**RISQUE D'ULCERE DU PIED DIABETIQUE ET UTILISATION DES INHIBITEURS
DE LA CYCLOOXYGENASE 2 : UNE ETUDE CAS TEMOINS NICHEE DANS
L'ECHANTILLON GENERALISTE DES BENEFICIAIRES (EGB)**

CONCLUSION :

Les ulcères cutanés constituent un enjeu majeur de santé publique. Ils affectent considérablement la qualité de vie des personnes atteintes et engendrent des coûts considérables de prise en charge. Les principaux facteurs de risque sont bien identifiés à ce jour, cependant peu d'études se sont intéressées au risque médicamenteux dans la formation ou l'aggravation des ulcères cutanés. Une analyse de disproportionnalité a été effectuée au sein du Centre Régional de Pharmacovigilance du CHU Grenoble-Alpes. Cette étude a permis d'identifier neuf classes thérapeutiques susceptibles d'induire ou d'aggraver les ulcères cutanés. Parmi ces classes, la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (Coxib) était associée à un fort signal. Pour tester cette hypothèse, nous avons décidé de réaliser une étude pharmaco-épidémiologique afin d'évaluer l'impact des traitements par Coxib sur la survenue d'ulcères cutanés. Nous nous sommes concentrés dans un premier temps à l'ulcère du pied diabétique pour notre première étude sur les données de santé issues de la base de données de l'Assurance Maladie ; l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB).

Notre étude suggère que la prise d'inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 2, le célécoxib et l'étoricoxib, entraîne un risque dose dépendant d'induction ou d'aggravation d'ulcère du pied diabétique. En effet, le risque d'ulcère du pied diabétique augmente avec le nombre de jours couverts par la prise de Coxib. Ce sur-risque d'ulcère est observé dans notre étude chez les patients

utilisateurs de Coxib et semble disparaître rapidement après l'arrêt du traitement. Bien que non significatif, le risque observé est plus important sous célécoxib.

Au total, cette étude met en exergue un potentiel sur-risque d'ulcère du pied diabétique avec l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2, risque non décrit actuellement dans la littérature. Cette hypothèse doit à l'avenir être testée sur d'autres types d'ulcères cutanés (de pression et vasculaires) et nécessite d'être confirmée par des études prospectives.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28/02/20

LE DOYEN



Michel SEVE

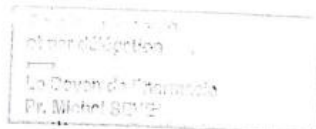
LE DIRECTEUR DE THESE :

Dr Charles KHOURI



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

Pr Benoit ALLENET



Bibliographie

1. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care*. 1 sept 2015;4(9):560-82.
2. Bien traiter les plaies chroniques [Internet]. [cité 21 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/infirmier/actualites/bien-traiter-les-plaies-chroniques>
3. HAS. Les pansements : Indications et utilisations recommandées. 2011 avr p. 4.
4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet*. 12 nov 2005;366(9498):1719-24.
5. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation (IDF) (2015) *Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium; 2015.
6. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
7. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes. *Epidemiology and prevention*. *Diabetes Care*. janv 1989;12(1):24-31.
8. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016 : synthèse épidémiologique [Internet]. *Santé Publique France*; 2018 nov [cité 5 janv 2020]. (Maladies métaboliques). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>
9. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *The Lancet*. 18 nov 2005;366(9498):1725-35.
10. L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2015. Dir Rech ÉTUDES L'ÉVALUATION Stat. 2015;326.

11. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 15 juin 2017;376(24):2367-75.
12. Gautier JP, Cahagne B, Edan G, Balarac N, Halimi S, Allannic H. Neuropathie diabétique périphérique. *Diabetes Metab*. sept 1997;23(4):335.
13. The International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF Guideline on diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with a foot ulcer and diabetes. 2019.
14. Référentiel de bonnes pratiques : Pour la prévention et le traitement local des troubles trophiques podologiques chez les patients diabétiques à haut risque podologique [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_guide_sfd_para.pdf
15. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 15 juin 2017;376(24):2367-75.
16. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, Ribeiro I, Dinis-Ribeiro M. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 1 oct 2012;28(7):574-600.
17. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 27 janv 2005;352(4):341-50.
18. Sathyanarayanan V, Lokesh KN, Channaviriappa LK, Jacob LA. Gefitinib-induced skin ulceration in metastatic adenocarcinoma lung. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. janv 2014;35(1):109-10.
19. Matthews A g., Wylie G. Hydroxycarbamide-induced cutaneous ulceration with a difference. *Br J Dermatol*. 1 déc 2014;171(6):1572-4.

20. Lewis HA, Nemer KM, Chibnall RJ, Musiek AC. Methotrexate-induced cutaneous ulceration in 3 nonpsoriatic patients: Report of a rare side effect. *JAAD Case Rep.* mai 2017;3(3):236-9.
21. Tekur VK. Methotrexate-induced nonhealing cutaneous ulcers in a nonpsoriatic patient without pancytopenia. *Indian Dermatol Online J.* oct 2016;7(5):418-20.
22. Del Pozo J, Martínez W, García-Silva J, Almagro M, Peña-Penabad C, Fonseca E. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatol EJD.* oct 2001;11(5):450-2.
23. D'Epiro S, Salvi M, Luzi A, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L, et al. Drug cutaneous side effect: focus on skin ulceration. *Clin Ter.* 2014;165(4):e323–329.
24. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain.* janv 2015;138(1):43-52.
25. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e* | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical.
26. Retrait mondial de la spécialité Vioxx® - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
27. Labetoulle M. Le retrait du VioxxTM : des leçons pour tous. *J Fr Ophtalmol.* 8 mars 2008;28(1).
28. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 29 2016;375(26):2519-29.
29. Juneau DM. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le risque cardiovasculaire. *Observatoire de la prévention.* 2017.
30. Eming SA, Krieg T. Molecular Mechanisms of VEGF-A Action during Tissue Repair. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1 sept 2006;11(1):79-86.

31. Gong L, Thorn CF, Bertagnolli MM, Grosser T, Altman RB, Klein TE. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. avr 2012;22(4):310-8.
32. RÈGLEMENT (UE) 2016/ 679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 27 avril 2016 - relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/ 46/ CE (règlement général sur la protection des données). :88.
33. HAS. Rapport d'analyse prospective. 2018.
34. Bégaud B, Polton D, Von Lennep, Franck. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. mai 2017;105.
35. Ordonnance no 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée.
36. Code de la sécurité sociale - Article L161-28. Code de la sécurité sociale.
37. Arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en oeuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.
38. Bras L. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé. sept 2013;128.
39. ameli.fr - Open Data [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/>
40. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
41. Composantes du SNDS | SNDS [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS>

42. ameli.fr - Sniiram [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php>
43. Arrêté du 11 avril 2002 relatif à la mise en oeuvre du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie.
44. ACCUEIL | Healthdatahub [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.health-data-hub.fr/>
45. Études et statistiques - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/>
46. Arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en oeuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.
47. Pétition « Open data santé... libérez nos données de santé » - Sénat [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2013/qSEQ130204508.html>
48. LOI n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 | Legifrance.
49. Morkos M. L'acronyme au centre de toutes les conversation : le PMSI, qu'est-ce que c'est ? Hospitalia. (8):3.
50. Big data en santé | Inserm - La science pour la santé.
51. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. Rev Epidemiol Sante Publique. oct 2017;65 Suppl 4:S149-67.
52. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. Prat Organ Soins. 2009;40(3):213.

53. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » | Legifrance.
54. Rice JB, Desai U, Cummings AKG, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons N. Burden of venous leg ulcers in the United States. *J Med Econ.* mai 2014;17(5):347-56.
55. Rice JB, Desai U, Cummings AKG, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of Diabetic Foot Ulcers for Medicare and Private Insurers. *Diabetes Care.* mars 2014;37(3):651-8.
56. Secrest MH, Platt RW, Dormuth CR, Chateau D, Targownik L, Nie R, et al. Extreme restriction design as a method for reducing confounding by indication in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 9 janv 2019;
57. Fuentes S, Cosson E, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Bernillon P, Goldberg M, et al. Identifying diabetes cases in health administrative databases: a validation study based on a large French cohort. *Int J Public Health* [Internet]. 4 déc 2018 [cité 11 mars 2019]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00038-018-1186-3>
58. Rames O, Sebo S, Pécault R, Agamaliyev E, Tuppin P, Rodde Dunet M, et al. Plaies chroniques en France : Prévalence, caractéristiques et évolution. Améliorer l'organisation de la prise en charge en sortie d'hospitalisation. *J PLAIES CICATRISATIONS.* déc 2013;XVIII(91):12.
59. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012/Prevalence of people pharmacologically treated for diabetes and territorial variations in France in 2012. *Bull Epidemiol Hebd.* 1 janv 2014;30:493-9.
60. ameli.fr - N° 46 - Les bénéficiaires du dispositif des ALD en 2014 et les évolutions depuis 2005 [Internet]. [cité 30 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/1-assurance->

maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-46-personnes-en-ald-en-2014.php

61. Quantin C. Etude des algorithmes dans le système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). :272.
62. Barrois B, Colin D, Allaert F-A. Prevalence, characteristics and risk factors of pressure ulcers in public and private hospitals care units and nursing homes in France. *Hosp Pract* 1995. févr 2018;46(1):30-6.
63. Brimelow RE, Wollin JA. The impact of care practices and health demographics on the prevalence of skin tears and pressure injuries in aged care. *J Clin Nurs*. avr 2018;27(7-8):1519-28.
64. Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, et al. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J*. oct 2016;13(5):821-8.
65. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
66. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2017;26(8):954-62.
67. Bosco-Lévy P, Jové J, Robinson P, Moore N, Fourrier-Réglat A, Bezin J. Persistence to 5-year hormonal breast cancer therapy: a French national population-based study. *Br J Cancer*. 11 2016;115(8):912-9.
68. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(8):733-48.

69. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *The BMJ* [Internet]. 11 janv 2011 [cité 13 févr 2020];342. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019238/>
70. Fanelli A, Ghisi D, Aprile PL, Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. juin 2017;8(6):173-82.
71. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 21 oct 2004;351(17):1709-11.
72. Hermann M, Camici G, Fratton A, Hurlimann D, Tanner FC, Hellermann JP, et al. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation*. 11 nov 2003;108(19):2308-11.
73. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 24 janv 2005;165(2):161-8.
74. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 22 avr 2008;117(16):2104-13.
75. Fosse-Edorh S, Rigou A, Morin S, Fezeu L, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A. Algorithmes basés sur les données médico-administratives dans le champ des maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques, et en particulier du diabète. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 oct 2017;65:S168-73.

76. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr [Internet]. [cité 22 févr 2020]. Disponible sur: /fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/
77. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol*. 1 août 2008;168(3):329-35.
78. Faillie J-L, Montastruc F, Montastruc J-L, Pariente A. L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. /data/revues/00405957/v71i2/S0040595716000342/ [Internet]. 4 mai 2016 [cité 13 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1052398>
79. Pariente A. La pharmaco-épidémiologie: une autre surveillance du médicament. *Bull Académie Natl Médecine*. févr 2015;199(2-3):275-9.
80. Gagne JJ, Fireman B, Ryan PB, Maclure M, Gerhard T, Toh S, et al. Design considerations in an active medical product safety monitoring system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(S1):32-40.

ANNEXES

Annexe 1. Liste des organismes ayant accès au SNIIRAM (Source : ameli.fr)

Arrêtés SNIIRAM du 19 juillet 2013 et du 14 février 2014

	Suivi des dépenses	Suivi de l'activité par offreur de soins	Echantillon généraliste des bénéficiaires	Données individuelles exhaustives
Caisses des régimes de base d'assurance maladie + CNSA	X	X	X	X
Institut de veille sanitaire (InVS)	X	X	X	X
Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)	X	X	X	X
Haute autorité de santé (HAS)	X	X	X	X
Agences Régionales de Santé (ARS)	X	X	X	X (sur périmètre régional)
Ministères (santé, sécurité sociale et finances) et services déconcentrés	X	X	X	(en cours DREES)
Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCAAM)	X	X	X	
Agence de la biomédecine	X	X	X	
Institut national du cancer (INCa)	X	X	X	
Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)	X	X	X	(en cours ATIH)
Union nationale des professions de santé (UNPS)	X	X	X	
Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)	X	X	X	
Centre national de la recherche scientifique (CNRS)	X	X	X	
Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES)	X	X	X	
Centre technique d'appui et de formation des centres d'exams de santé (CETAF)	X	X	X	
Fonds CMU	X	X	X	
Observatoire des drogues et toxicomanies	X	X	X	
Institut des données de santé (IDS)	X	X	X	
Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie (UNOCAM) <i>Membre de l'IDS</i>	X	X	X	
Fédérations constitutives de l'UNOCAM (FNMF, CTIP, FFSA) signataires de la charte d'engagement entre l'assurance maladie obligatoire et les assureurs maladie complémentaires	X	X	X	
Fédérations hospitalières (FHF, FHP, FEHAP) <i>Membre de l'IDS</i>	X	X	X	
Collectif interassociatif sur la santé CISS <i>Membre de l'IDS</i>	X	X	X	
Syndicats de professionnels libéraux membres de l'UNPS	X	X		
Unions régionales des professions de santé (URPS)	X	X		
Etablissements membres des fédérations hospitalières	X	X		
Associations adhérentes au CISS	X	X		
Organismes complémentaires contributeurs de données membres des fédérations constitutives de l'UNOCAM signataires de la charte d'engagement entre l'assurance maladie obligatoire et les assureurs maladie complémentaires	X	X		

Annexe 2. Liste des codes LPP de remboursements des pansements

Codes des pansements (n = 151)
Codes LPP de pansements hydrocolloïdes
1322792, 1387113, 1321321, 1343788, 1396632, 1342926, 1335004, 1399518, 1323805, 1362188, 1386042, 1314261, 1344859, 1311446, 1390530, 1339090, 1385321, 1399895, 1303688, 1331383
Codes LPP de pansements hydrocellulaires
1351374, 1316136, 1328085, 1388590, 1344428, 1398163, 1315102, 1350653, 1304736, 1319063, 1366980, 1308094, 1314723, 1370220, 1310783, 1387188, 1301347, 1371106, 1353870, 1381642, 1347875, 1342240, 1375050, 1327370, 1353864, 135435, 1347823, 1302996, 1375564, 1316320, 1338936, 1322065, 1327186, 1315384, 1365270, 1326502, 1311943, 1357106, 1301070
Codes LPP de pansements alginates
1306155, 1319040, 1319896, 1310300, 1366128, 1351871, 1316633, 1393160, 1310464, 1334737, 1395259, 1304972, 1342174, 1346597, 1372420, 1384988, 1306304, 1345830, 1330840, 1365465, 1345037, 1394521, 1316120, 1371253
Codes LPP de pansements hydrogels
1334690, 1311624, 1396939, 1305718, 1351109, 1340399
Codes LPP de pansements fibres
1357833, 1347830, 1325299, 1304498, 1333695, 1305026, 1344842, 1365488, 1371388, 1393295, 1379088, 1305598, 1310346, 1327039, 1390055, 1338132, 1304742, 1355165, 1358063, 1333732, 1361800, 1331667
Codes LPP de pansements charbons
1346628, 1327772, 1339321, 1311469, 1309202, 1345557, 1333436
Codes LPP de pansements à l'acide hyaluronique
1300299, 1369227, 1395420, 1348550, 1380950, 1360350, 1335062, 1366921, 1397790, 1335040, 1351463, 1353485
Codes LPP de pansements interfaces
1318767, 1398281, 1310910, 1387633, 1355604, 1346002, 1372301, 1329682, 1379527, 1382825, 1344434, 1324101, 1318572, 1347102, 1316142, 1386473, 1324673, 1350564, 1331526, 1358324, 1325508, 1334252, 1368877, 1359045, 1338379, 1330254, 1342613, 1341252, 1346315, 1348410, 1343311, 1349934
Codes LPP de pansements vaselinés
1366074, 1348998, 1369322, 1369078, 1314367, 1317851, 1356408
Codes LPP de pansements adhésifs
1300810, 1374004, 1368015, 1347310, 1316290, 1365264, 1334619, 1375140, 1395868, 1305960, 1397749, 1330478, 1307893

Annexe 3. Liste des codes LPP de remboursements de matériels anti-escarres

Codes des coussins, matelas et surmatelas anti-escarres (n = 249)
1221855, 1253051, 1265410, 1289942, 1277465, 1212000, 1223624, 1235478, 1286978, 1274395, 1264178, 1233002, 1206956, 1201717, 1269320, 1238778, 1299870, 1230423, 1209972, 1297002, 1244260, 1233427, 1211851, 1267969, 1262110, 1263977, 1274076, 1247518, 1249374, 1283900, 1202250, 1236911, 1256730, 1283359, 1204012, 1209908, 1264764, 1258657, 1293180, 1201433, 1231960, 1241941, 1286955, 1217003, 1247665, 1249411, 1240485, 1217658, 1296876, 1244678, 1286381, 1298734, 1287340, 1265090, 1290129, 1273438, 1277749, 1255096, 1291904, 1276951, 1213028, 1246424, 1228395, 1273875, 1245459, 1200072, 1230972, 1280562, 1201700, 1238650, 1200014, 1270180, 1226315, 1253878, 1289422, 1228857, 1204035, 1226410, 1218020, 1222429, 1270687, 1272545, 1247754, 1259177, 1223920, 1251773, 1280036, 1256546, 1223297, 1204242, 1243680, 1233143, 1259214, 1257155, 1206904, 1251460, 1229160, 1258864, 1260677, 1229785, 1231233, 1272344, 1262713, 1239022, 1294653, 1231865, 1285690, 1261725, 1224084, 1262699, 1271379, 1258730, 1245844, 1245034, 1253766, 1215808, 1204288, 1202705, 1296793, 1292789, 1217664, 1255274, 1243510, 1223452, 1289652, 1296103, 1267343, 1236710, 1278329, 1231285, 1283260, 1294570, 1204302, 1240150, 1211265, 1219462, 1294794, 1237804, 1241668, 1280065, 1283589, 1214134, 1212276, 1238554, 1224138, 1297841, 1234600, 1265166, 1295960, 1256813, 1263753, 1252689, 1220028, 1285111, 1256428, 1205425, 1225273, 1253677, 1232468, 1273065, 1236696, 1297427, 1224233, 1203290, 1293932, 1214269, 1228350, 1230624, 1225729, 1223423, 1214890, 1294506, 1213092, 1269342, 1236839, 1260602, 1222808, 1203640, 1266421, 1221536, 1251840, 1216937, 1216682, 1228917, 1259220, 1202272, 1234728, 1233433, 1249517, 1284057, 1298119, 6269097, 6274052, 6245665, 6270500, 6255592, 6276298, 6240515, 6229710, , 1203633, 6255617, 6276654, 6276269, 6229778, 1279317, 1206548, 1238896, 1255506, 1263351, 1290342, 1282006, 1257296, 1283537, 1280680, 1203113, 1295374, 1254984, 1297628, 1215205, 1252815, 1218280, 1278045, 1294802, 1220034, 1224411, 1200250, 1267449, 1284927, 1250259, 1249138, 1204220, 1244900, 1237218, 1224078, 1251342, 1237017, 1227770, 1205477, 6278647, 6255563, 6276306, 6229962, 6231634, 1203679, 1233367, 1248713, 1293872

Annexe 4. Liste des codes LPP de remboursements de matériels de contention

Codes de contentions élastiques (n = 57)
6316098 , 6316112, 6316106, 6372932, 6313792, 6362715, 6313846, 6361101, 6324100, 6366311, 6332430, 6311497, 6372926, 6313817, 6363525, 6318594, 6361093, 6324092, 6376516, 6366328, 6332571, 6311505, 6372910, 6313786, 6362589, 6312485, 6361118, 6324117, 6376491, 6366305, 6330247, 6311480, 6316649, 6313770, 6313763, 6312060, 1349727, 1384853, 1349756, 1395526, 1368370, 6313800, 6363175, 6316750, 6361087, 6324086, 6376485, 6366334, 6332507, 6311511, 1316981, 1330892, 1364030, 1317489, 1328665, 1307002, 1375386

Annexe 5. Liste des codes d'actes d'interventions orthopédiques en MCO, susceptibles d'entraîner une utilisation post-chirurgicale de pansements

Codes d'actes
QBFA007','QZJA011','EJGA002','QZMA001','QEMA013','PDFA001','EPLF002','HMFC004', , 'EBLA003','QCJA001','AHPA009','QZMA004','NFFC004','PAGA011','NEKA020','EJFA002', , 'QEFA008','ENLF001','QBPA001','NFMC003','QZFA011','ZZQP119','QZFA004','MEMC005', , 'LMMA009','HFFC018','NDPA011','QAMA002','BFGA004','AHPC001','LMMA012','LMMA004', , 'QZFA036','HKPA006','MJEC002','QZJA001','EJFA006','QEFA017','MJFA010','NFFC003', , 'MEMC003','HKPA007','QEFA020','HKPA004','QEMA012','MJCA012','LMMC002', , 'LMMA010','QEFA004','AHPA022','QZJA012','MJDC001','LMMA006','HHFA009','HMFA007', , 'QZFA014','QZEA020','HFCC003','MJFA006','NFKA007','ZCJA002','HHFA002','NCCA017', , 'EBGA001','QBFA012','HHFA016','QEJA001','MJMA002','QBFA005','MJFA018','QZJA009', , 'QZFA007','MCCB004','PDFA002','AHPA028','HKPA005','QZJA022','GGJB001','MJFA015', , 'QBFA001','NFKA008','MDCA011','HJFA004','EJGA001','NDPA013','QEFA019','QELH001', , 'LFFA002','MCCA005','QEMA006','HHCA002','MJFA003','QEMA008','ZCQA001', , 'HHFA006','MDCB003','MJEC001','QBFA008','HGFA007','HFCB001','QEKA001','QEMA010', , 'HHFA008','QZEA045','HFMC007','QZFA002','NFFC002','EJGA003','QZJA017','JQGA003', , 'HGSA001','QZFA039','MJCA001','HJFA002','HPFA004','NCCB006','HHFA025','GAFA007', , 'QZJA013','NCCA012','YYYY062','PZMA004','HGFA005','ZCJA004','HHMA003','NEKA011', , 'QEFA001','LMMC020','MDCA014','HGPA004','EZMA001','QZFA035','NJPA018','QEGA004', , 'GGJB002','HGCA008','LFFA001','FCFA006','PAGA009','QZFA020','FCFA029','NBCA010', , 'JQQP001','MJJA001','JKFA028','NHDA004','NEKA014','EJSA001','FCFA008','

DELF005','LMMC001','MJJA003','FCFA018','JGFA006','QZJA010','MJPA011','NGCA001','
MJPA013','NCCA016','QEMA004','QZJA002','MZFA013','QBFA004','JJFC003','HHFA014','
AHCA023','HNSA001','MJJA004','LFAA002','LMMA001','NFJC001','QBFA003','JJFC010','
NHMA002','JQGA002','NBCA006','PDFA003','LMMA017','PCCA002','PAGA010','HPPA00
2','NZFA005','NDPA008','FCFA013','MJPA002','NDPA002','HHFA001','EPLF005','QAGA0
04','HGCA004','NHFA001','FCFA011','MZEA010','NFKA006','JGFA015','HGCA002','HHF
A018','KCFA005','JGFC001','HJFA007','JHFA009','NDPA014','QBFA002','QZFA009','AHL
B001','MJPA009','QZJA015','CAFA005','NCCA004','FCFA019','HPPC003','MHDB001','LH
FA016','QZJA005','QZJB002','QEKA002','AFLB008','MJFA005','QZJA021','QZEA027','MC
CB002','MJEA006','MJFA004','PCPA004','QZMP001','QZFA001','HHFA011','MBCA005','P
AFA010','HLFA019','MHFA001','GGPA002','NJCA001','QZFA027','MHFA002','PCCA001','
MHDA005','LMGA001','MEMA006','GFFA013','NGFA002','CAMA022','HFCA002','JJFA0
04','MJPA012','NBGA007','NEKA012','DBKA006','QZEA008','NDGA003','HHFA024','YY
YY026','FCFA016','QZMA007','MBCB002','MHJA001','QZJA016','NCCA002','MHPA004','
QAJA006','AHPA011','NDPA004','JHJA001','QEFA002','QZJA007','JKFA027','MJFC001','Q
ZMA006','HNFA007','HGLA001','MGFA004','QEGA002','QZJB003','NCCA018','ZZJH003','
HDQE001','QAJA012','HJFA019','QEDA002','AHPA021','LMMC015','MCCA011','MGFA0
07','JCPC002','JHFA013','MJDA001','HHFA026','AHCA015','HHFA017','QZFA024','FCFA0
10','JKFA015','JDLF001','NEFA004','NJFA008','QZGA003','HHFA020','MHMA005','MJCA
003','NFFA004','QEDA004','MDGA002','MEMA005','HFMC001','MJCA002','NCCA010','N
CPA015','MDFA002','MDCB005','NJPA025','QEMA009','DEKA001','JQGA004','NJFA002','
LLMC004','NHPA002','QZMA009','DELF007','NBCB004','QAJA005','QBJB001','HPMA00
1','LHCA010','MACA001','NBEP001','NFPC002','NDPA003','JJPC003','NDCA002','HMQA0
01','LMSA002','MCCA010','MJEA010','GAFA002','EECA009','HGFA004','QAJA013','AEL
B002','HPFA003','NDCA004','QEMA005','QZJA004','QZFA029','DDMA018','HHCA001','M
EEA004','NJFA005','NBMA002','DDMA011','NFEC002','NZHA001','PZMA005','FCFA012',
'JDFE001','NGEP001','HJFA011','QEMA002','HHFE006','CAFA002','GAMA018','NCPA001
' , 'HGFA003','NZMA001','EJFA007','FCFA017','FFFA001','FCFA022','JGFA005','ZZHH008',
'NJMB001','DDMA005','EGFA002','MJFA008','MJFA012','NEEP002','NGPA002','PCPA003
' , 'GAFA005','HJFA017','BAFA006','MEMC002','MJCA006','QZJP001','JKDC001','LFDA009
' , 'NBFA005','MCCA008','HFCA003','MJMA010','MJPA005','LDCA013','FCFC003','GFFC00
5','GGNC001','NFJA001','NJEAA003','QEFA007','NBCA001','HMFC001','ZBQC001','QCJA0
04','JCLE001','JDFA025','NDCA003','NFCA002','FCFC001','HFCC001','HJFA006','JKFA00

6','MDCA007','NJPA007','MDCA004','MJPA010','GAMA012','HHFA010','PACC001','GDF
A005','MJFA014','NJMA003','QEMA003','LMFA001','MJEA004','NCEP002','ZZGP001','DC
JB001','GFFC002','JLDC015','MBCA011','NFJA002','QZFA006','MCCA001','NCPA014','N
GPC001','NHDA001','NCPA002','NFPA002','QAJA001','JDFE002','QZFA019','ZZHH006','A
HPA001','HJDC001','HFFA005','GFFA017','HKPA008','NDPA009','HMFC002','MEKA008','
QZFA030','HCFA008','LHGA007','DCJA001','MHCA002','QEFA016','FCFA027','QZEA021'
, 'HLHB001','HHMA002','MHPA002','MJJA002','QAJA007','QZEA037','LDFA008','MCCA0
04','MGCA001','KCFA008','MEFC002','HHCC007','LMMA011','QAGA001','BAMA004','P
AGB003','QCJA003','HAFA017','MJCA010','MEJC001','NCCA005','NCCA013','HCFA009','
MBCA006','MEFC001','NBCA005'

Annexe 6. Tables et variables utilisées

Types	Variables	Libellés	Nom de la table
Données de patient	BEN_NIR_IDT	NIR anonymisé du bénéficiaire	clé NIR du bénéficiaire
	BEN_DCD_AME	Année et mois de décès du bénéficiaire	EB_INB_F
	AGE_ANN	Age (années)	EB_INB_F
Données de médicament	PHA_ACT_QSN	Quantité affinée	ES_PHA_F
	EXE_SOI_DTD	Date de début d'exécution des soins	ES_PHA_F
	PHA_ATC_C07	ATC codes	IR_PHA_R
	PHA_ACT_QSN	Quantité affinée	EB_PHA_F
	PHA_PRS_IDE	Code prestation affinée pharmacie (code CIP 7 du médicament délivré)	IR_PHA_R
	PHA_UNT_NBR_DSES	Nombres d'unités par boîte	IR_PHA_R
	PHA_DOS_PRA_DSES	Dosage par comprimé	IR_PHA_R
	PHA_DOS_UNT_DSES	Unités du dosage	IR_PHA_R
Données de dispositifs médicaux	TIP_PRS_IDE	Table de prestation affinée des dispositifs médicaux (code LPP)	ES_TIP_F
	TIP_ACT_QSN	Quantité affinée	ES_TIP_F
Prestations	TOT_REM_MNT	Montant total remboursé pour l'acte	ES_PRS_F
	PRS_ACT_QTE	Quantité (signée) d'actes	ES_PRS_F
PMSI	ETA_NUM	Clé de jointure	
	RSA_NUM	Clé de jointure	
	DGN_PAL	Diagnostic principal	T_MCOB
	DGN_REL	Diagnostic relié	T_MCOB
	ASS_DGN	Diagnostic associé	T_MCOD
	ENT_DAT	Date d'entrée	T_MCOC
	CDC_ACT	Code de la Classification commune des actes médicaux (CCAM)	T_MCOA
Pathologies / ALD	MED_MTF_COD	Motif médical ou pathologie (code CIM 10)	EB_IMB_R
	IMB_ETM_NAT	Motif d'exonération du bénéficiaire	IR_ETM_V
	IMB_ALD_DTD	Date de début d'exonération du ticket modérateur attribuée par les services médicaux (ALD; AT; MP...)	EB_IMB_R
	IMB_ALD_DTF	Date de fin d'exonération du ticket modérateur attribuée par les services médicaux (ALD; AT; MP...)	EB_IMB_R
	ALD_030_COD	Codes ALD	IR ALD V



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Justine PEREZ

**RISQUE D'ULCÈRE DU PIED DIABÉTIQUE ET UTILISATION DES
INHIBITEURS DE LA CYCLOOXYGÉNASE 2 : UNE ÉTUDE CAS TÉMOINS
NICHÉE DANS L'ÉCHANTILLON GÉNÉRALISTE DES BÉNÉFICIAIRES (EGB)**

RÉSUMÉ : Les ulcères du pied diabétique demeurent une complication grave et redoutée du diabète. De nombreux facteurs de risques ont été identifiés à ce jour, comme la présence d'une neuropathie ou d'une artériopathie, cependant les facteurs de risque médicamenteux sont peu décrits dans la littérature. Une précédente étude de disproportionnalité effectuée au sein de notre Centre Régional de Pharmacovigilance a permis d'identifier neuf classes thérapeutiques susceptibles d'induire ou d'aggraver des ulcères cutanés. La classe des inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 ou « coxib » était associée à un fort signal. L'objectif de cette étude est donc d'identifier et quantifier le risque d'ulcère du pied diabétique associé à l'utilisation des Coxibs. Nous avons réalisé une étude cas témoins nichée au sein de la base de données « EGB ». Les patients diabétiques de plus de 18 ans ayant reçu pour la première fois des remboursements de pansements entre 2012 et 2016 ont été inclus et appariés jusqu'à quatre témoins sur l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et l'hypertension artérielle. Parmi les 2230 cas et 8920 témoins, notre étude a montré une augmentation significative du risque d'ulcère du pied diabétique pour une exposition cumulée de coxib dépassant 90 jours (OR ajusté : 1.306 ; Intervalle de confiance 95% : 1.001 - 1.71). Une tendance observée pour une exposition actuelle au moment de l'évènement n'a cependant pas apporté de résultats significatifs (OR ajusté : 1.433 ; IC 95% : 0.94 – 2.18). Cette étude met en exergue un potentiel risque d'ulcère du pied diabétique suite à une utilisation prolongée de coxib.

MOTS CLÉS : Ulcère du pied diabétique, inhibiteurs de la cyclooxygénase-2, pharmaco-épidémiologie

FILIÈRE : Pharmacie hospitalière – Pratique et Recherche