Risque d'ulcères cutanés et utilisation de biphosphonates ; une étude de cohorte nationale dans l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)

Clément Jambon-Barbara

▶ **To cite this version:**

Clément Jambon-Barbara. Risque d'ulcères cutanés et utilisation de biphosphonates ; une étude de cohorte nationale dans l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04387176

HAL Id: dumas-04387176

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04387176

Submitted on 11 Jan 2024

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 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

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2022

RISQUE D'ULCÈRES CUTANÉS ET UTILISATION DE BIPHOSPHONATES : UNE ÉTUDE DE COHORTE NATIONALE DANS L'ÉCHANTILLON GÉNÉRALISTE DES BÉNÉFICIAIRES (EGB)

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par M. Clément JAMBON-BARBARA

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 07/12/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. Le Pr Christophe RIBUOT

Membres :

M. Le Dr Charles KHOURI (directeur de thèse)

M. Le Pr Matthieu ROUSTIT

M. Le Pr Jean-Luc CRACOWSKI

M. Le Dr Julien BEZIN

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

UGA FACULTÉ DE PHARMACIE Université Grenoble Alpes

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - **Pr Michel SÈVE**
Vice-Doyen Pédagogie - **Dr Pierre CAVAILLÈS**
Vice-Doyen Recherche – **Pr Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CIOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDDJEWE	DENIS	-	

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 : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT,

Merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

A Monsieur le Docteur Charles KHOURI,

Merci de m'avoir proposé ce sujet, d'avoir encadré ce travail. Merci pour ta confiance, ta disponibilité, tes conseils, ta patience à toutes épreuves tout au long de ce projet. Merci de m'avoir proposé de réaliser de nouveau un stage après qu'on ne se soit croisé que quelques jours au CIC. C'était un réel plaisir de travailler avec toi et je ne suis qu'impatient de me lancer pour 3 années supplémentaires à tes côtés. Je te suis profondément reconnaissant pour tout ce que tu m'as appris et que tu continues à m'apprendre.

A Monsieur le Professeur Matthieu ROUSTIT,

Pour m'avoir fait découvrir la recherche, avoir accepté que je vienne en stage au CIC et surtout pour m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacologie. Tu m'as aidé à trouver ma voie, conseiller sur les études à suivre dans des moments de flous, fait découvrir la pharmaco-épidémiologie et pousser à faire ce que j'appréciais même si ça s'éloignait de ton domaine de la recherche clinique. Sans toi je ne serai probablement pas là aujourd'hui. Tu as ma reconnaissance éternelle pour tout ce que tu m'as apporté.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de me permettre de découvrir le monde de la pharmacologie toujours un peu plus. Je suis particulièrement heureux de continuer à travailler avec toi pour les 3 prochaines années en thèse de science.

A Monsieur le Docteur Julien BEZIN,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre motivation et votre passion pour la pharmaco-épidémiologie que vous avez su me transmettre durant le master 2 à Bordeaux, je suis impatient de travailler de nouveau avec vous.

A mes parents,

Merci pour absolument tout, il est impossible que je respecte la taille du manuscrit si j'écrivais tout ce que je voulais vous dire et à quels points je vous aime et vous remercie de la confiance et de la liberté que vous m'avez toujours accordées.

A ma petite sœur,

Je suis extrêmement fier de tout ce que tu as accompli pour être là où tu es aujourd'hui, tu as réussi à réaliser ton rêve et entrer en école vétérinaire, je ne doute pas que tu feras une excellente (la meilleure en fait) vétérinaire de France. Mais je dois bien avouer que ce qui m'impressionne le plus c'est que tu survives à Paris depuis déjà 3 ans et pour encore presque 4 ans !

A ma famille,

Merci à tous, grands-parents, cousins, cousines oncles et tantes d'avoir été là et on se revoit tous très vite pour le repas de Noël !

A tout le centre de pharmacovigilance,

Merci à tous, l'Extraordinaire vigilant, Marion et Marion, Nathalie, Justine, Adeline, Muriel, Pauline et Ayoub pour votre bonne humeur, votre gentillesse et pour m'avoir intégré aussi facilement, vous allez devoir me supportez 3 ans de plus : bon courage !

Merci aux 2 vieilles (vous avez trop tendance à oublier le vieille) sorcières aigries Othilie et Claire qui ont partagé la tour avec moi pendant 6 mois.

Merci aux 4 FFIs avec qui on a passé d'excellents moments, je suis certains que vous allez tous vous plaire dans vos nouvelles villes.

Aux Oompa Loompa,

Alexis, Anis, Charlotte, Enzo, Léonard, Loïc, Lucie, Mathilde, Maxime, Orlane, Pierre, Romain, Tim, Tony, merci d'être toujours présent, notre amitié est absolument incroyable, plus de 15 ans qu'on se connaît pour la plupart et on continue à se voir très régulièrement. Je ne peux que me féliciter d'avoir des amis tels que vous, vous êtes la preuve vivante que je sais bien m'entourer. Alexis, je crois qu'il y a des nouvelles bières au Neptune (je te dis ça comme ça).

Aux potes de la fac,

Renan, une promesse est une promesse et tu apparais en premier dans mes remerciements, merci pour les soirées qu'on a passé et qu'on passera, ta bonne humeur et évidemment tes supers fiches pour valider les exams'.

Sébastien, Jean-Luc, Damien, c'est toujours un plaisir de continuer à se voir, j'espère que notre amitié durera encore longtemps.

Ludovic, j'espère que tu m'inviteras à ta thèse de philo' (parce que je suis absolument certain que tu réussiras à être pris) et que tu t'éclateras dans ce nouveau domaine, labo mardi ?

Enfin, merci à Hugo le petit Timmy et Nicolas Jean-Luc la Taupe pour votre amitié à toutes épreuves et pour toutes nos soirées débats philosophiques qui continueront encore longtemps je l'espère. Hâte de vous revoir quand vous serez PDG de Sanofi et Roche.

Merci aux innombrables rencontres, échanges et amitiés durant ces études qui m'ont toujours fait progresser.

Table des matières

Remerciements 5

Table des matières 9

Liste des tableaux 11

Liste des figures 11

Liste des annexes 12

Liste des abréviations 13

Glossaire 14

Partie 1 : Généralités sur les ulcères cutanés et iatrogénie des bisphosphonates 16

1) Les ulcères cutanés 16
2) Les bisphosphonates 20

Partie 2 : Un outil puissant pour mener des études de pharmaco-épidémiologie : les bases de données de santé en vie réelle. Exemple des bases de données médico-administratives françaises 21

1) Le Système National des Donées de Santé (SNDS) 21
2) L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) 23
3) Intérêts de ces bases de données 26
4) Limites de ces bases de données 27

Partie 3 : Méthodes de gestion de la confusion non mesurée dans les analyses de survie .. 30

1) Le groupe contrôle 30
2) Le score de propension classique et à haute dimension 34
3) Le Prior Event Rate Ratio (PERR) 36
4) Analyses de sensibilité et futur 38

Partie 4 : Risk of skin ulcer and use of bisphosphonates: a national cohort study in the French healthcare database 40

ABSTRACT 41
Key words 41
Introduction 42
Methods 44
Results 51
Discussion 57
Conclusion 61

Discussion 62
1) Principaux résultats, Forces et Limites de l'étude 62
2) Perspectives : les ulcères cutanés médicamenteux 64
Conclusion 67
Bibliographie 69
Annexes 77
Serment de Galien 89
RÉSUMÉ 90

Liste des tableaux

Table 1. Baseline and post-matching characteristics on the PEER cohort 54

Table 2. Number of patients with a skin ulcer and its characteristic 55

Liste des figures

Figure 1. Photographies cliniques de plaies chroniques. 17

Figure 2. Guérison d'une plaie aigüe et d'une plaie chronique 18

Figure 3. Représentation schématique des mécanismes d'ulcères cutanées iatrogènes 19

Figure 4. Répartition de la consommation de bisphosphonates en France en 2020 20

Figure 5. Chaînage des bases de données dans le SNDS 22

Figure 6. Formations pour accès au SNDS 25

Figure 7. Conditions d'accès au SNDS sur projet 26

Figure 8. Représentation d'une étude cas-témoins 28

Figure 9. Représentation du biais de confusion. 29

Figure 10. Différences dans les caractéristiques des patients 32

Figure 11. Illustration du biais de temps immortel 33

Figure 12. Rate ratio des complications gastro-intestinales hautes 35

Figure 13. Comparaison entre les HR obtenus 38

Figure 14. Selection algorithm of vascular, pressure and diabetic ulcers. 47

Figure 15. Overview of designs used 47

Figure 16. Prior Event Rate Ratio adjustment method 49

Figure 17. Flow chart of the study 52

Figure 18. Forest plot presenting the results of the 6 different analyses 56

Liste des annexes

Annexe 1. Liste des organismes avec accès permanent au SNDS 77

Annexe 2. Supplementary material de l'article (Tables S1 to S9) 80

Liste des abréviations

ALD : Affection de Longue Durée

ATC : Anatomical Therapeutic Classification

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

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CI : Confidence Interval

CIP : Code Identifiant de Présentation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

DDD : Defined Daily Dose

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

ESND : Echantillon du SNDS

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

ICD-10 : 10th revision of the International Classification of Diseases and related health problems

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

LPP : Liste des Produits et des Prestations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PERR : Prior Event Rate Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PS : Propensity Score

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

WHO : World Health Organization

Glossaire

Toutes les définitions ont été traduites de Brian L. Strom, Stephen E. Kimmel, Sean Hennessy, editors. Pharmacoepidemiology. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2020.

Etude de cohorte : Les études de cohorte identifient les sujets d'une population définie et les suivent au cours du temps pour apprécier la différence dans la survenue d'un événement d'intérêt. Les études de cohorte sont majoritairement utilisées pour comparer un groupe de patients exposés à un groupe non-exposés (1).

Etude de disproportionnalité : Les études de disproportionnalités sont utilisées pour analyser les bases de données d'événements indésirables (comme Vigibase®, la base de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par exemple) et trouver une disproportionnalité entre le nombre de cas rapportés pour un médicament et le nombre de cas attendus pour ce médicament s'il se comportait comme tous les autres médicaments de la base. La présence ou l'absence d'un signal de disproportionnalité n'est pas une preuve de la présence ou de l'absence de la relation causale entre un événement indésirable et un médicament, ces études ne permettent que la mise en évidence de signaux de pharmacovigilance (2).

Facteur de confusion : Un facteur de confusion est une variable, autre que le facteur de risque et autre que l'événement étudiés, qui est relié indépendamment à la fois au facteur de risque et à l'événement d'intérêt ce qui peut créer une apparente association qui n'existe pas en réalité ou au contraire en masquer une vraie. L'objectif est de contrôler spécifiquement la variable en utilisant différentes techniques méthodologiques de gestion du risque de biais (1).

Pharmaco-épidémiologie : La pharmaco-épidémiologie est l'étude de l'utilisation et des effets des médicaments chez un grand nombre de personnes. Le terme pharmaco-épidémiologie comprend les 2 composantes : la « pharmacologie » et l'« épidémiologie » (3).

Signal de pharmacovigilance : D'après l'OMS un signal de pharmacovigilance est une information rapportée sur une relation causale possible entre un événement indésirable et un médicament, la relation étant inconnue ou incomplètement documentée auparavant. Le principe sous-jacent important est qu'un signal est une hypothèse qui appelle à des travaux supplémentaires pour être évalué (2,4).

Partie 1 : Généralités sur les ulcères cutanés et iatrogénie des bisphosphonates

1) Les ulcères cutanés

Les plaies chroniques sont caractérisées par leur incapacité à guérir, à cicatriser convenablement, dans un intervalle de temps défini. Cependant, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de définition précise de la durée de cicatrisation pour diagnostiquer une plaie chronique (5). En France, la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS) fait foi et elle a admis qu'une plaie était définie comme chronique après 4 à 6 semaines d'évolution (6). Il est estimé que 25 à 50% des plaies chroniques ne sont pas entièrement guéries après 6 mois de traitement optimal, ce qui induit une morbidité et un coût significatif pour la société avec une estimation à près de 1 milliard d'euros en 2011 (965 millions d'euros exactement) (7,8). Au niveau mondial, il est estimé que 1 à 2% de la population seront touchés par une plaie chronique au cours de leur vie (9,10). Cette prévalence est retrouvée dans une étude menée par l'Assurance Maladie dans la base du Système National des Données de Santé (SNDS) en 2012 qui a identifié 667 194 patients avec une plaie chronique, soit environ 1% de la population française (8,11).

Les plaies chroniques sont relativement hétérogènes en termes d'étiologie, de localisation, de type, etc., la figure 1 tirée de l'article de Falanga et al., présente cinq exemples de plaies chroniques. Elles affectent habituellement les adultes et ont pour étiologies principales : la complication d'insuffisances veineuse ou artérielle, qui induisent des ulcères vasculaires en majorité ; le diabète et les neuropathies qui induisent préférentiellement des ulcères de pied diabétique ainsi que l'incapacité de se déplacer ou des blessures à la moelle épinière qui induisent des ulcères de pression, également appelés escarres (5). Ainsi, la désignation de plaies chroniques comprend les trois différents types d'ulcères cutanés. Selon l'étude de

Rames et al., les ulcères cutanés les plus communs sont les ulcères vasculaires qui représentent 66% des ulcères cutanés en France, puis les escarres qui en représentent 23% et enfin les ulcères de pied diabétique sont les plus rares avec 11% des ulcères en France (8).

Figure 1. Photographies cliniques de plaies chroniques.
a : Ulcère diabétique dû à une insuffisance artérielle et une neuropathie. b : Ulcère veineux. c : Ulcère de pression profond dans la zone sacrale. d : Ulcère du pied diabétique neuropathique. e : Ulcération extensive de la partie inférieure de la jambe *(5)*.

Rodrigues et al. ont particulièrement bien défini le processus pour la guérison normale des plaies (12). Le processus de guérison normale d'une plaie comprend une séquence linéaire d'événements avec une phase d'hémostase et de coagulation au début, suivi d'une phase d'inflammation, puis d'une phase de prolifération cellulaire et de migration et enfin d'une phase de remodelage (13). Cependant, cette succession linéaire d'événements dans le cas

d'une guérison normale n'est pas retrouvée lors de la formation de plaies chroniques, chaque phase se déroule à des moments aléatoires et sans durée définie (5,12–14). La figure 2 tirée de Falanga et al., représente graphiquement la différence entre une guérison normale induisant une plaie aiguë et une guérison anormale qui induit la formation d'une plaie chronique.

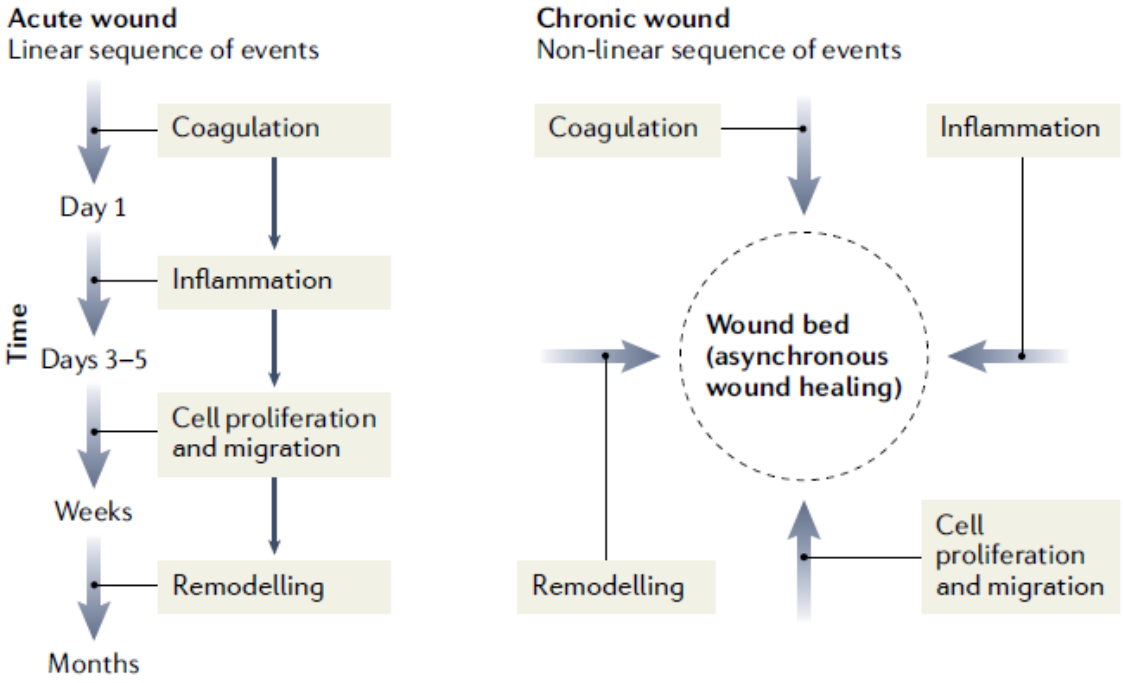

Figure 2. Guérison d'une plaie aigüe et d'une plaie chronique *(5)*

Plusieurs facteurs peuvent être impliqués dans la formation d'ulcères cutanés tels que les infections, les insuffisances veineuses ou artérielles, le diabète, les cancers ou encore la sous-nutrition par exemple. Les médicaments, encore trop peu étudiés, sont également un facteur important de survenue d'ulcères cutanés. En effet, de nombreux médicaments récemment mis sur le marché, tels que les inhibiteurs de tyrosine-kinase ou les anti-angiogéniques, présentent des effets indésirables vasculaires. Différents mécanismes sont impliqués, parfois simultanément, en fonction des différentes classes médicamenteuses : induction d'un effet

pro-thrombotique, vasoconstriction, raréfaction capillaire, dysfonction endothéliale. L'ensemble de ces mécanismes est impliqué directement ou indirectement dans la régulation de la microcirculation cutanée, et donc dans la physiopathologie des ulcères cutanés et de leur cicatrisation. Une analyse préliminaire de Duron et al. à partir des données de pharmacovigilance agrégées dans la base de l'OMS, Vigibase, des données de la littérature et d'expertise a permis de générer plusieurs signaux potentiels (15). Parmi les 61 médicaments mis en évidence, les bisphosphonates et les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) étaient associés avec un important signal de pharmacovigilance. Les 13 classes médicamenteuses identifiées et leurs mécanismes physiopathologiques dans la formation d'ulcères cutanés sont résumés sur la Figure 3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de la COX-2 ont précédemment été étudiés par Perez et al., et l'article est en cours de publication (11).

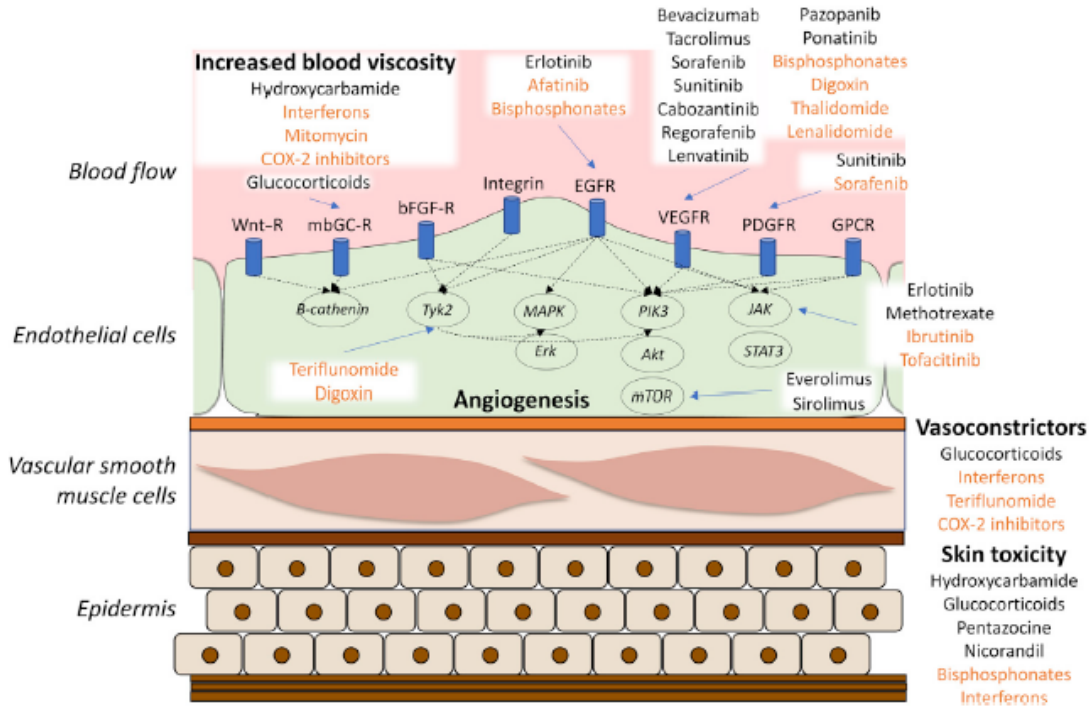

Figure 3. Représentation schématique des mécanismes d'ulcères cutanées iatrogènes *(15)*. Les médicaments non encore connus comme induisant des ulcères cutanés sont en orange.

2) Les bisphosphonates

Malgré de nombreux effets indésirables particulièrement bien décrits dans la littérature, il n'y a que peu de case-reports associant les bisphosphonates à des réactions cutanées (16), nonobstant la plausibilité pharmacologique (Figure 3 (15)). En effet, il y a de plus en plus de preuves que les bisphosphonates, et en particulier l'acide zolédronique, inhibent la migration cellulaire et l'angiogenèse par l'inhibition de la voie EGFR/Akt/PI3K (17), VEGF (18) et induisent l'apoptose des fibroblastes et des cellules endothéliales vasculaires (19,20). En outre, une étude récente a suggéré que les bisphosphonates interfèrent avec l'apport en calcium, provoquant un dysfonctionnement des cellules épithéliales de la couche basale (21). Les bisphosphonates étant le traitement de référence de l'ostéoporose, ils ont été utilisés seuls ou en association par 456 096 patients, ce qui représente 2 027 887 boîtes, soit 38 496 068 € en France en 2020 (22,23). Ils sont donc largement utilisés dans la population française, et notamment chez la personne âgée, qui est la plus à risque d'ulcérations cutanées (5). La Figure 4 tirée de la réutilisation des données de l'Assurance Maladie en Open Data par la HAS (24) représente la répartition de cette consommation plus importante chez les patients âgés de plus de 60 ans.

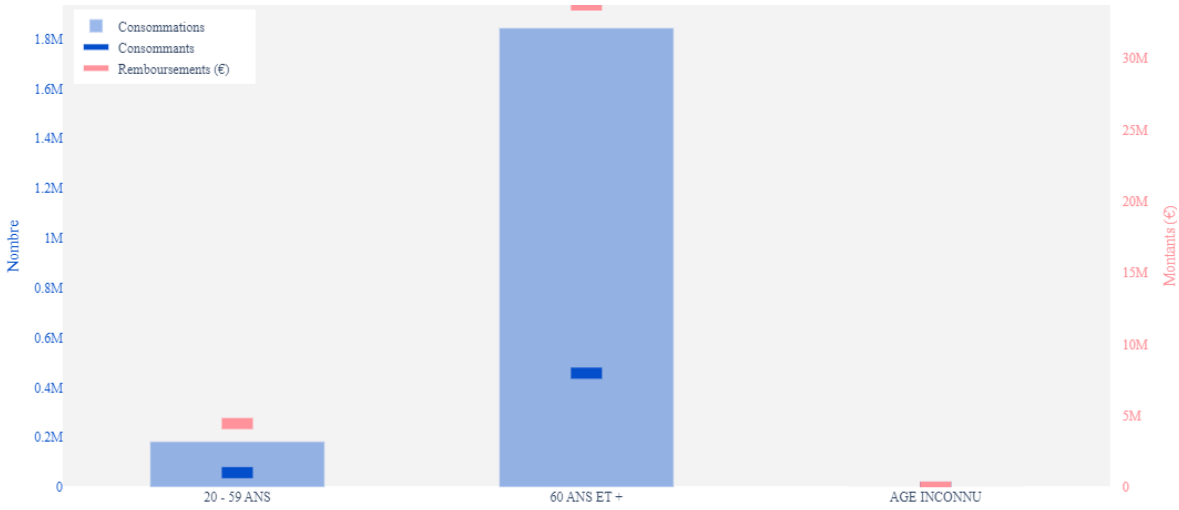

Figure 4. Répartition par classe d'âge de la consommation de bisphosphonates en France en 2020 *(25)*.

Partie 2 : Un outil puissant pour mener des études de pharmaco-épidémiologie : les bases de données de santé en vie réelle. Exemple des bases de données médico-administratives françaises

1) Le Système National des Données de Santé (SNDS)

En France, la Sécurité Sociale « est la garantie donnée à chacun qu'en toutes circonstances il disposera des moyens nécessaires pour assurer sa substance et celle de sa famille dans des conditions décentes » selon l'ordonnance de 1945 concernant sa création (26). En son sein, l'Assurance Maladie gère les branches maladie, accidents du travail et maladies professionnelles. Dès 1998, le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) est créé par la loi du financement de la sécurité sociale du 23/12/1998 pour améliorer la gestion des dépenses de santé et de la politique de santé publique. Il permet de rassembler les bases de données médico-administratives françaises et est donc un entrepôt national de données médico-administratives de remboursement (27).

La loi de modernisation du système de santé du 21/01/2016 permet la création du Système National des Données de Santé (SNDS) géré par la Caisse National de l'Assurance Maladie (CNAM) (28). Le SNDS est un entrepôt de données médico-administratives pseudonymisées, faisant suite au SNIIRAM, couvrant l'ensemble de la population française et contenant l'ensemble des soins présentés au remboursement. Selon le guide du gouvernement concernant les données à caractère sensible (données de santé par exemple), la pseudonymisation est « un traitement de données personnelles réalisé de manière à ce qu'on ne puisse plus attribuer les données relatives à une personne physique sans avoir recours à des informations supplémentaires. En pratique la pseudonymisation consiste à remplacer les données directement identifiantes (nom, prénom, etc.) d'un jeu de données par des données indirectement identifiantes (alias, numéro dans un classement, etc.). [...] En pratique, il est toutefois bien souvent possible de retrouver l'identité de ceux-ci grâce à des

données tierces. C'est pourquoi des données pseudonymisées demeurent des données personnelles. L'opération de pseudonymisation est réversible, contrairement à l'anonymisation. » (29). L'anonymisation, est « un traitement qui consiste à utiliser un ensemble de techniques de manière à rendre impossible, en pratique, toute identification de la personne par quelque moyen que ce soit et ce de manière irréversible. » (29).

Le SNDS permet de chaîner les différentes bases de données (27), résumé sur la Figure 5 :

- Les données de l'Assurance Maladie : base SNIIRAM
- Les données des hôpitaux : base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) gérée par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH)
- Les causes médicales de décès : Registre CépiDC géré par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)
- Les données relatives au handicap et des organismes complémentaires : Pas encore disponible, accès à venir dans un futur proche.

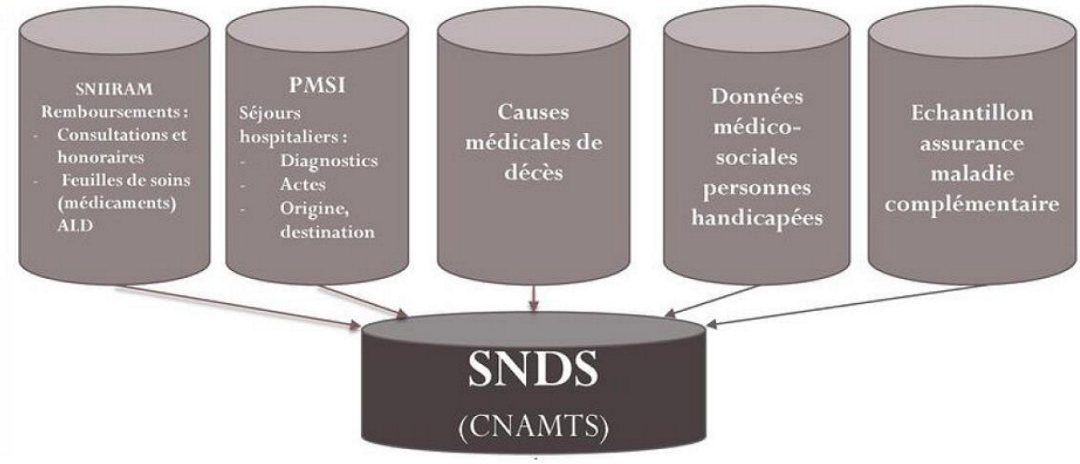

Figure 5. Chaînage des bases de données dans le SNDS

Ainsi, le SNDS est actuellement une des bases médico-administratives les plus importantes au monde en comprenant les données de plus de 66 millions de personnes. Grâce à cette quasi-exhaustivité de la population française (certains régimes particuliers ne sont pas

présents dans le SNDS, tels que les députés ou les sénateurs à cause du risque trop important de ré-identification par exemple), le SNDS représente un outil extrêmement important pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques avec des données de vie réelle à jour et récoltées de manière prospective. Cela permet de créer des cohortes de patients nationales en limitant au maximum le biais de sélection et d'étudier les événements ou les expositions qu'ils soient rares ou non (30). Pour rappel, le biais de sélection se définit comme « la survenue d'une distorsion lors de la constitution de l'échantillon étudié » (31). Un biais de sélection est donc susceptible de survenir lorsque la répartition des sujets sélectionnés dans l'échantillon étudié n'est pas représentative de la population d'étude.

2) L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

L'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) est décrit dans l'arrêté du 20/06/2005 qui dispose « Un échantillon généraliste de ces données représentatif des personnes protégées des régimes est constitué afin d'assurer le suivi de la consommation de soins et des taux de recours aux soins. Sa durée de conservation est de vingt ans au-delà de l'année en cours » (32). Il s'agit d'un échantillon représentatif de la population française au 1/97ème des personnes affiliées à un régime de l'Assurance Maladie. Il regroupe ainsi 660 000 sujets, sélectionnés de manière aléatoire sur la base du numéro de clé de sécurité sociale, appartenant au régime général (depuis 2006), au régime social des indépendants ou à la mutualité sociale agricole (depuis 2011) et certaines sections locales mutualistes correspondant aux mutuelles complémentaires (depuis 2015). Les patients sont représentatifs de la population générale française sur l'âge, le sexe et la consommation de soins.

Les données sont particulièrement proches de celles du SNIIRAM, les 2 bases contenant les mêmes données pseudonymisées et individualisées pour chaque patient. De même, l'EGB contient pour les 660 000 patients toutes les données (30,33,34) :

- Hospitalières grâce au chaînage au PMSI : date d'entrée, date de sortie, diagnostics posés à l'hôpital et codés selon la 10th revision of the International Classification of Diseases and related health problems (ICD-10) et les procédures médicales principales codées selon les codes de la classification commune des actes médicaux (CCAM)
- De remboursements de soins ambulatoires : date de délivrance, de consultation, Codes Identifiants de Présentations (CIP) ou Anatomical Therapeutic Classification (ATC) de chaque médicament dispensé.
- Sociodémographiques : âge, sexe, date de naissance, date de décès, régime de protection sociale
- De causes médicales de décès grâce au chaînage au registre CépiDC de l'INSERM
- Relatives à l'enregistrement du patient à une Affection de Longue Durée (ALD) : identifiée par codes ICD-10, date de diagnostic et de fin de la maladie.

Les données accessibles dans l'EGB présentant un risque important de ré-identification des sujets (dates de naissance et de décès, lieu de naissance, dates et lieux des soins, etc.) ne sont pas accessibles en Open Data à l'inverse des données de remboursement de médicaments par exemple, disponible sur Open'Medic (22). Ainsi, l'accès à l'EGB est encadré par l'Assurance Maladie et deux voies permettent d'y accéder :

- L'accès permanent : Pour les organismes chargés d'une mission de service public et définis par décret (35). La liste de tous les organismes avec un accès permanent est présentée dans l'Annexe 1. Pour avoir accès au SNDS et travailler sur le portail de

l'Assurance Maladie, il faut suivre les formations obligatoires dispensées par l'Assurance Maladie. Le circuit de formation est présenté sur la Figure 6.

- L'accès sur projet : Tous les autres demandeurs, public ou privé, peuvent avoir accès à une extraction des données du SNDS pour un projet d'intérêt public à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé nécessitant une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et un avis favorable du Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CESREES). Les différentes voies d'accès sur projet sont détaillées sur la Figure 7 tirée du processus d'accès aux données du SNDS.

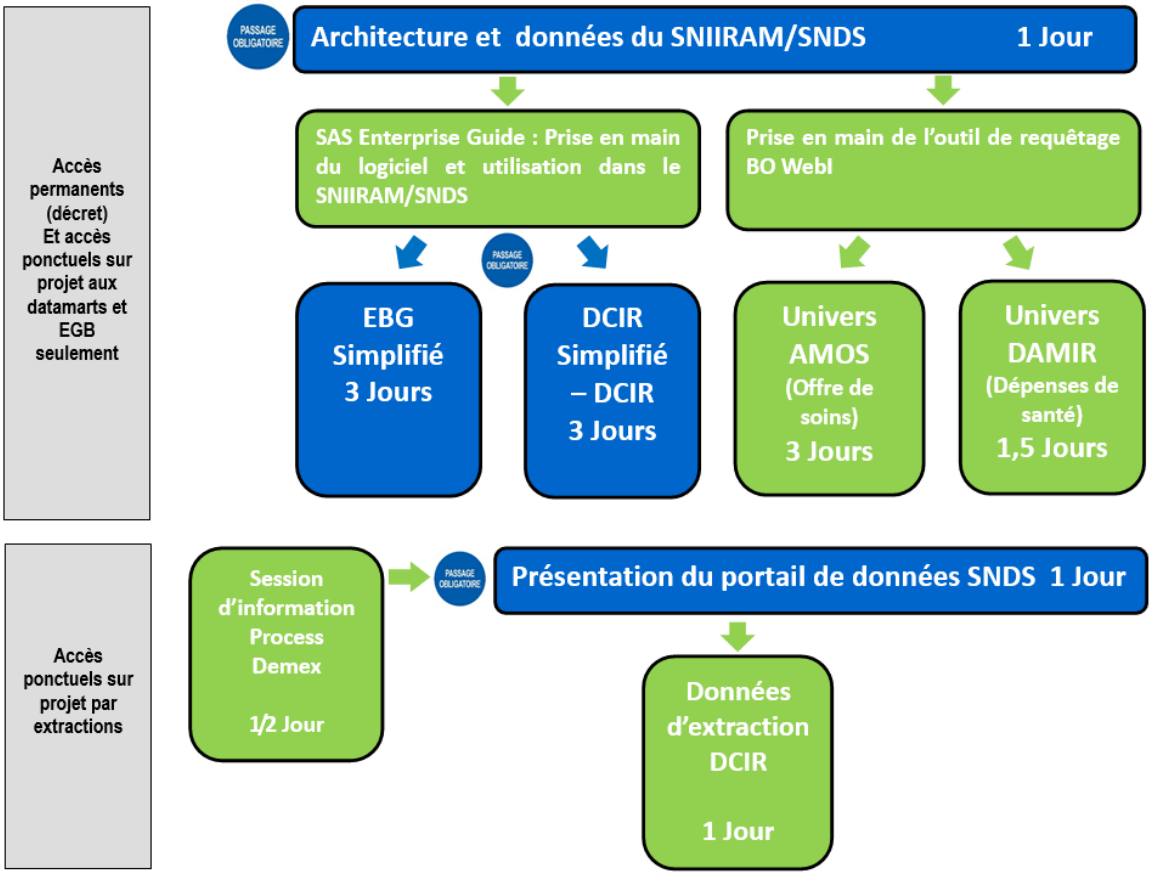

Figure 6. Formations pour accès au SNDS *(37)*.
Les formations en bleues sont obligatoires et celles en vertes sont facultatives

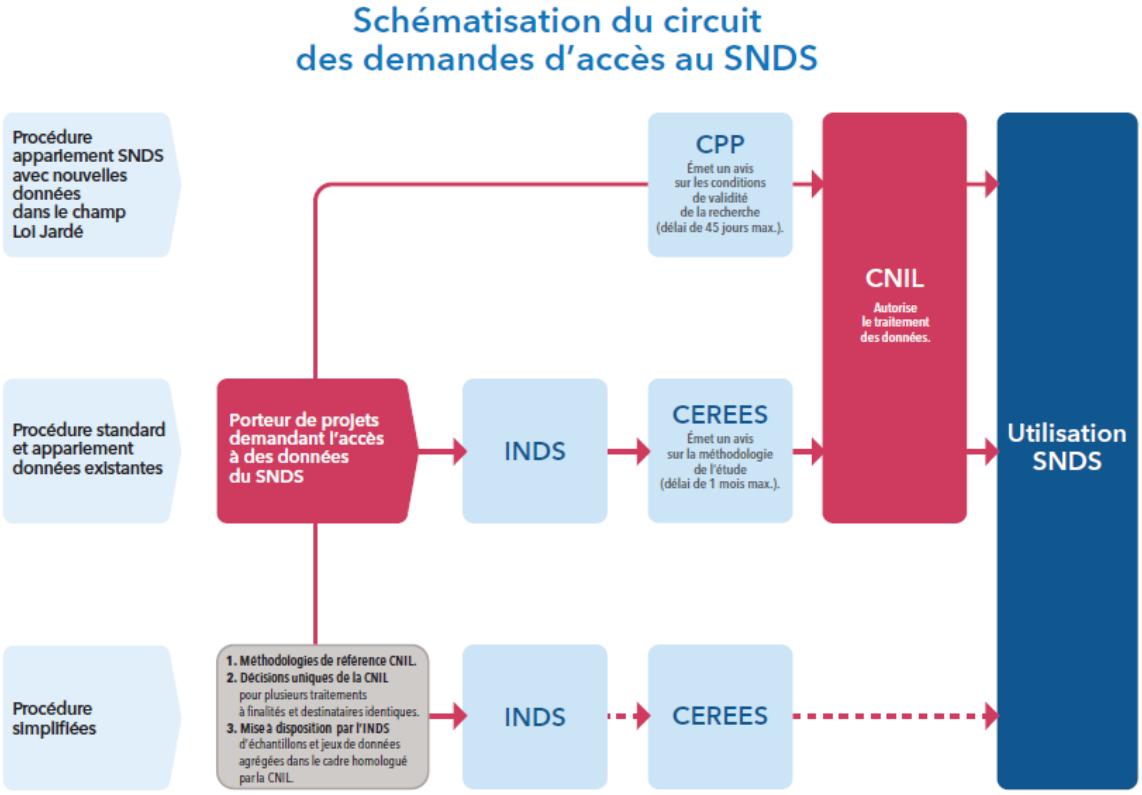

Figure 7. Conditions d'accès au SNDS sur projet *(36)*.
Le CEREES est aujourd'hui remplacé par le CESREES

3) Intérêts de ces bases de données

Ces bases de données médico-administratives présentent de nombreux intérêts. Tout d'abord, les données présentes sont d'une grande qualité, les patients sont représentatifs de la population française et il s'agit d'une des bases les plus importantes au monde en terme de nombre de patients présents. Le SNDS est un entrepôt recensant plus de 3 000 variables différentes et un flux annuel de 1,2 milliard de feuilles de soins, 11 millions de séjours hospitaliers et 500 millions d'actes de soins, ce qui représente une remontée d'information annuelle de 450 téraoctets de données (27). De plus, les données recueillies de façon prospectives, pour s'affranchir du biais de mémorisation, présentent une grande homogénéité dans le codage (38). Cette possibilité d'inclure d'aussi larges populations

permet de mener des études avec une puissance extrêmement importante même dans le cas d'événements ou d'expositions particulièrement rares ou sur des populations trop peu représentées dans les essais cliniques (femmes enceintes par exemple) (39).

4) Limites de ces bases de données

Une des principales limites à l'utilisation de ces bases de données est la difficulté d'identification des pathologies et des événements. La validité des codes diagnostics est incertaine, notamment pour les pathologies ne nécessitant pas d'hospitalisation puisque nous ne pouvons pas avoir accès aux diagnostics des médecins de ville. Cependant, cette limite est moins problématique pour les pathologies nécessitant une hospitalisation. En effet, le codage des actes et diagnostics dans le PMSI étant associé à un objectif économique, il est souvent particulièrement bien réalisé. De plus, l'Assurance Maladie et Epi-Phare ont développé, validé et publié plusieurs algorithmes d'identification de certaines pathologies et données socio-comportementales absentes du SNDS (consommation d'alcool, obésité ou tabagisme par exemple) (40,41).

La deuxième limite principale est liée à l'exposition. En effet, ces bases de données sont avant tout des bases médico-administratives de remboursement, elles n'ont pas pour objectif d'évaluer la consommation des soins mais de recenser les remboursements que réalisent l'Assurance Maladie. Ainsi, l'information sur l'exposition d'un patient à un médicament est renseignée dès lors que ce dernier effectue la demande de son remboursement mais ne préjuge pas de la prise effective du médicament, l'adhésion thérapeutique du patient est donc une limite importante à prendre en compte. La dose perçue et la durée de traitement sont également extrapolées à partir du nombre de boîtes prises, de la fréquence de renouvellement et des Defined Daily Doses (DDD) définies par l'OMS (42). A noter que seuls les

médicaments remboursés sont connus dans cette base, il manque tous les médicaments « conseils » dits « OTC : Over The Counter » qui ne peuvent pas être identifiés ni mesurés.

La troisième limite principale est l'absence de certaines données qui peuvent être des facteurs de confusion importants dans les études :

- Sociodémographiques : le niveau d'étude, le niveau de revenus, la catégorie socio-professionnelle par exemple
- Comportementales : la consommation éthylique, la consommation tabagique, la pratique d'une activité sportive par exemple
- Informations cliniques : les résultats d'examens biologiques, les résultats d'imagerie médicale. Seule la réalisation de l'examen est recensée (34).
- Exposition médicamenteuse pendant l'hospitalisation : durant le séjour hospitalier, seuls les médicaments en sus du Groupe Homogène de Séjour (GHS) sont renseignés, les autres prises médicamenteuses sont inclues dans le GHS et ne sont pas renseignées. Cette absence d'information sur l'exposition médicamenteuse durant l'hospitalisation correspond au biais de temps non mesurable et est représenté schématiquement sur la Figure 8 (43).

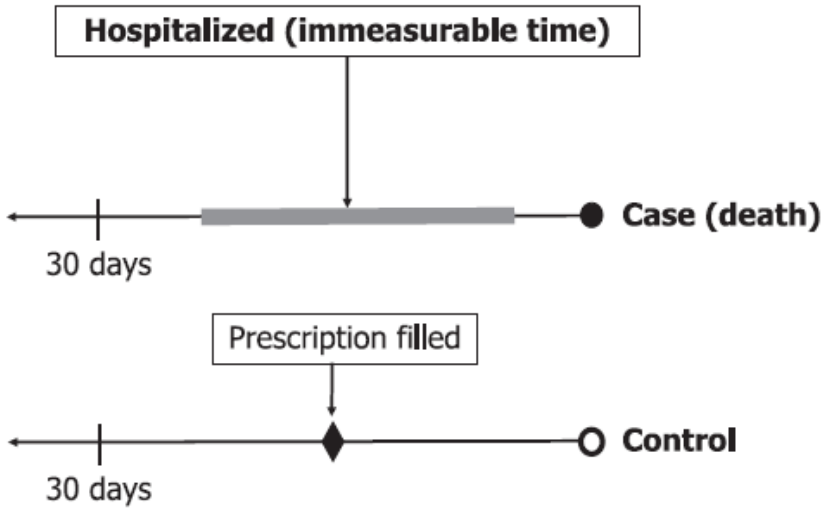

Figure 8. Représentation d'une étude cas-témoins avec une période d'exposition de 30 jours avant la survenue de l'événement. Le temps passé à l'hôpital n'étant pas mesurable car les délivrances de pansements ne sont pas recensées *(43)*.

Enfin, la quatrième limite principale est inhérente aux études observationnelles. Il s'agit de la présence de biais potentiels qui peuvent faire conclure à tort à une association ou au contraire masquer une réelle association. Dans les études épidémiologiques, le premier biais à craindre est le biais de sélection, il est peu probable dans le cas d'études sur bases de données du fait de la présence quasi-exhaustive de la population française dans le SNDS et de la représentativité de cette population dans l'EGB. Le second biais, le plus important dans le contexte de ces études sur bases de données de santé en vie réelle, est le biais de confusion. Le 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'événement sans être sur le chemin causal entre l'exposition et l'événement. La Figure 9 représente ce biais de confusion. Un exemple de biais de confusion : association entre l'exposition aux contraceptifs hormonaux et la survenue de mélanome. Ici, le facteur de confusion est l'exposition au soleil, en effet, les contraceptifs oraux sont majoritairement utilisés par des femmes jeunes qui s'exposent davantage au soleil que les non-utilisatrices. L'exposition au soleil est associée à la fois à la prise de contraceptifs oraux et à la survenue de mélanome (44).

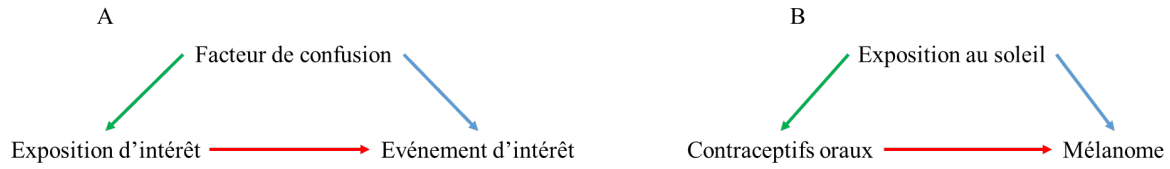

Figure 9. Représentation du biais de confusion.
A : Représentation générale.
B : Représentation de l'exemple avec l'exposition au soleil comme facteur de confusion.

Il existe différentes techniques méthodologiques pour tenter de limiter au maximum ce risque de biais de confusion.

Partie 3 : Méthodes de gestion de la confusion non mesurée dans les analyses de survie

1) Le groupe contrôle

Malgré leur importance grandissante, les études de pharmaco-épidémiologie sur bases de données sont décriées pour l'incomplétude de leurs informations concernant certains facteurs de confusions comme le tabac, l'alcool ou l'obésité par exemple. La confusion non mesurée est ainsi un des problèmes majeurs, si ce n'est le problème majeur, lors de la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie ou d'études observationnelles. Plusieurs méthodes ont été développées pour détecter et contrôler cette confusion non mesurée. À l'étape du design de l'étude, le choix du groupe contrôle ou de l'appariement sur score de propension par exemple sont des moyens limitant l'impact de ce biais. À l'étape de l'analyse statistique, le PERR peut être utilisé.

Les essais cliniques randomisés sont considérés comme le « gold standard » de l'évaluation médicamenteuse en vue d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (45,46). Cependant, ils présentent certaines limites dans l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du médicament :

- Les événements indésirables rares sont difficilement détectables et analysables : nombre de patients inclus trop faible.
- Les événements avec un long temps de latence présentent le même problème : temps de suivi trop faible.
- L'efficacité dans certaines populations particulières : exclusion des femmes enceintes et des personnes âgées très fréquente par exemple.
- L'efficacité en vie réelle : protocole de prise du traitement extrêmement cadré dans les essais cliniques, souvent éloigné de la prise réelle par les patients.

Dans ce contexte, les études observationnelles de pharmaco-épidémiologie sont une excellente alternative pour répondre à ces questions de sécurité et d'efficacité des médicaments (46–49). Néanmoins, l'absence de randomisation expose à une distribution inégale entre le groupe exposé et le groupe contrôle concernant les caractéristiques des patients, ainsi une comparaison directe sera probablement biaisée par un déséquilibre entre facteurs de confusion non mesurés (46,50–52). Un facteur de confusion est associé à l'exposition et à l'événement d'intérêt sans être sur le chemin causal de ces derniers, comme cela a été présenté **Partie 2** et Figure 9.

Le choix du groupe contrôle est probablement le choix le plus important des études observationnelles pour limiter les facteurs de confusion liés à l'indication du traitement (53). L'utilisation d'un comparateur actif et de patients incidents de l'exposition est actuellement une des meilleures options pour accroître la comparabilité des facteurs de confusion mesurés et non mesurés entre les groupes, avant tout ajustement statistique, et pour prendre en compte les biais relatifs au temps (biais de déplétion des susceptibles et biais de temps immortel) (45,54).

Un comparateur actif est défini comme un autre médicament que le médicament d'intérêt, utilisé dans la pratique courante et ayant la même indication. Il permet de sélectionner des patients dans le groupe contrôle beaucoup plus semblables que des patients non-exposés concernant des facteurs comme la gravité de la maladie ou le risque d'être hospitalisé par exemple. Un bon exemple de comparateur actif est la pioglitazone dans l'étude de la rosiglitazone, les deux médicaments ont la même indication (2ème ligne de traitement du diabète), sont de la même classe médicamenteuse et ont été mis sur le marché à peu près en même temps : cela signifie que l'attribution à un médicament plutôt qu'un autre se rapproche d'une attribution au hasard, et donc de la randomisation des essais cliniques (45,55).

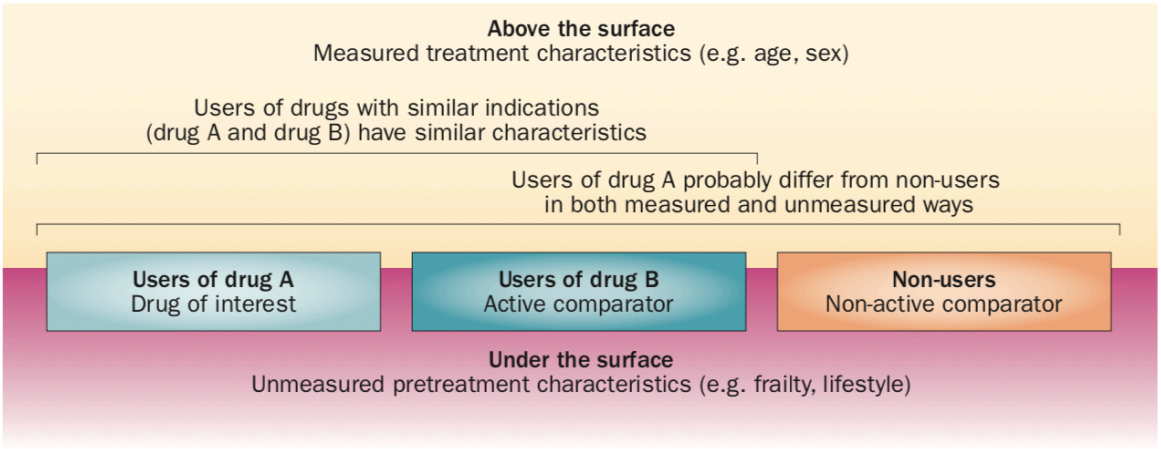

Figure 10. Les différences dans les caractéristiques des patients sont plus importantes entre les utilisateurs du traitement d'intérêt et les non-utilisateurs qu'entre les utilisateurs du traitement d'intérêt et les utilisateurs d'un comparateur actif (45)

Un utilisateur incident du traitement d'intérêt est défini comme un patient n'ayant jamais été exposé au traitement d'intérêt. L'utilisation de patients incidents (dans le groupe exposé et le groupe contrôle) permet de limiter le biais de déplétion des susceptibles (45,54,55).

Le biais de déplétion des susceptibles correspond au fait que l'introduction d'un traitement est associée à une augmentation précoce de l'incidence d'un événement aigu. C'est-à-dire que plus le temps d'exposition augmente, plus le nombre de patients susceptibles de présenter l'événement diminue (54,56). Ainsi, si on sélectionne des patients déjà traités par le médicament d'intérêt (patients prévalents), on va diminuer l'incidence de l'événement d'intérêt dans le groupe traité et donc sous-estimer l'association entre l'exposition et l'événement.

Le biais de temps immortel survient lorsqu'un patient est classé comme exposé à son entrée dans la cohorte mais avant sa première prise de traitement. Ce temps entre l'entrée dans la cohorte et le début de l'exposition est appelé « immortel » puisqu'aucun événement ne peut survenir durant cette période car le patient mal classé est obligatoirement en vie (ne présente pas l'événement) pour pouvoir recevoir le traitement. Ce biais de classification de temps non-exposé en exposé va systématiquement produire un résultat faux et protecteur pour le

traitement d'intérêt, la Figure 11 tirée de Suissa et al. résume ce biais à travers l'exemple de corticoïdes inhalés dans le cancer du poumon (54,57).

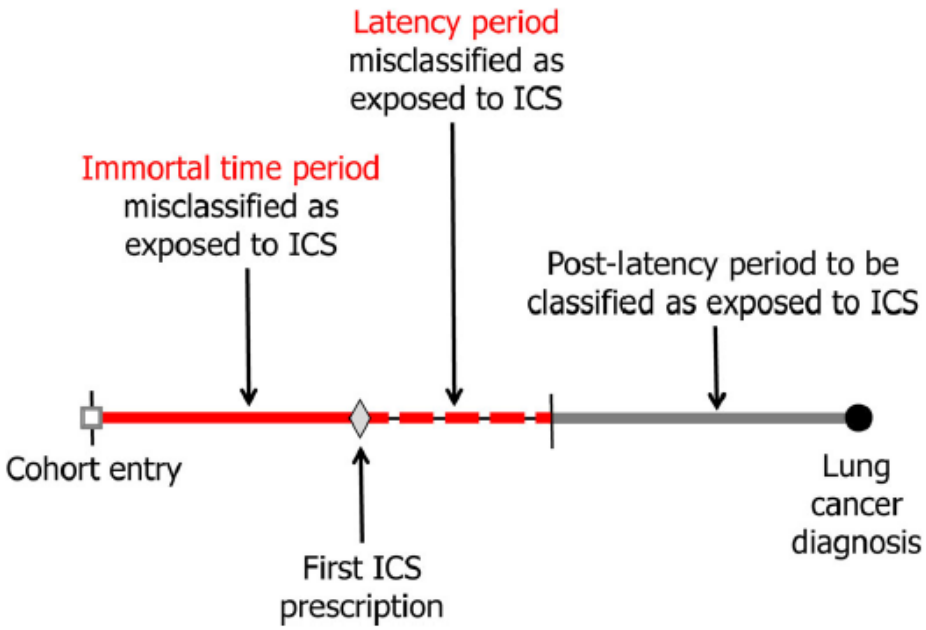

Figure 11. Illustration du biais de temps immortel. ICS : inhaled corticosteroids *(54)*

Pour la sélection du groupe contrôle, borner l'analyse aux patients incidents présentant un traitement actif autre que le médicament d'intérêt est considéré comme le « gold standard ». Cependant, il n'est pas toujours possible de trouver un comparateur actif pertinent. C'est par exemple le cas des bisphosphonates dans l'ostéoporose qui ne connaissent actuellement aucune alternative thérapeutique ayant la même indication, c'est-à-dire première ligne de traitement dans l'ostéoporose. Ainsi, les alternatives thérapeutiques sont utilisées seulement en cas d'échec des bisphosphonates et les patients présentent donc des caractéristiques très différentes. Dans ce contexte, des scores d'appariement ont été développés pour apparier les patients sur la probabilité d'être exposé au traitement (score de propension) pour les études de cohorte ou la probabilité de présenter l'événement (score de risque de maladie) pour les études cas-témoins.

2) Le score de propension classique et à haute dimension

Le score de propension est la probabilité conditionnelle pour un patient d'être assigné au groupe traitement en fonction de certaines covariables définies, comme présenté par Rosenbaum et Rubin (58). Ces auteurs en formalisant ce qu'est le score de propension et en détaillant ses différentes applications (appariement ou ajustement sur ce score) ont conclu que l'ajustement sur le score de propension continu était suffisant pour éliminer les biais attribuables à toutes les covariables présentes dans le score (58,59).

Récemment, l'ajustement grâce à un score de propension à haute dimension (hd-PS) a été proposé pour identifier les facteurs de substitution du facteur d'intérêt pertinents pour améliorer la gestion des facteurs de confusion (60–63). Le principe développé par Schneeweiss et al. est la création d'un algorithme qui identifie un nombre extrêmement important de covariables dans les bases de données médico-administratives, élimine les covariables avec une prévalence et un risque de biais faible et enfin ajuste sur les covariables restantes en utilisant des techniques de score de propension (60). La plus grande force de l'algorithme reste l'exploitation de l'information normalement inaccessible dans les bases de données (consommation tabagique, alcoolique ou Indice de Masse Corporelle par exemple) (60,63).

Plusieurs études ont évalué la performance et l'intérêt de ce score de propension à haute dimension (62,64,65). Garb et al. ont comparé le score de propension traditionnel créé à partir d'une régression logistique multivariée sur 79 covariables d'intérêt et le score de propension à haute dimension créé à partir de l'algorithme de Schneeweiss et al. Leur étude évalue le risque d'hémorragie gastro-intestinale après la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (inhibiteurs de COX-2 ou anti-inflammatoires non-stéroïdiens traditionnels) dans une base de données médico-administratives allemande. Nous savons que les inhibiteurs de COX-2 réduisent le risque d'hémorragie gastro-intestinale de 50 à 60% dans les essais

cliniques par rapport aux inhibiteurs de COX non sélectifs (66,67). A cause de cet effet attendu des inhibiteurs de COX-2, ils sont préférentiellement prescrits chez les patients présentant déjà des complications gastro-intestinales, une analyse sans ajustement expose donc à un biais par indication et un faux effet protecteur des anti-inflammatoires non-stéroïdiens traditionnels. Au total, plus le score de propension à haute dimension prend en compte de covariables, plus les résultats se rapprochent de ceux obtenus dans les essais cliniques. De manière générale, le score de propension à haute dimension améliore toujours l'estimé de l'effet comparativement à aucun ajustement et à un ajustement sur score de propension classique, ces résultats sont résumés sur la figure 12 tirée de leur article (62).

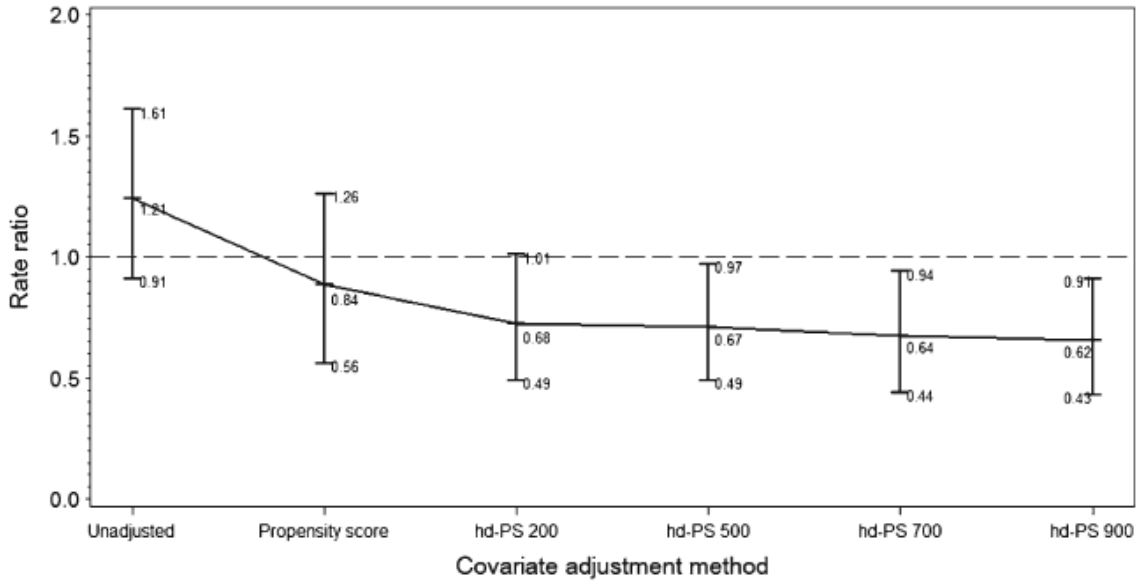

Figure 12. Rate ratio des complications gastro-intestinales hautes en fonction de la méthode d'ajustement *(62)*

Sur le même principe, Hallas et Pottegård ont étudié la performance du score de propension à haute dimension sur l'analyse des saignements gastro-intestinaux hauts dans la base de données médico-administratives danoise. Au total, leurs conclusions sont les mêmes. Le score de propension à haute dimension fonctionne dans les bases de données nordiques et il est plus efficace qu'un ajustement après sélection clinique de certaines variables d'intérêt

(65). De plus, les auteurs soulignent l'intérêt important de cette méthode dans le cas où les covariables de pertinence clinique ne sont pas accessibles ou pas connues. En outre, il peut être utile dans le screening de multiples associations dans de larges bases de données. En effet, il serait impossible de sélectionner manuellement les facteurs de confusion pour chaque association testée, mais le score de propension à haute dimension peut être appliqué sans recourir au raisonnement clinique (65). Cette notion devient particulièrement intéressante et importante à l'heure d'analyses réalisées sur plusieurs bases de données ensembles comme aux Etats-Unis avec l'initiative Sentinel et en Europe avec le projet Darwin (68,69).

3) Le Prior Event Rate Ratio (PERR)

Le Prior Event Rate Ratio (PERR) a été proposé pour réduire le biais dû à la confusion non mesurée dans les analyses de survie (70–72). La méthode s'appuie sur un plan avant-après et repose sur l'hypothèse que les différences de résultats entre les patients exposés avant de recevoir le traitement et les patients non-exposés avant que le patient exposé auquel ils sont appariés reçoive le traitement, reflètent l'effet combiné des facteurs de confusion indépendamment de tout effet du médicament à l'étude. Cette méthode exige donc que les cohortes exposée et non exposée n'aient pas reçu le médicament à l'étude avant la date index, c'est-à-dire la date à laquelle la cohorte exposée a reçu le médicament pour la première fois et la date appariée pour les patients non exposés. Le PERR est estimé par le rapport de deux hazard ratio (HR) non ajustés : le HR non ajusté post-exposition du groupe exposé par rapport au groupe non exposé (HR.post) et le HR non ajusté d'événements pré-exposition du groupe exposé par rapport au groupe non exposé (HR.prior) : PERR = HR.post/HR.prior (46,52,70,72–75).

Par conséquent, diviser le HR de l'événement d'intérêt par le HR de cet événement d'intérêt avant la période d'étude devrait corriger les effets de tous les facteurs de confusion identifiés et non mesurés. Ainsi, s'il n'y a pas de facteurs de confusion non mesurés, le modèle de COX ajusté retrouve les mêmes résultats que l'essai clinique randomisé et le PERR retrouve les mêmes résultats que le modèle de COX. S'il y a des facteurs de confusion non mesurés, les résultats retrouvés par le PERR devraient différer des résultats retrouvés par le modèle de COX. L'étude de Tannen et al. évaluant l'efficacité du PERR suggère qu'à chaque fois qu'il existe la présence de facteurs de confusion non mesurés (le modèle de COX et les essais randomisés retrouvent des résultats différents), le PERR produit systématiquement des résultats plus proches de ceux de l'essai clinique (72). Toujours dans la même étude, l'observation la plus importante est que dans tous les cas, sauf un, où une confusion non mesurée semble être présente, le PERR l'a identifiée en différant de manière significative par rapport au modèle de COX. Ces résultats sont résumés dans la Figure 13. D'autres études ont également retrouvé des résultats similaires, Yu et al. et Rodgers et al. qui se sont penchés sur les performances du PERR ont conclu à une réduction significative du risque de biais comparativement au modèle de COX ainsi qu'à des résultats plus proches des essais cliniques randomisés (70,74).

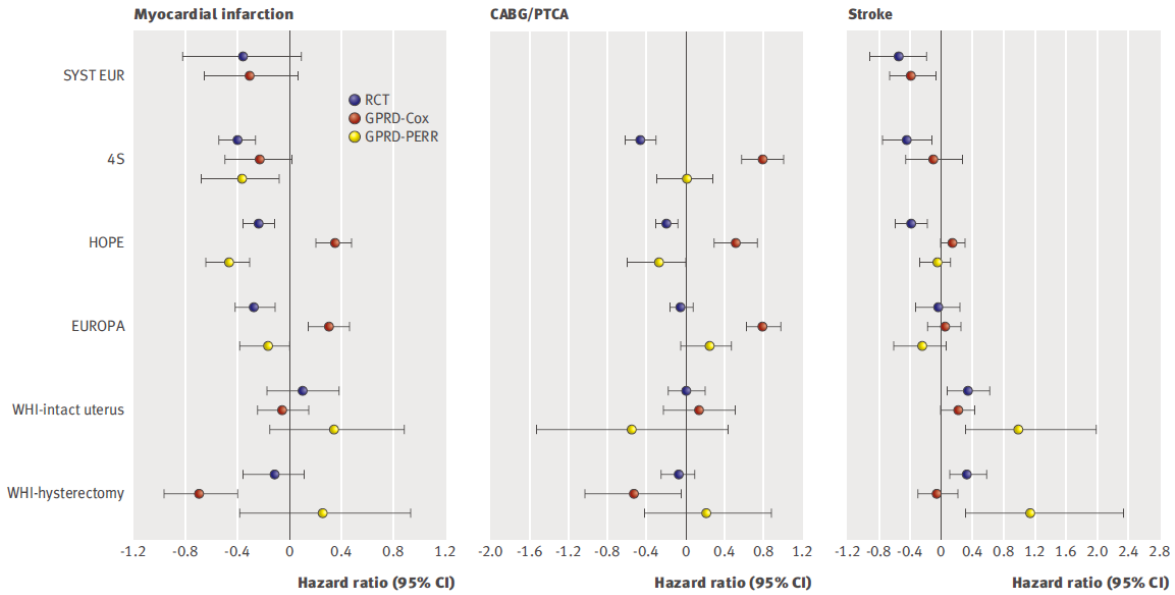

Figure 13. Comparaison entre les HR obtenus par essais cliniques randomisés, COX ou PERR *(72)*

4) Analyses de sensibilité et futur

Enfin, la réalisation d'analyses de sensibilité permet d'apprécier la robustesse des résultats et d'effectuer un « diagnostic » de la présence ou non de facteurs de confusion non mesurés. Elles permettent d'évaluer le degré de variabilité des résultats d'une étude en fonction des choix méthodologiques effectués. Ces analyses de sensibilité doivent idéalement faire l'objet d'un raisonnement a priori formalisé afin de faciliter l'évaluation et d'augmenter l'utilité des résultats (53,76). Des études récentes ont même démontré que la réalisation de centaines ou de milliers d'analyses de sensibilité pour évaluer l'influence des choix méthodologiques pour les études menées dans les bases de données de santé devient réalisable et pourrait être une des orientations futures pour évaluer la robustesse des résultats dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie (77).

Minimiser la confusion résiduelle est un des objectifs principaux du futur de la pharmaco-épidémiologie et même si de nombreuses nouvelles méthodes ont été développés, il reste des

progrès à réaliser pour atteindre l'assurance d'avoir des résultats non biaisés et permettre d'orienter les décisions de santé publique. Un développement qui prend actuellement de plus en plus d'importance est de lier les données de santé de ces bases médico-administratives avec les données de santé des patients provenant des registres, des consultations médicales ou des laboratoires d'analyse par exemple. Ce lien permettrait de récupérer les données manquantes qui font cruellement défaut à l'analyse sur bases de données (IMC, catégories socio-professionnelles, dispensations médicamenteuses à l'hôpital, etc.) (55).

Partie 4 : Risk of skin ulcer and use of bisphosphonates: a national cohort study in the French healthcare database

Clément JAMBON-BARBARA [1], Claire BERNARDEAU [1], Julien BEZIN [4], Matthieu ROUSTIT [2,3], Sophie BLAISE [2,5], Jean-Luc CRACOWSKI [1,2], Charles KHOURI [1,2,3].

[1]Pharmacovigilance Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

[2]Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1300, HP2, F-38000, Grenoble, France.

[3]Univ. Grenoble Alpes, Inserm CIC1406, Grenoble Alpes University Hospital, F-38000, Grenoble, France.

[4]Bordeaux University, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, Team Pharmacoepidemiology, UMR 1219, Bordeaux, France.

[5]Univ. Grenoble Alpes, Department of Vascular Medicine, Grenoble Alpes University Hospital, F-38000 Grenoble, France.

Corresponding author:

Charles KHOURI, Pharmacovigilance department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.

Postal address: Centre Regional de Pharmacovigilance, CHU Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

Tel: +33 4 76 76 51 45

Fax: +33 4 76 76 56 55

E-mail: ckhouri@chu-grenoble.fr

ABSTRACT

Background: Previous pre-clinical and pharmacovigilance disproportionality analyses highlighted a safety signal of cutaneous ulcer with bisphosphonate use. We aimed to examine the risk of skin ulcer after bisphosphonate exposure and assess whether unmeasured confounding explains this association.

Methods: This population study used a representative sample of the French health reimbursement insurance database: Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) from 2006 to 2019. To limit and assess the impact of the design and methodological choices on the association between skin ulceration and exposure to bisphosphonate, we used several methods: a Cox proportional hazards analysis (censuring time 2 years after first exposure) and a Prior Event Rate Ratio (PERR) analysis (over the 2 years periods before and after the first bisphosphonate reimbursement), using two propensity matched control groups, and either the first episode of incident ulceration or multiple event-time outcomes.

Results: The COX regression, among 8,553 bisphosphonates exposed patients and 34,888 controls, with no prevalent skin ulcer, yielded a Hazard Ratio (HR) of 1.48 (1.35 - 1.63) for patients exposed to bisphosphonates compared to controls. The PERR analysis, among 9,200 bisphosphonates exposed patients and 36,796 controls, showed a non-significant HR of 1.04 (0.86-1.25). The results were similar using another control group and multiple event-time outcomes procedures.

Conclusion: The association between the use of bisphosphonates and the risk of skin ulcer found in the COX regression analysis is likely to be due entirely to unmeasured confounding factors.

Key words: bisphosphonates, skin ulcer, health database, pharmacoepidemiology

Introduction

Chronic wounds are currently a major public health concern (5,9,10). In the United States, it is estimated that at least 4.5 million people have chronic wounds which 25 to 50% are not fully cured at 6 months despite optimal treatment and the point prevalence is 1.47 cases per 1,000 of the population in the United Kingdom (5). They negatively affect quality of life (pain and social discomfort) and represent a substantial economic burden to healthcare systems (78–80). Several factors could be implicated in the skin ulcer pathogenesis such as infection, vasculitis, stasis, ulcerating skin diseases, cancer, undernutrition etc. (81).

Among them, cutaneous microvascular dysfunction plays a key role in the pathophysiology of skin ulcers, whatever their etiology (pressure, vascular, or diabetic ulcers) (82). Indeed, the integrity of the skin microcirculation is essential to nutrient and oxygen supply to the tissue.

A number of recently marketed drugs, such as tyrosine kinase inhibitors or angiogenesis inhibitors, are linked to vascular adverse drug reactions (ADRs); from frequent ADRs such as thromboembolic events or arterial hypertension identified in clinical trials to extremely rare ADRs such as pulmonary arterial hypertension identified after drug marketing (83,84). Through various mechanisms that are directly or indirectly related to the skin microcirculation (e.g. induction of a pro-thrombotic state, vasoconstriction, capillary rarefaction, endothelial dysfunction), these drugs may increase the risk of skin ulcer or delay wound healing (85).

In this context, our team performed a pharmacovigilance disproportionality analysis on the WHO pharmacovigilance database VigiBase® to identify potential signals of drugs associated with higher reporting of skin ulcers (15). This study allowed identifying most drug classes already known to increase the risk of skin ulcer (e.g. methotrexate, tyrosine

kinases inhibitors, hydroxycarbamide…). Furthermore, these analyses also generated signals for recently marketed drugs (e.g. afatinib, ibrutinib), but also for old drugs such as digoxine, bisphosphonates or cox-2-inhibitors.

Despite numerous well-described adverse events in the literature, there are only a few case reports relating bisphosphonates to cutaneous reactions notwithstanding pharmacological plausibility (15,16). Indeed, there is increasing evidence that bisphosphonates, especially zoledronic acid, inhibit cell migration and angiogenesis through inhibition of the EGFR/Akt/PI3K pathway and the VEGF, and induce apoptosis of fibroblasts and vascular endothelial cells (17–20). To our knowledge, no previous study has explored the association between bisphosphonates and skin ulcers despite a large potential impact in the population. In fact, bisphosphonates are currently the first-line treatment of osteoporosis and are used, in France, by more than 450,000 patients each year (22).

The main objective of this study is therefore to evaluate the risk of skin ulceration linked to bisphosphonate exposure, in the French population, using different approaches to assess the impact of the design and of methodological choices on the results (70,77,86,87).

Methods

Data source

This cohort study has been conducted using reimbursement data from the Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) which is a random representative sample to the 1/97th of the French population covered by health insurance, and contains data from 660,000 subjects (88). EGB has been extensively used and validated for pharmacoepidemiology research (30,34,89). The patients are representative on age, gender and health care expenditure, and are selected based on a random social security key number. The database contains anonymised individual patient data. The EGB database is linked to the hospital discharge summary database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI) that contains the following hospital data: dates of entry and discharge, diagnosis coded using ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th revision), codes of the main medical procedures). The EGB is also linked to reimbursement of outpatient care data (delivery date, CIP codes, ATC codes) (30,90,91). For each eligible patient, demographics data (age, gender, date of death, affiliation scheme), and registration with a long-standing disease (ALD) are available (extracted from ICD-10 codes, date of beginning and end of disease).

Study population

The cohort is composed by all beneficiaries present in the EGB aged 18 years or over in 2006, protected during all the study period by the Régime Général scheme and alive in 2008. All patients included in the cohort have been followed from January 01, 2006 until the date of death or December 31, 2019 whichever comes first. We identified an exposed group from this source cohort as the people who received a first prescription for an oral bisphosphonate in EGB at least two years after they started contributing data during the study period (that is,

new users). Up to four non-exposed subjects matched on a propensity score composed the control group. We constructed the time conditional propensity score with conditional logistic regression stratified by exposure set to predict the probability of receiving a bisphosphonate comparing with no use of bisphosphonate using known and identifiable risk factors of skin ulcer (5,11,92–94). The covariates used for the propensity score are gender, age, peripheral vascular disease, urinary incontinence, faecal incontinence, number of hospitalization during the year prior index date (approximation of health care consumption), diabetes, thrombosis, high blood pressure, hyperlipidaemia, smoking status, obesity and corticoid consumption in the two years before index date as a categorical variable (no consumption ; less than 30 days of cumulative consumption ; between 30 and 90 days of cumulative consumption ; more than 90 days of cumulative consumption). The codes used for all diseases have previously been validated by the French Assurance Maladie, GEODES from Santé Publique France or the French pharmacoepidemiologic team Epi-Phare (40,41,95) and are presented un supplementary material (Table S1).

Drug exposure definition

Bisphosphonates exposure is defined by the first reimbursement of at least one box of bisphosphonates during the study period with no reimbursement between January 01, 2006 and January 01, 2008. We only selected oral bisphosphonates alone or in association and we excluded patients with a cancer to only keep ones with an osteoporosis indication. All codes for bisphosphonates identification are presented in supplementary material (Table S1).

Outcomes

We defined skin ulcer in the EGB using a list of bandages reimbursements identified by the "Liste des Produits et Prestations (LPP)" codes, i.e. at least 2 reimbursements of bandages

during 1 month. The list of bandages included hydrocolloid dressing, foam dressing, alginates dressing, hydrogel dressing, fiber dressing, active carbon, dressings containing hyaluronic acid, dressing with interfaces, dressings with petroleum jelly and adhesive dressing. The LPP codes are presented in supplementary material (Table S1 to S2). We identified vascular, diabetic and pressure ulcers through an identification algorithm previously validated by the French Assurance Maladie (8,11,41,96) (Figure 1). Firstly, we identified anti-bedsore mattress, cushion, compression bandage reimbursement by LPP codes and hospitalization for orthopaedic surgery, realization of an echo-Doppler by the "Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM)" codes presented in supplementary material (Table S1 and S3 to S5). Then, we defined an episode of cutaneous ulcer if there were at least two reimbursements of bandages during a month in our cohort and if the reimbursement was not associated with an orthopedic surgery in the 30 days preceding the bandages reimbursement. We established that 60 days or more without a bandage reimbursement defined the end of an episode of skin ulcer and we count for each patient the number of episode of skin ulcer as well as the mean duration of an episode.

To appraise the performances of the algorithm, we identified all hospitalizations of patients in the year before and after each episode of cutaneous ulcers and used ICD-10 codes of vascular, diabetic and pressure ulcers to assess their concordance with the defined types from the algorithm. All codes for ICD-10 skin ulcer identification are presented in supplementary material (Table S6). From the 4,876 patients with a skin ulcer, 735 were hospitalized in the year around bandages reimbursement for a skin ulcer and were included in this concordance analysis. Results from this concordance analysis between bandages reimbursement algorithm and hospitalization codes are summarized in supplementary material (Table S7).

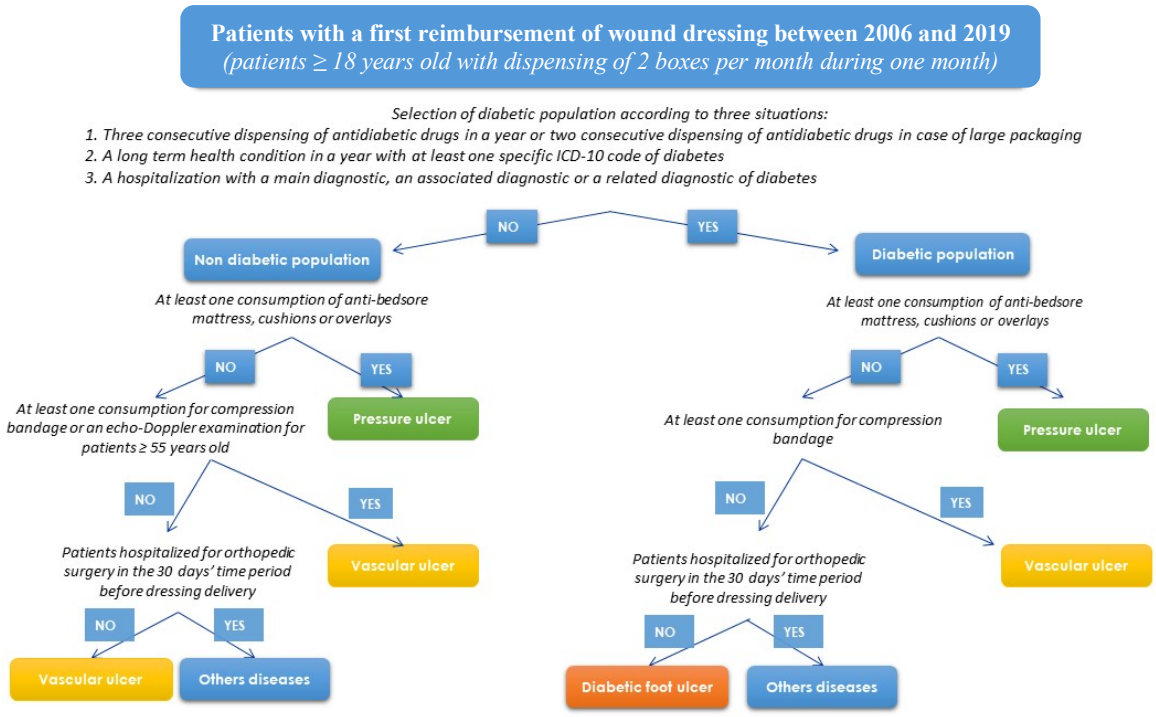

Figure 14. Selection algorithm of vascular, pressure and diabetic ulcers.

Study design

Overview of design used in our study are summarized in Figure 15.

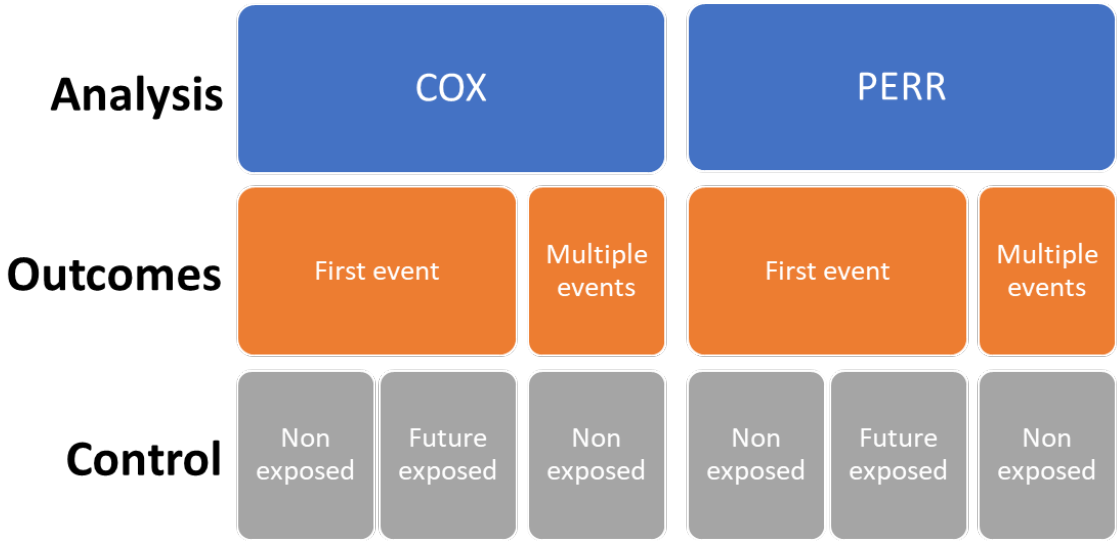

Figure 15. Overview of designs used. COX: Cox proportional hazards analysis; PERR: Prior Event Rate Ratio analysis

- COX proportional hazards analysis

We defined the index date on the exposed group as the first bisphosphonate reimbursement and on the unexposed group as the index date of the exposed individual they were matched to. We excluded individuals who had an occurrence of skin ulcer before this index date. We performed COX proportional hazards modelling to estimate the hazard ratio (HR) and the 95% confidence intervals (95% CIs) for the risk of skin ulcers associated with bisphosphonate exposure. We considered the first occurrence of skin ulcer after the index date for the first-event design or all skin ulcers occurrence in the two years from the index date for the multiple event-time outcomes design. We censored the follow-up at the date of death, the date of first skin ulcer (only for first event cohort) or on December 31, 2019, whichever comes first.

- Prior Event Rate Ratio (PERR)

The PERR analysis has been proposed to reduce bias due to unmeasured confounding factors in survival analyses (Figure 16) (70–72). We defined the index date similarly as on the COX proportional hazards analysis. The method relies on a before and after design and is based on the assumption that the difference between exposed and unexposed patients prior-exposure reflects the combined effect of confounders independently of any impact of the drug exposition. The prior-exposure period was the two years before index date and the post-exposure was the two years after index date for both groups. Therefore, it provides an estimate of the effect of drug exposition adjusted for known and unknown confounders. As for COX analysis, we used first-event and multiple event-time outcomes for the PERR analysis. We censored the follow-up at the date of death, the date of first skin ulcer (only for first event cohort), on December 31, 2019 or 2 years after index date, whichever comes first.

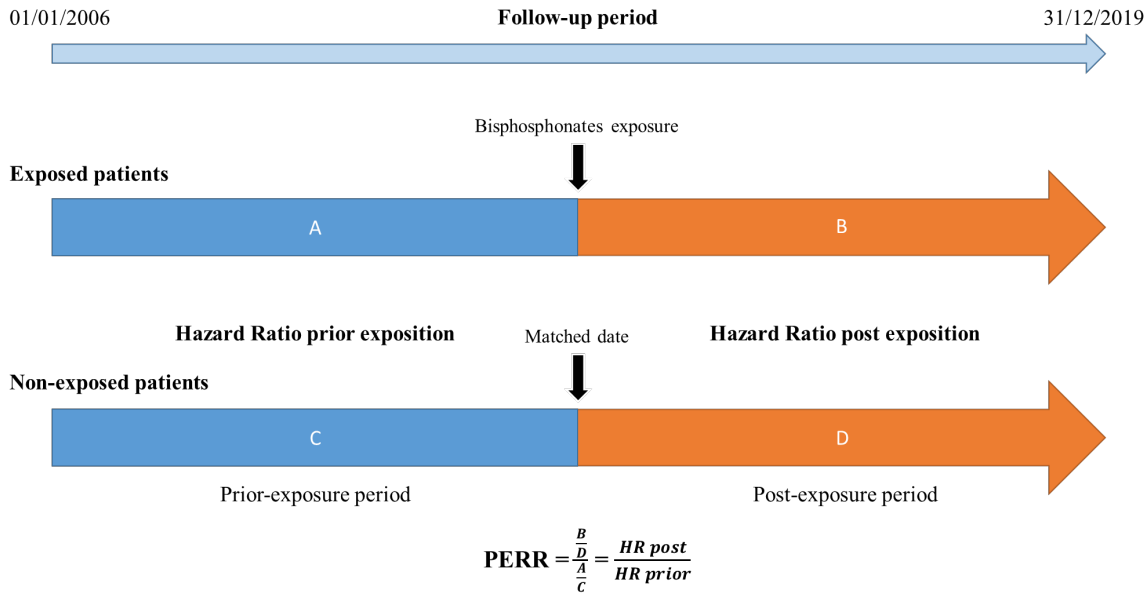

Figure 16. Prior Event Rate Ratio adjustment method. Prior-exposure period means time before index date (bisphosphonate reimbursement date for exposed cohort and matched date for unexposed patients); post-exposure period means times after bisphosphonate exposure

- Control groups

Two control groups were used in both analyses: 1/ we individually matched the exposed patients with a one to four ratio by propensity score (detailed in study population) with unexposed patients who had never received a bisphosphonate reimbursement and will not receive one during all the study period or 2/ we individually matched the exposed patients to patients who will be exposed in at least 2 years in the future. To compose this second control group, we used a second propensity score and matched exposed patients as 1:4 with return of the controls to the pool after each matching. Therefore, on this second cohort, a subject that is control at time T for a first exposed patient, could be control at time T+1 month for a second patient and could be in the exposed group at time T + 2 years.

Statistical analysis

We calculated descriptive summary characteristics for the study population by exposure status.

For the first event analysis, we considered the first occurrence of skin ulcer within 2 years before the index date (for the PERR only) and similarly within 2 years after (for both analyses). For the multiple-event time outcome analysis, we did not censor at the onset of the first event, instead we followed all patients for 2 years before and after index date, and counted every events that occurred during this time (86). In both analyses, we used COX proportional hazards modelling to estimate the hazard ratio (HR) for skin ulcer in individuals receiving bisphosphonates prior index date (HRpre) and post index date (HRpost), we obtained the PERR HR by doing the ratio of these two HR ($HR_{PERR}=\frac{HRpost}{HRpre}$) (Figure 16) (97). We obtained 95% CIs by bootstrapping each Hazard Ratios a thousand times. All statistical analysis were performed with SAS EG® (SAS Institute, Cary, NC, USA), 7.13 and R, version 4.2.1 (R Foundation).

Results

Population characteristics

In the French Healthcare EGB database, 467,430 patients initially met eligibility criteria. We subsequently excluded 8,915 patients because of a history of bisphosphonate reimbursement between 2006 and 2008 (prevalent user patients), and 50,361 patients with an active or a history of cancer between January 01, 2006 and December 31, 2019. Finally, 565 patients with a fracture history in the year prior index date were excluded in the exposed group. Overall, 9,200 patients with an incident exposure to bisphosphonate and 398,389 patients unexposed to bisphosphonate fulfilled the inclusions criteria. After exclusion of patients with a fracture history in the year prior index date in unexposed group and matching on propensity score as 1:4, 9,200 patients exposed to bisphosphonates were matched to 36,796 unexposed patients and composed our study cohort for the PERR analysis (Figure 17). After exclusion of prevalent skin ulcer, for the COX analysis, 8,553 patients exposed to bisphosphonates were matched to 34,888 unexposed patients.

Finally, our second cohort with future exposed patients as control group was composed with 7,998 exposed patients and 31,624 controls for the PERR analysis, and 7,443 exposed patients and 30,027 controls after exclusion of prevalent skin ulcer, for the COX analysis.

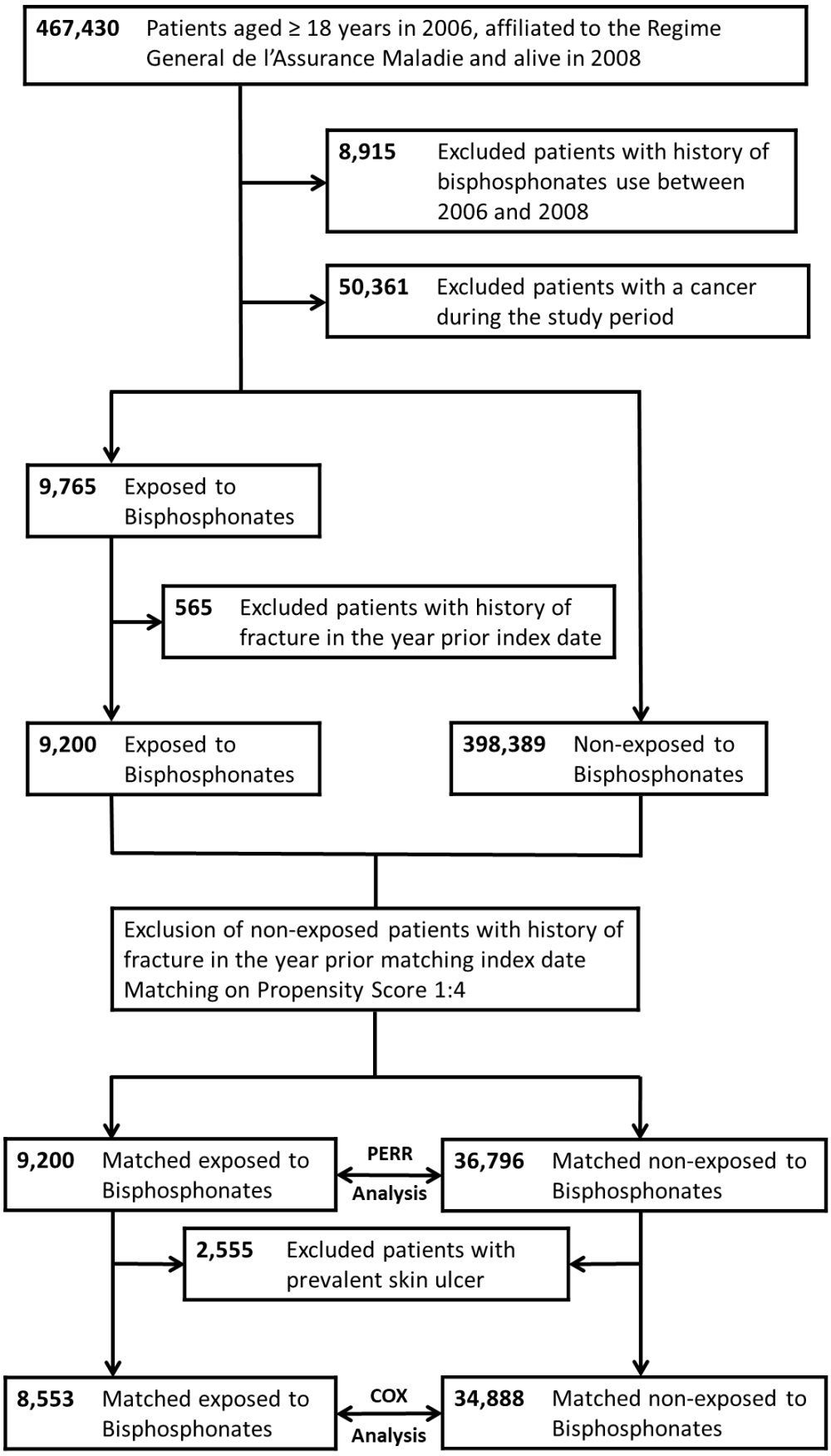

Figure 17. Flow chart of the study

Characteristics of exposed and unexposed subjects are summarized in Table 1 and Table S8 at baseline and post-matching on propensity score for the PERR and the COX cohorts respectively. We used standardised mean difference (SMD) instead of p-value to assess if our matching was efficient because of our important number of patients, it is commonly admitted that differences inferior to 10% means our known confounding factors are evenly distributed between the two groups, which is the case after matching for both cohorts

Skin ulcers characteristics such as type of ulcer, mean number of occurrence per patient and mean duration until end of bandages reimbursement are presented in Table 2.

Among exposed and unexposed patients to bisphosphonates, 4,876 (10.6%) patients had at least one skin ulcer during the study period, 1,259 (13.7%) exposed patients and 3,617 (9.8%) unexposed patients. Vascular (venous or arterial) ulcers were the most common ones with respectively 62.6% of skin ulcers in exposed group and 64.4% in unexposed group. Prior index date, 647 (7.0%) exposed patients and 1,908 (5.2%) unexposed patients presented a skin ulcer. Post index date, 778 (8.5%) exposed patients and 2,223 (6.0%) unexposed patients presented a skin ulcer (Table 2).

Table 1. *Baseline and post-matching characteristics on the PEER cohort*

	Baseline (n = 408,154)		Post-matching on propensity score (n = 45,996)		
Characteristic	**Users of bisphosphonates (n = 9,765)**	**Nonusers of bisphosphonates (n = 398,389) [a]**	**Users of bisphosphonates (n = 9,200)**	**Nonusers of bisphosphonates (n = 36,796) [a]**	**SMD %**
Male	1,337 (13.7)	201,663 (50.6)	1,246 (13.5)	4,494 (12.2)	- 6.10
Age, years (mean ± SD)	68.2 ± 12.1	44.8 ± 17.4	67.7 ± 12.0	68.1 ± 13.1	- 2.85
PVD	160 (1.64)	846 (0.21)	140 (1.52)	432 (1.17)	1.60
Urinary incontinence	138 (1.41)	631 (0.16)	123 (1.34)	422 (1.15)	0.87
Faecal incontinence	8 (0.08)	63 (0.02)	8 (0.09)	19 (0.05)	0.16
Diabetes	1,080 (11.1)	17,089 (4.29)	995 (10.8)	4,016 (10.9)	- 0.32
Thrombosis	86 (0.88)	578 (0.15)	76 (0.83)	221 (0.60)	1.04
Hypertension	3,230 (33.1)	29,299 (7.35)	2,910 (31.6)	11,694 (31.8)	- 0.32
Hyperlipidaemia	2,528 (25.9)	19,160 (4.81)	2,328 (25.3)	9,509 (25.8)	- 1.23
Tobacco use	755 (7.73)	7,765 (1.95)	676 (7.35)	2,518 (6.84)	1.97
Obesity	504 (5.16)	4,964 (1.25)	454 (4.93)	1,770 (4.81)	0.57
Hospitalizations [b]	0.74 ± 2.23	0.19 ± 1.47	0.65 ± 2.19	0.51 ± 4.18	4.20
Corticoids [c]	3,928 (40.2)	70,241 (17.6)	3,519 (38.3)	13,391 (36.4)	3.84
≤ 30 days use	247 (2.53)	8,140 (2.04)	216 (2.35)	773 (2.10)	1.13
31 to 90 days use	1,947 (19.9)	49,786 (12.5)	1,843 (20.0)	7,576 (20.6)	- 1.38
> 90 days use	1,734 (17.8)	12,315 (3.09)	1,460 (15.9)	5,042 (13.7)	6.11

Data are given as n (%) unless otherwise specified. PVD, Periphery Vascular Disease.

[a] Characteristics at index date. [b] Number of hospitalizations in the year preceding index date (mean ± SD). [c] Cumulative corticoids use assessed by DDD in the 2 years preceding index date.

Table 2. *Number of patients with a skin ulcer and its characteristic by bisphosphonate exposure.*

	PERR Analysis						COX Analysis	
	Exposed group (n = 9,200)			Unexposed group (n = 36,796)			Exposed	Unexposed
	Pre exposure	Post exposure	Total	Pre index date	Post index date	Total	(n = 8,553)	(n = 34,888)
Skin ulcers	647 (7.0)	778 (8.5)	1,259 (13.7)	1,908 (5.2)	2,223 (6.0)	3,617 (9.8)	612 (7.2)	1,709 (4.9)
Pressure	202 (31.2)	257 (33.0)	384 (30.5)	554 (29.0)	691 (31.1)	1,019 (28.2)	182 (29.7)	465 (27.2)
Vascular	397 (61.4)	470 (60.4)	788 (62.6)	1,215 (63.7)	1,381 (62.1)	2,329 (64.4)	391 (63.9)	1,114 (65.2)
Diabetic	48 (7.4)	51 (6.6)	87 (6.9)	139 (7.3)	151 (6.8)	269 (7.4)	39 (6.4)	130 (7.6)
Number of skin ulcers	2.89 ± 2.45	2.99 ± 2.43	2.62 ± 2.16	2.84 ± 2.24	2.78 ± 2.20	2.53 ± 2.01	2.34 ± 1.76	2.19 ± 1.65
Duration, days	68.7 ± 91.9	64.3 ± 73.9	66.9 ± 84.8	73.3 ± 105	75.3 ± 106	72.2 ± 103	65.0 ± 76.7	70.9 ± 101

Data are given as n (%) unless otherwise specified.
Number and duration are presented among patients with a skin ulcer as mean ± SD.
Total column is defined by the first occurrence of skin ulcer i.e. a patient with a skin ulcer prior and post exposure (or index date) will only count in total for his prior skin ulcer

COX proportional hazards analysis

The Cox proportional hazards analysis including only incident skin ulcers (exclusion of patients with a skin ulcer prior the index date) retrieved a significant association between bisphosphonate exposure and skin ulcers with HR = 1.48 (95% CI 1.35-1.63) (Figure 18).

The same analysis on the second control group (patients with a future exposition to bisphosphonates) also suggested, a significantly higher risk of skin ulcer in the exposed group, with a HR = 1.36 (95% CI 1.23-1.50).

Finally, the multiple event-time outcomes analysis retrieved similar results, with a HR = 1.51 (95%CI 1.44-1.62).

Prior Event Rate Ratio analysis

Using the PERR design, we did not find any significant association between bisphosphonate exposure and skin ulcers on the original cohort with a HR PERR = 1.04 (95% CI 0.86-1.25) (HR prior = 1.37 (95% CI 1.25-1.50) and HR post = 1.42 (95% CI 1.31-1.54)), nor on the Multiple Event-Time Outcomes cohort with a PERR = 1.01 (95% CI 0.87-1.16).

Similarly, on the future exposed cohort, PERR analysis showed no significant association with a HR = 0.96 (95% CI 0.80-1.16).

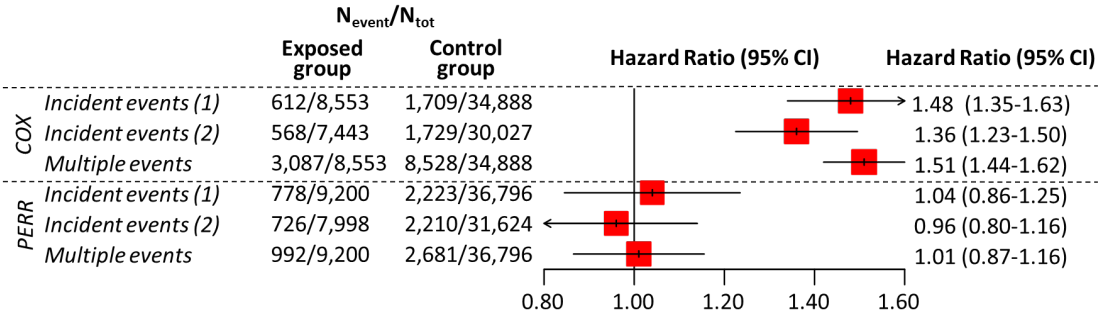

Figure 18. Forest plot presenting the results of the 6 different analyses assessing the risk of skin ulcer after bisphosphonate exposure. (1) Non-exposed control group; (2) Future exposed control group; Nevent: Total number of events; Ntot: Total number of patients

Discussion

In this study exploring the risk of skin ulceration associated with bisphosphonates exposure in a cohort composed of a random sample of the French population, we found a significant risk of cutaneous ulcer using a COX proportional hazard model. However, this association became non-significant when using pre-exposure events to adjust the results for confounding using a PERR analysis. This situation is similar to another study exploring the impact of proton pump inhibitors exposure on the risk of pneumonia hospitalization for which there was large discrepancies between COX and PERR analyses (97). In the COX analysis, even after matching with a propensity score, using a second control group composed by future exposed patients and taking into account the multiplicity of events, it is still difficult to manage unmeasured confounding. This is particularly true for drugs as bisphosphonates that do not have therapeutic alternatives with the same indication, which makes it problematic to select a relevant active control group.

Other pharmacoepidemiologic studies assessing the benefit or risk associated with bisphosphonate exposure usually selected control groups with simple matching on different covariates such as sex, age and the most common comorbidities (98–100). Based on our results we could hypothesize that these estimates could have been very different using designs such as a PERR analysis. The method is based on a before-and-after design and assumes that differences in outcomes between exposed and unexposed patients before receiving treatment reflect the combined effect of confounding factors independent of any effect of the study drug (46,52,70,72–75). Yu et al. and Rodgers et al. studied its performance and retrieved that the PERR method could reduce significantly bias from unmeasured confounding compared with the standard COX model and obtained results close to those of randomized clinical trials (70,74). This method is therefore an interesting way to reduce unmeasured confounding but can only be applied to recurrent events. Moreover, several

hypotheses are assumed: 1/ the absence of influence of the occurrence of an event during the pre-treatment period on the choice of the treatment of interest. This hypothesis can be assumed to be valid in our study and for other studies assessing the risk of potential adverse effects that have not yet been described; 2/ the presence of unmeasured confounding factors fixed in time. 3/ the absence of a major interaction between the start of treatment and the unmeasured confounding factors.

Furthermore, given that the probability for a patient to present the outcome is undoubtedly affected by the presence of the event before and so by the number of occurrences of this event, we performed a multiple event-time outcomes analysis. We could not find any other study using a PERR design in combination with multiple event analysis. In our study the results obtained with this method were close to the first-event analyses, but the number of episodes of skin ulcer per patients was small and we can expect more difference when studying very recurrent events.

This study also underlines the need of using multiple methods and designs when exploring an association using observational data. Recent studies have even demonstrated that thousands of sensitivity analysis can be performed to assess the robustness of pharmacoepidemiologic findings (77). It is also worth noting that even if the safety signal generated by a disproportionality analysis conducted in the WHO pharmacovigilance database was considered robust (i.e. the signal was positive for all types of ulcers) and plausible from a pharmacological point of view it is always mandatory to conduct pharmacoepidemiologic studies before considering association to be true (15). Metaresearch studies have indeed found that results of pharmacovigilance disproportionality analyses are often non-robust, selectively reported and over interpreted (101,102).

This study has several strengths. First, to our knowledge, this is the first pharmacoepidemiologic study assessing the risk of skin ulcer associated with bisphosphonate use, no clinical trials nor meta-analysis studied this research question. Secondly, the use of the French database EGB allows this research to obtain high quality of data and a sufficient power (30,88). In fact, all outpatient reimbursements or health expenses of individuals covered by the Régime Général de l'Assurance Maladie are registered in the database. In addition, the possibility of linking the data to the PMSI makes it possible to obtain quality information on patients' hospital stays. The EGB database represent a random sample of 1/97th of the French population covered by a general insurance scheme. Thus, the selection bias seems unlikely. Identification of ulcers was realized according to a validated algorithm (8,11). Our propensity score matching appears robust with standardised differences all below 10%. The use of a new statistical method to assess the association between bisphosphonate exposition and skin ulcer risk limits unknown residual confounding factors and avoids the erroneous conclusion of an association. Our concordance analysis showed that the identification algorithm that we used is quite robust with a good concordance between what we found with the French Assurance Maladie's algorithm and the hospitalization diagnostic in the year, except for diabetic foot ulcers. This exception for diabetic foot ulcers could be explained by a good ICD-10 diagnosis code for this specific one and an exclusion identification with the algorithm i.e. we considered a diabetic foot ulcer if it was not classified as pressure, vascular or surgery in the diabetic population. Overall, the use of the algorithm instead of ICD-10 diagnosis code seems like a good trade-off to identify a large number of ulcers and not just the most serious that require a hospitalisation. Finally, Multiple Time-Event Outcome and sensitivity analysis on another control group reinforce the validity of our results.

Notwithstanding, the use of the EGB database and PERR analysis present some limitations. The main difficulty was to choose a comparator group. In fact, bisphosphonates represent the reference treatment in osteoporosis and there is no therapeutic alternative with the same indication, the current ones being prescribed in case of therapeutic failure, the patients are not at all similar in clinical terms. Thus, the absence of an active comparator group implies a risk of non-representability of the control group for confounding factor not included in the propensity score. We assessed this limitation by conducting sensitivity analysis on another control group composed from future-exposed subjects. Even after matching for known confounders, there may still be unmeasured or time-dependant confounders that bias the results of the study. The PERR analysis should limit this bias. Secondly, the SNIIRAM contains all reimbursement's data but patients buying non-prescribed drugs or self-medicating with previous dispensing would not be identified in the database, but in bisphosphonate case, all drugs are prescription-restricted in France so this limit is considered unlikely. Moreover, some essential data in drug evaluation studies are not available in the health insurance databases. First, medication adherence could not be evaluated, only the drug dispensation can be seen in the database, not what the patient really took. Second, socio-demographic data such as level of education, income level, socio-professional categories are missing. Third, there is no information about patients' behavioural data (smoking status, alcohol consumptions, etc.), those variables must be approximated by different identification algorithms (40,41). Fourth, no clinical information (examination of the patient by the clinician, results of biological tests or medical imaging) are available on the EGB. Finally, PERR analysis is a strong tool to limit confounding bias but one of its limit is not taking into account time-dependent confounding factors, which is why we limited our analysis to a time interval of 2 years around the index date.

Conclusion

This study suggests that bisphosphonate exposure is not associated to a higher risk of skin ulcer in the French population. Nevertheless, the discrepant results between the traditional COX model and the PERR analysis point to the presence of unmeasured and unknown residual confounding factors. This study highlights the importance of conducting more than only one analysis with different statistical methods in pharmacoepidemiologic studies to avoid conclusion on false associations.

Discussion

1) Principaux résultats, Forces et Limites de l'étude

Les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence de sur-risque d'ulcère cutané associé à l'exposition aux bisphosphonates dans la population française. Des résultats discordants avec l'analyse de COX suggèrent la présence de facteurs de confusion non connus et non mesurés. Il apparait ainsi pertinent d'investiguer quels sont ces facteurs de risque d'ulcère cutané associés à la prise de bisphosphonates dans la population française. De plus, il faut continuer à investiguer les autres signaux de médicaments associés à la survenue d'ulcères cutanés retrouvés par Duron et al., avec des études de pharmaco-épidémiologie qui sont les seules à pouvoir les confirmer.

Cette étude présente certaines forces, tout d'abord, il s'agit de la première étude de pharmaco-épidémiologie évaluant l'association entre bisphosphonates et ulcères cutanés à notre connaissance.

Deuxièmement, l'utilisation de la base de données médico-administratives de l'EGB permet une représentativité de la population française, ce qui rend le biais de sélection improbable, une puissance statistique importante et l'utilisation de données de qualité, notamment grâce au chaînage avec les données du PMSI.

Troisièmement, tous nos appariements sur score de propension semblent robustes avec des différences standardisées toujours inférieures à 10%. De plus, les algorithmes d'identification utilisés ont précédemment été validés par les organismes de référence en France : Santé Publique France, la Caisse National d'Assurance Maladie et Epi-Phare, un biais de classification est ainsi improbable. Enfin, notre analyse de concordance montre que l'algorithme d'identification de l'Assurance Maladie est assez robuste avec une forte similitude entre ce qui est retrouvé avec l'algorithme et les hospitalisations dans l'année

précédant le diagnostic, à l'exception de l'ulcère de pied diabétique. Cette faible concordance pour l'ulcère de pied diabétique est explicable par la construction de l'algorithme : l'ulcère de pied diabétique est un diagnostic d'exclusion, il arrive en fin d'algorithme et il est identifié comme n'étant pas un ulcère de pression, un ulcère vasculaire, ou une délivrance de pansements à la suite d'une chirurgie.

Quatrièmement, nous avons utilisé plusieurs analyses statistiques différentes dont le PERR pour limiter au maximum le risque de biais de confusion et renforcer la validité de notre travail. De plus, nous avons réalisé une analyse prenant en compte le nombre de fois où l'événement est survenu. Cette analyse a retrouvé des résultats semblables à nos analyses se bornant au premier événement, ce qui renforce la validité de notre étude. Enfin, nous avons également réalisé des analyses de sensibilité avec une seconde cohorte composée uniquement de patients exposés aux bisphosphonates pendant la période d'étude. Une nouvelle fois, ces analyses de sensibilité ont retrouvé des résultats similaires aux analyses principales.

Cette étude souligne donc l'importance capitale de réaliser plusieurs analyses en prenant différentes méthodes statistiques pour explorer une association entre médicament et événement indésirable dans les études observationnelles.

Cependant, notre étude présente également certaines limites. Tout d'abord, le choix d'un groupe contrôle avec un comparateur actif s'est révélé particulièrement complexe. En effet, en France, les bisphosphonates représentent le traitement de référence de l'ostéoporose et il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'alternatives thérapeutiques ayant la même indication. Ainsi, l'absence d'un groupe contrôle actif expose à une différence concernant la présence de certains facteurs de confusion non inclus dans le score de propension entre le groupe exposé et le groupe contrôle. Nous avons pris en compte cette limite en réalisant des analyses

de sensibilité sur un second groupe contrôle composé uniquement de patients exposés pendant la période d'étude.

Deuxièmement, malgré un appariement sur le score de propension en prenant en compte tous les facteurs de risque connus d'ulcère cutané, nous ne pouvons pas exclure la présence de facteurs de confusion non mesurés. Nous avons réalisé l'analyse en PERR pour limiter ce biais de confusion.

Troisièmement, l'EGB contient les données de santé exhaustives de remboursements mais tous les médicaments délivrés sans ordonnance où ne faisant pas l'objet de remboursement sont absents de la base, c'est le cas des médicaments OTC (« Over The Counter »). Les bisphosphonates sont dispensés uniquement sous prescription médicale en France, ce biais semble donc peu probable. De plus, la base ne comprend que les remboursements de médicaments et non la prise réelle du traitement qui elle reste inconnue. Enfin, les données sociodémographiques comme le niveau d'étude, la catégorie socio-professionnelle par exemple et les données de comportement de santé comme la consommation alcoolique ou tabagique par exemple sont absentes de ces bases de données et ne peuvent qu'être approximées par des algorithmes (40,41).

Quatrièmement, le PERR est un outil statistique puissant pour limiter le biais de confusion lié aux facteurs de confusions non mesurés mais une de ses limites principales est de ne pas prendre en compte les facteurs de confusion temps-dépendant. C'est pourquoi nous avons borné notre analyse à 2 ans avant et après la date index.

2) Perspectives : les ulcères cutanés médicamenteux

Actuellement, il existe assez peu de recherche sur les mécanismes et l'impact des médicaments sur le risque d'ulcère cutané malgré la mise sur le marché de nombreux médicaments qui possèdent des propriétés pharmacologiques potentiellement à l'origine

d'ulcération ou de retard de cicatrisation. Ce manque d'études et d'informations scientifiques de qualité concernant les ulcères cutanés induits par les médicaments est à déplorer connaissant le coût des ulcères cutanés pour la société et leurs conséquences handicapantes pour les patients. Plusieurs pistes pour améliorer la détection et l'analyse de cet effet indésirable peuvent être proposées.

Tout d'abord, le « codage » des ulcères cutanés dans les essais cliniques randomisés et dans les bases de pharmacovigilance est particulièrement hétérogène. En effet, il existe plusieurs façons différentes de nommer cet effet et aucune recommandation homogène. On observe par exemple des essais cliniques qui se basent sur le codage du dictionnaire MedDRA (103,104) et qui utilisent un des termes : Ulcère cutané. Cependant, il existe dans ce dictionnaire une multitude de termes désignant les ulcères cutanés : « Skin ulcer », « Decubitus ulcer », « Diabetic foot », « Diabetic neuropathic ulcer », « Diabetic ulcer », « Diabetic wound » par exemple. L'absence de requête (Standardised MedDRA Queries, SMQ) pour tous les identifier induit très probablement une sous-représentation de cet effet indésirable dans les essais cliniques.

Notre premier point d'amélioration dans la détection des ulcères cutanés est donc la création d'une requête SMQ unique qui regrouperait tous les termes se rapportant aux ulcères cutanés. Cette standardisation dans le codage et la réalisation des requêtes permettrait une détection plus précise et homogène des ulcères cutanés.

Ensuite, dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie, la validation des codes de diagnostic et de l'algorithme d'identification des ulcères cutanés que nous avons utilisés semble indispensable. En effet, notre méthode de détection des événements repose sur l'hypothèse que l'algorithme d'identification est suffisamment sensible pour avoir une

bonne puissance et suffisamment spécifique pour ne pas inclure d'autres événements sans relation avec les ulcères cutanés.

De plus, il faut continuer le travail entrepris par Perez et al. (11) dans l'identification d'un set de facteurs de confusion indispensables à intégrer dans l'analyse pour chaque type d'ulcère. Cette identification peut être réalisée par la consultation d'experts du domaine et par l'utilisation, par exemple, de score de propension à haute dimension afin d'identifier de manière non supervisée les facteurs les plus associés à la mise sous traitement et aux ulcères cutanés.

Enfin, il est important de reproduire les analyses dans d'autres bases de données de santé comme la base anglaise General Practice Research Database (GPRD) ou la cohorte Constances en France pour améliorer la validité de l'étude. La réalisation de plusieurs analyses statistiques différentes est également primordiale (87).

Pour finir, malgré une transposition à l'Homme pas toujours applicable à cause de l'absence de modèle validé pour l'étude des plaies chroniques, les modèles animaux peuvent nous permettre de générer des hypothèses et d'explorer les mécanismes physiopathologiques en jeu (5). En effet, ces modèles permettent de mieux comprendre la guérison, la physiopathologie de l'absence de guérison et les traitements éventuels (5,10,82). Ainsi, nous pouvons extrapoler quant à leur utilité dans l'identification de la survenue d'ulcères cutanés après l'exposition à certains médicaments. Il serait par exemple possible de proposer un modèle d'étude où certaines souris recevraient le médicament d'intérêt et d'autres non, de créer un ulcère et d'en observer la cicatrisation afin d'identifier un potentiel retard de cicatrisation induit par le médicament.

Ainsi, la pharmaco-épidémiologie s'impose comme un axe incontournable dans l'évaluation du médicament et la gestion de ses effets indésirables. En effet, comme le montrent notre travail et les études de méta-recherche récentes, les seules analyses de disproportionnalité dans les bases de pharmacovigilance ne suffisent pas pour affirmer la présence ou non d'une association entre événement indésirable et médicament (101,102). De nombreuses recommandations de bonnes pratiques pour l'écriture du protocole (105), concernant la réalisation de plus d'une analyse statistique (87) ou encore pour la gestion de la confusion non mesurée (46,52) apparaissent et cadrent cette discipline encore récente. Les différentes méthodes présentées en **Partie 3** feront indubitablement l'objet de recherche et de développement plus poussés dans le futur (106). Les prochaines années vont voir l'amélioration des scores de propension avec les scores à haute dimension par exemple et le développement de nouvelles techniques analytiques pour analyser les expositions variant dans le temps ou encore les événements à long temps d'apparition (106). C'est par exemple le cas des études actuellement menées dans le cadre de l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP), une maladie grave mais particulièrement rare et présentant un long délai d'apparition.

THÈSE SOUTENUE PAR : M. Clément JAMBON-BARBARA

TITRE :

RISQUE D'ULCÈRES CUTANÉS ET UTILISATION DE BIPHOSPHONATES : UNE ÉTUDE DE COHORTE NATIONALE DANS L'ÉCHANTILLON GÉNÉRALISTE DES BÉNÉFICIAIRES (EGB)

CONCLUSION :

Les ulcères cutanés sont un enjeu majeur de santé publique, ils affectent gravement la qualité de vie des patients et représentent un coût très important pour la société. Plusieurs études précliniques et sur bases de données de pharmacovigilance suggèrent un lien entre exposition aux bisphosphonates et survenue d'ulcères cutanés. Pour explorer ce signal de sécurité, nous avons mené une étude de cohorte dans l'EGB pour analyser et quantifier cette potentielle association. Nous avons utilisé plusieurs méthodes afin d'explorer ce signal : une analyse des risques temps-dépendant de COX et une analyse Prior Event Rate Ratio (PERR) sur 2 groupes contrôles différents. Nous avons également pris en compte la multiplicité des événements dans le modèle Multiple Event-Time Outcome.
Au total, nous ne retrouvons pas d'association significative entre les deux dans la population française. Ainsi, ce travail souligne l'importance de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie sur données de vie réelle pour confirmer ou infirmer ce que l'on observe dans les analyses de pharmacovigilance. De plus, la différence de résultats observée entre l'analyse de COX et le PERR suggère la présence de facteurs de confusion non connus et non mesurés. Cette discordance de résultats met en exergue la nécessité de réaliser plus d'une seule analyse statistique, avec différentes méthodologies dans les études de pharmaco-épidémiologie pour ne pas conclure à de fausses associations.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 08/11/2022

LE DOYEN
DE L'UFR DE PHARMACIE

Pour le Président
et par délégation
Pour le doyen empêché
La Directrice Administrative
Caroline VAN DER HEIJDE

M. le Pr. Michel SÈVE

LE DIRECTEUR DE THESE

M. le Dr. Charles KHOURI

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE

M. le Pr. Christophe RIBUOT

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

Bibliographie

1. Strom BL. Basic Principles of Clinical Epidemiology Relevant to Pharmacoepidemiologic Studies. In: Pharmacoepidemiology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 44-59. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119413431.ch3

2. Dal Pan GJ, Lindquist M, Gelperin K. Postmarketing Spontaneous Pharmacovigilance Reporting Systems. In: Pharmacoepidemiology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 165-201. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119413431.ch10

3. Strom BL. What Is Pharmacoepidemiology? In: Pharmacoepidemiology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 1-26. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119413431.ch1

4. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. 2002;

5. Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, Romanelli M, Margolis D, Kapp S, et al. Chronic wounds. Nat Rev Dis Primer. 21 juill 2022;8(1):50.

6. Les pansements : Indications et utilisations recommandées - Fiche BUTS [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1438004/fr/les-pansements-indications-et-utilisations-recommandees-fiche-buts

7. Améliorer la prise en charge des plaies chroniques | L'Assurance Maladie [Internet]. 2022 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2015-prise-en-charge-plaies-chroniques-parcours-soins

8. Rames O, Sebo S, Pécault R, Agamaliyev E, Tuppin P, Dunet MHR, et al. PLAIES CHRONIQUES EN FRANCE: PRÉVALENCE, CARACTÉRISTIQUES ET ÉVOLUTION. AMÉLIORER lORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE EN SORTIE DHOSPITALISATION. 2014.

9. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc. déc 2009;17(6):763-71.

10. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. Adv Wound Care. mai 2021;10(5):281-92.

11. Perez J. 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) [Internet] [Master's Thesis]. 2020. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03245999

12. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. Physiol Rev. 1 janv 2019;99(1):665-706.

13. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet Lond Engl. 12 nov 2005;366(9498):1736-43.

14. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. Sci Transl Med. 3 déc 2014;6(265):265sr6.

15. Duron D, Blaise S, Cracowski JL, Roustit M, Khouri C. Drug-induced skin ulcers: A disproportionality analysis from the WHO pharmacovigilance database. J Am Acad Dermatol. juill 2021;85(1):229-32.

16. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. Horm Athens Greece. juin 2009;8(2):96-110.

17. Wang Q, Liu J, Guo T, Liu D, Pan J. Epidermal Growth Factor Reverses the Inhibitory Effects of the Bisphosphonate, Zoledronic Acid, on Human Oral Keratinocytes and Human Vascular Endothelial Cells In Vitro via the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)/Akt/Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Signaling Pathway. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 24 janv 2019;25:700-10.

18. Gao SY, Zheng GS, Wang L, Liang YJ, Zhang SE, Lao XM, et al. Zoledronate suppressed angiogenesis and osteogenesis by inhibiting osteoclasts formation and secretion of PDGF-BB. PloS One. 2017;12(6):e0179248.

19. Jung J, Park JS, Righesso L, Pabst AM, Al-Nawas B, Kwon YD, et al. Effects of an oral bisphosphonate and three intravenous bisphosphonates on several cell types in vitro. Clin Oral Investig. sept 2018;22(7):2527-34.

20. Lang M, Zhou Z, Shi L, Niu J, Xu S, Lin W, et al. Influence of zoledronic acid on proliferation, migration, and apoptosis of vascular endothelial cells. Br J Oral Maxillofac Surg. oct 2016;54(8):889-93.

21. Touyz LZG, Afrashtehfar KI. Implications of bisphosphonate calcium ion depletion interfering with desmosome epithelial seal in osseointegrated implants and pressure ulcers. Med Hypotheses. sept 2017;107:22-5.

22. Open Medic : bases complémentaires sur les dépenses de médicaments en 2020 | L'Assurance Maladie [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-depenses-beneficiaires-medicaments-2020

23. Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose

24. Open SNDS - data.gouv.fr [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://www.data.gouv.fr/fr/reuses/open-snds/

25. Open SNDS [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://open-snds.has-sante.fr/

26. Ordonnance n° 45-2250 du 4 octobre 1945 portant organisation de la sécurité sociale.

27. Qu'est-ce que le SNDS ? | Documentation du SNDS [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://documentation-snds.health-data-hub.fr/introduction/01-snds.html#a-quoi-le-snds-peut-il-servir

28. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.

29. Pourquoi et comment pseudonymiser dans l'administration | guides.etalab.gouv.fr [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://guides.etalab.gouv.fr/pseudonymisation/pourquoi-comment/#qu-est-ce-que-la-pseudonymisation

30. 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.

31. Bezin J. Le biais de sélection. In: Cours M2 Pharmacologie. Université de Bordeaux; 2021.

32. Arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en oeuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie.

33. Présentation du SNDS [Internet]. 2022 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds

34. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. Prat Organ Soins. 2009;40(3):213-23.

35. Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». 2016-1871 déc 26, 2016.

36. Processus d'accès aux données | SNDS [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Processus-d-acces-aux-donnees

37. Accompagnement | SNDS [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Accompagnement

38. Bras PL. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé. Ministère Aff Soc Santé. sept 2013;128.

39. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. J Clin Epidemiol. avr 2005;58(4):323-37.

40. Quantin C. Etude des algorithmes de définition de pathologies dans le Système Nationale d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Caisse Natl Assur Mal. août 2015;272.

41. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital

mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. Lancet Reg Health Eur. sept 2021;8:100158.

42. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. Fundam Clin Pharmacol. déc 2016;30(6):616-24.

43. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. Am J Epidemiol. 1 août 2008;168(3):329-35.

44. Bezin J. Le biais d'interprétation. In: Cours M2 Pharmacologie. Université de Bordeaux; 2021.

45. Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. Nat Rev Rheumatol. juill 2015;11(7):437-41.

46. Uddin MJ, Groenwold RHH, Ali MS, de Boer A, Roes KCB, Chowdhury MAB, et al. Methods to control for unmeasured confounding in pharmacoepidemiology: an overview. Int J Clin Pharm. juin 2016;38(3):714-23.

47. Feinstein AR. Current problems and future challenges in randomized clinical trials. Circulation. nov 1984;70(5):767-74.

48. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ. 11 mai 1996;312(7040):1215-8.

49. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? Lancet Lond Engl. 22 mai 2004;363(9422):1728-31.

50. Brookhart MA, Stürmer T, Glynn RJ, Rassen J, Schneeweiss S. Confounding control in healthcare database research: challenges and potential approaches. Med Care. juin 2010;48(6 Suppl):S114-120.

51. McMahon AD. Approaches to combat with confounding by indication in observational studies of intended drug effects. Pharmacoepidemiol Drug Saf. nov 2003;12(7):551-8.

52. Streeter AJ, Lin NX, Crathorne L, Haasova M, Hyde C, Melzer D, et al. Adjusting for unmeasured confounding in nonrandomized longitudinal studies: a methodological review. J Clin Epidemiol. juill 2017;87:23-34.

53. Jambon-Barbara C, Bernardeau C, Cracowski JL, Khouri C. Understanding the variability of pharmaco-epidemiological studies assessing the risk of appendicitis with mRNA COVID-19 vaccines. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 9 nov 2022;

54. Suissa S, Dell'Aniello S. Time-related biases in pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiol Drug Saf. sept 2020;29(9):1101-10.

55. Schneeweiss S, Suissa S. Advanced Approaches to Controlling Confounding in Pharmacoepidemiologic Studies. In: Pharmacoepidemiology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 1078-107. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119413431.ch43

56. Miettinen OS, Caro JJ. Principles of nonexperimental assessment of excess risk, with special reference to adverse drug reactions. J Clin Epidemiol. 1989;42(4):325-31.

57. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. Am J Epidemiol. 15 févr 2008;167(4):492-9.

58. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika. 1983;70:41-55.

59. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. Am J Epidemiol. 15 juin 2006;163(12):1149-56.

60. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. Epidemiol Camb Mass. juill 2009;20(4):512-22.

61. Schneeweiss S, Rassen J. Re: Confounding adjustment via a semi-automated high-dimensional propensity score algorithm: an application to electronic medical records. Pharmacoepidemiol Drug Saf. oct 2011;20(10):1110-1; author reply 1112.

62. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. Eur J Clin Pharmacol. mars 2013;69(3):549-57.

63. Rassen JA, Schneeweiss S. Using high-dimensional propensity scores to automate confounding control in a distributed medical product safety surveillance system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. janv 2012;21 Suppl 1:41-9.

64. Guertin JR, Rahme E, LeLorier J. Performance of the high-dimensional propensity score in adjusting for unmeasured confounders. Eur J Clin Pharmacol. déc 2016;72(12):1497-505.

65. Hallas J, Pottegård A. Performance of the High-dimensional Propensity Score in a Nordic Healthcare Model. Basic Clin Pharmacol Toxicol. mars 2017;120(3):312-7.

66. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. juill 2007;5(7):818-28, 828.e1-5; quiz 768.

67. Moore RA, Derry S, Phillips CJ, McQuay HJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyxlooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice. BMC Musculoskelet Disord. 20 oct 2006;7:79.

68. Platt R, Carnahan RM, Brown JS, Chrischilles E, Curtis LH, Hennessy S, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. Pharmacoepidemiol Drug Saf. janv 2012;21 Suppl 1:1-8.

69. EMA. Initiation of DARWIN EU® Coordination Centre advances integration real-world evidence into assessment medicines in the EU [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/news/initiation-darwin-eur-coordination-centre-advances-integration-real-world-evidence-assessment

70. Yu M, Xie D, Wang X, Weiner MG, Tannen RL. Prior event rate ratio adjustment: numerical studies of a statistical method to address unrecognized confounding in observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. mai 2012;21 Suppl 2:60-8.

71. Uddin MJ, Groenwold RHH, van Staa TP, de Boer A, Belitser SV, Hoes AW, et al. Performance of prior event rate ratio adjustment method in pharmacoepidemiology: a simulation study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. mai 2015;24(5):468-77.

72. Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Use of primary care electronic medical record database in drug efficacy research on cardiovascular outcomes: comparison of database and randomised controlled trial findings. BMJ. 27 janv 2009;338:b81.

73. Alemayehu D, Alvir JMJ, Jones B, Willke RJ. Statistical issues with the analysis of nonrandomized studies in comparative effectiveness research. J Manag Care Pharm JMCP. déc 2011;17(9 Suppl A):S22-26.

74. Rodgers LR, Dennis JM, Shields BM, Mounce L, Fisher I, Hattersley AT, et al. Prior event rate ratio adjustment produced estimates consistent with randomized trial: a diabetes case study. J Clin Epidemiol. juin 2020;122:78-86.

75. Lin NX, Henley WE. Prior event rate ratio adjustment for hidden confounding in observational studies of treatment effectiveness: a pairwise Cox likelihood approach. Stat Med. 10 déc 2016;35(28):5149-69.

76. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA, et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real world evidence studies. BMJ. 12 janv 2021;372:m4856.

77. Wang SV, Sreedhara SK, Bessette LG, Schneeweiss S. Understanding variation in the results of real-world evidence studies that seem to address the same question. J Clin Epidemiol. 6 sept 2022;151:161-70.

78. 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.

79. Rice JB, Desai U, Cummings AKG, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. Diabetes Care. 2014;37(3):651-8.

80. Hall J, Buckley HL, Lamb KA, Stubbs N, Saramago P, Dumville JC, et al. Point prevalence of complex wounds in a defined United Kingdom population. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc. déc 2014;22(6):694-700.

81. Mekkes JR, Loots M a. M, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. Br J Dermatol. mars 2003;148(3):388-401.

82. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. Adv Wound Care. 1 sept 2015;4(9):560-82.

83. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 26 mars 2019;139(13):e579-602.

84. Campia U. Vascular effects of cancer treatments. Vasc Med Lond Engl. juin 2020;25(3):226-34.

85. Cracowski JL, Roustit M. Human Skin Microcirculation. Compr Physiol. 8 juill 2020;10(3):1105-54.

86. Claggett BL, McCaw Z, Tian L, McMurray JJV, Jhund PS, Uno H, et al. Quantifying Treatment Effects in Trials with Multiple Event-Time Outcomes. NEJM Evid. 2022;

87. Wagenmakers EJ, Sarafoglou A, Aczel B. One statistical analysis must not rule them all. Nature. mai 2022;605(7910):423-5.

88. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? Rev Med Interne. juin 2015;36(6):411-7.

89. 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.

90. Quantin C, Bouzelat H, Allaert FA, Benhamiche AM, Faivre J, Dusserre L. Automatic record hash coding and linkage for epidemiological follow-up data confidentiality. Methods Inf Med. sept 1998;37(3):271-7.

91. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. Rev Epidemiol Sante Publique. août 2010;58(4):286-90.

92. Baumgarten M, Margolis D, Berlin JA, Strom BL, Garino J, Kagan SH, et al. Risk factors for pressure ulcers among elderly hip fracture patients. Wound Repair Regen Off Publ Wound Heal Soc Eur Tissue Repair Soc. avr 2003;11(2):96-103.

93. Baumgarten M, Margolis DJ, Localio AR, Kagan SH, Lowe RA, Kinosian B, et al. Extrinsic risk factors for pressure ulcers early in the hospital stay: a nested case-control study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. avr 2008;63(4):408-13.

94. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Risk factors for delayed healing of neuropathic diabetic foot ulcers: a pooled analysis. Arch Dermatol. déc 2000;136(12):1531-5.

95. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#view=map2&c=indicator

96. 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. avr 2019;64(3):441-50.

97. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. BMJ. 15 nov 2016;355:i5813.

98. Cardwell CR, Abnet CC, Veal P, Hughes CM, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of cancer. Int J Cancer. 1 sept 2012;131(5):E717-725.

99. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Anderson G, Rodabough RJ, McTiernan A, et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 août 2010;28(22):3582-90.

100. Vestergaard P, Fischer L, Mele M, Mosekilde L, Christiansen P. Use of bisphosphonates and risk of breast cancer. Calcif Tissue Int. avr 2011;88(4):255-62.

101. Mouffak A, Lepelley M, Revol B, Bernardeau C, Salvo F, Pariente A, et al. High prevalence of spin was found in pharmacovigilance studies using disproportionality analyses to detect safety signals: a meta-epidemiological study. J Clin Epidemiol. oct 2021;138:73-9.

102. Khouri C, Revol B, Lepelley M, Mouffak A, Bernardeau C, Salvo F, et al. A meta-epidemiological study found lack of transparency and poor reporting of disproportionality analyses for signal detection in pharmacovigilance databases. J Clin Epidemiol. nov 2021;139:191-8.

103. Bristol-Myers Squibb. An Open-Label, Randomized, Multicenter Phase III Trial of Dasatinib (SPRYCEL®) vs. Standard Dose Imatinib (400 mg) in the Treatment of Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 déc [cité 6 nov 2022]. Report No.: results/NCT00481247. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00481247

104. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 17 juin 2010;362(24):2260-70.

105. Wang SV, Pottegård A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, et al. HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 10 oct 2022;

106. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. The Future of Pharmacoepidemiology. In: Pharmacoepidemiology [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 1109-22. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119413431.ch44

Annexes

Annexe 1. Liste des organismes avec accès permanent au SNDS (source : Guide pédagogique du SNDS, Assurance Maladie)

LISTE DES ORGANISMES AUTORISES A CONSULTER LE SNDS SUR AUTORISATION PERENNE - Détail par produits, avec historique

(Décret du 29 juin 2021)

ORGANISMES	ARCHI	Produits semi-agrégés BO WEBI DAMIR AMOS	SAS Guide	EGBS	DCIR/ DCIRS	R	PMSI
ABM Agence de biomédecine	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
ANAP Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
ANSP (SPF) Agence nationale en sante publique	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
AROMSA Association régionale des organismes de MSA	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
ARS Agence régionale de santé	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
ASN Autorité de sûreté nucléaire	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
ASSEMBLEE NATIONALE	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
ATIH Agence technique de l'information sur l'hospitalisation	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CAMIEG Caisse d'assurance maladie des industries électriques et gazières	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CANSSM Caisse autonome nationale de la sécurité sociale dans les mines	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CARSAT Alsace Moselle	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
CAVIMAC Caisse d'assurance vieillesse invalidité et maladie des cultes	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CCMSA Caisse Centrale de la MSA	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CGSS Caisse Générale de Sécurité Sociale	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
CHU Centre hospitalier universitaire[1]	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CLCC Centre de lutte contre le cancer[1]	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CNAM Caisse Nationale d'Assurance Maladie	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CNMSS Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CNRS	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CNSA Caisse nationale de Solidarité pour l'Autonomie	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
COUR DES COMPTES	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CPAM – DCGDR Direction de Coordination de la Gestion des Risques	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CPAM Caisse Primaire d'Assurance Maladie	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
CRAMIF Caisse Régionale d'Assurance Maladie Ile-de-France	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
CRPCEN Caisse de retraite et de prévoyance des clercs et employés de notaires	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
CTIP Centre Technique des Institutions de Prévoyance [2]	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI

ORGANISMES	ARCHI	Produits semi-agrégés BO WEBI DAMIR AMOS	SAS Guide	EGBS	DCIR/ DCIRS	R	PMSI
DRSM Direction Régionale du Service Médical	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
EFS Etablissement Français du Sang	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
EHESP Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
ELSM Echelon Local du Service Médical	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
ENIM Etablissement National des Invalides de la Marine	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
FFA Fédération Française de l'Assurance (2)	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
FNMF Fédération Nationale de la Mutualité Française (2)	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
Fonds CMU Fonds de financement de la Couverture Maladie Universelle	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
HAS Haute autorité de la santé	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
HCAAM Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
HDH Health data Hub (ou **PDS** Plateforme des données de santé)	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
INCa Institut National du Cancer	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
INED Institut national d'études démographiques	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
INRIA	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
INSEE	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
INSERM Institut national de la santé et de la recherche médicale	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
IRDES Institut de recherche et documentation en économie de la santé	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
IRSN Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
Ministère Armées / SSA Service de santé des armées	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ministère Economie et Finances / DGT Direction générale du trésor	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ministère Economie et Finances / DGB Direction générale du budget	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ministère Solidarité et Santé / DGOS Direction générale de l'offre de soins	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ministère Solidarité et Santé / DGS Direction générale de la santé	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ministère Solidarité et Santé / DREES Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ministère Solidarité et Santé / DSS Direction de la sécurité sociale	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Ministère Solidarité et Santé / SGMAS Secrétariat général des ministères chargés des affaires sociales	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
MSA Mutualité sociale agricole	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
OFDT Observatoire français des drogues et toxicomanies	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
ORS Observatoire régional de la santé	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Port Autonome de Bordeaux	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI

ORGANISMES	ARCHI	Produits semi-agrégés BO WEBI DAMIR AMOS	SAS Guide	EGBS	DCIR/ DCIRS	R	PMSI
RATP	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
SENAT	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
SLM Section Locale Mutualiste	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
SNCF	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
UNOCAM Union nationales des organismes d'assurance maladie complémentaire (2)	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
UNPS Union nationale des professionnels de santé (3)	OUI	OUI	OUI	OUI			OUI
URPS Union régionale des professionnels de santé	OUI	OUI					
URSSAF Caisse nationale (ex- ACOSS)	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI		OUI

(1) retrouvez la liste exhaustive des organismes CHU et CLCC sur le planning des formations mis à disposition sur le portail SNDS de la Cnam
(2) accès maintenu jusqu'au 19 décembre 2021 – en cours de reconduction
(3) accès maintenu jusqu'au 16 septembre 2021 – en cours de reconduction

D'autres organismes, habilités à interroger le SNDS par autorisation sur projet, peuvent s'inscrire via le HDH (https://www.health-data-hub.fr)

Légende :

	Pas d'accès

Annexe 2. Supplementary material de l'article (Tables S1 to S9)

Table S1. List of variables used for outcome, exposure and matching identification

Variables of interest: matching confounders and exclusions criteria	
Gender	ben_sex_cod in table EB_PRS_F of EGB
Age	ben_ama_cod in table EB_PRS_F of EGB
Peripheral vascular disease	ICD-10 diagnosis codes: I73, I87
Urinary incontinence	ICD-10 diagnosis codes: N39.3, N39.4, R32, F98.0
Faecal incontinence	ICD-10 diagnosis codes: R15, F98.1
Number of hospitalization	exe_soi_dtd in table T_MCOaaB of PMSI
Diabetes	ICD-10 diagnosis codes: E10, E11, E12, E13, E14 ICD-10 diagnosis codes for complications: H28.0, H36.0, M14.2, G59.0, G63.2, G99.0, I79.2, M14.6 ALD code: 8 Drug reimbursement data: ATC codes A10 (excluding A10BX06)
Thrombosis	ICD-10 diagnosis codes: I74, I82
High blood pressure	ICD-10 diagnosis codes : I10 (primary), I15 (secondary) Drug reimbursement data: ATC codes C02AB, C02AC, C02CA, C02DC, C03, C07, C08, C09
Hyperlipidaemia	ICD-10 diagnosis codes: E78 Drug reimbursement data: ATC codes C10
Smoking statue	ICD-10 diagnosis codes: Z71.6, F17, T65.2, Z72.0 Drug reimbursement data: ATC codes N06AX12, N07BA since 2014 ICD-10 diagnosis codes: I73.1, J41, J42, J43, J44, T65.2 and a drug reimbursement for ATC codes: R03AC18, R03AC19, R03BB04, R03BB05, R03BB06, R03BB07, R03AL04, R03AL05, R03AK04 since 2014 Reimbursement of nicotine replacement therapy or smoking cessation consultation since 2006
Obesity	ICD-10 diagnosis codes: E66 (excluding codes E6603, E6613, E6683, E6693) Bariatric surgery CCAM codes: HFCA001, HFCC003, HFFA001, HFFA011, HFFC004, HFFC018, HFGC900, HFKA001, HFKA002, HFKC001, HFMA009, HFMA010, HFMA011, HFMC006, HFMC007, HFMC008, HGCA009, HGCC027
Corticoid use	Drug reimbursement data: ATC codes H02A, H02B
Cancers	ICD-10 diagnosis codes: C, D0 ALD code: 30 Drug reimbursement data: ATC codes G03HA01, L01CD04, L01XX11, L02AA01, L02AA04, L02AE01, L02AE02,

	L02AE03, L02AE04, L02AE05, L02BB01, L02BB02, L02BB03, L02BB04, L02BX02, L02BX03, V10BX01, V10XX
Fracture	ICD-10 diagnosis codes: M84, S02, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12, M484, M907, M966, P130, P134, T142, T902, T911, T912, T921, T922, T931, T932, Z094, Z470, Z544
Death date	ben_dcd_dte in table EB_PRS_F of EGB
Exposure	
Bisphosphonates	Drug reimbursement data: ATC codes M05BA, M05BB Exclusion of non-oral bisphosphonates: "SOLUTION POUR PERFUSION", "SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION", "SOLUTION INJECTABLE" from variable pha_frc_lib in table IR_PHA_R of references
Outcome	
Wound dressing	LPP codes: Supplementary table S2.
Use of anti-bedsore mattress, cushion	LPP codes: Supplementary table S3.
Use of compression bandage	LPP codes: Supplementary table S4.
Hospitalization for orthopaedic surgery	CCAM codes: Supplementary table S5.
Echo Doppler	CCAM codes: EJQM004, EDQM001

Table S2. Wound dressing LPP codes (n = 329)

LPP Codes: hydrocolloid dressing
1322792, 1387113, 1321321, 1343788, 1396632, 1342926, 1335004, 1399518, 1323805, 1362188, 1386042, 1314261, 1344859, 1311446, 1390530, 1339090, 1385321, 1399895, 1303688, 1331383
LPP Codes: foam dressing
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, 1354355, 1347823, 1302996, 1375564, 1316320, 1338936, 1322065, 1327186, 1315384, 1365270, 1326502, 1311943, 1357106, 1301070, 1307692, 1326666, 1308898, 1397732, 1365755, 1370704, 1351747, 1348633, 1348679, 1374381, 1365117, 1308668, 1312760, 1319643, 1333399, 1380074, 1326560, 1303470, 1393616, 1372672, 1337026, 1370236, 1320913, 1333198, 1389112, 1392717, 1335866, 1336558, 1359097, 1364342, 1358152, 1328493, 1376990, 1314829, 1306497, 1368185, 1351262, 1396690, 1336015, 1303748, 1318030, 1315852, 1316107, 1360717, 1381576, 1306400, 1321982, 1398708, 1358399, 1349710, 1327536, 1346829, 1350509, 1392114, 1348946, 1375618, 1379378, 1322326, 1358347, 1356331, 1384238, 1378485, 1375587, 1338942, 1388319, 1378048, 1394975, 1314278, 1301525,

1307700, 1380097, 1356348, 1310620, 1383397, 1382759, 1388153, 1374932, 1319904, 1300744, 1392574, 1367501, 1379444, 1307769, 1370897, 1357336, 1376747, 1324868, 1355136, 1328748, 1363325, 1365904, 1330082, 1399263, 1356207, 1310033, 1302298, 1345942, 1370800, 1349319, 1323113, 1332968, 1340330, 1354600, 1381056, 1364974, 1368363, 1373565, 1330805, 1314284, 1342872, 1348484, 1337820, 1374694, 1356319
LPP Codes: alginates dressing
1306155, 1319040, 1319896, 1310300, 1366128, 1351871, 1316633, 1393160, 1310464, 1334737, 1395259, 1304972, 1342174, 1346597, 1372420, 1384988, 1306304, 1345830, 1330840, 1365465, 1345037, 1394521, 1316120, 1371253
LPP Codes: hydrogel dressing
1334690, 1311624, 1396939, 1305718, 1351109, 1340399, 1354154, 1355350, 1340399, 1339404, 1396891, 1328895, 1328501
LPP Codes: fiber dressing
1357833, 1347830, 1325299, 1304498, 1333695, 1305026, 1344842, 1365488, 1371388, 1393295, 1379088, 1305598, 1310346, 1327039, 1390055, 1338132, 1304742, 1355165, 1358063, 1333732, 1361800, 1331667
LPP Codes: active carbon
1346628, 1327772, 1339321, 1311469, 1309202, 1345557, 1333436
LPP codes: Dressings containing hyaluronic acid
1300299, 1369227, 1395420, 1348550, 1380950, 1360350, 1335062, 1366921, 1397790, 1335040, 1351463, 1353485
LPP Codes: dressing with 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
LPP Codes: dressing with petroleum jelly
1366074, 1348998, 1369322, 1369078, 1314367, 1317851, 1356408
LPP Codes: adhesive dressing
1300810, 1374004, 1368015, 1347310, 1316290, 1365264, 1334619, 1375140, 1395868, 1305960, 1397749, 1330478, 1307893, 1368222, 1394751, 1332282, 1392367, 1305457, 1301130, 1337150, 1335872, 1383641, 1389320, 1300709, 1391089, 1390010, 1333962, 1387314, 1334743, 1370064, 1346769, 1362797, 1307195, 1375475, 1314166, 1329452, 1306847, 1393326, 1325550

Table S3. Anti-bedsore mattress, cushions or overlays LPP codes (n = 247)

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

Table S4. Compression bandage LPP codes (n = 238)

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, 1318052, 1397620, 1306110, 1371282, 1385025, 1324957, 6380558, 6380104, 6311468, 6312002, 6356979, 6362649, 6312657, 6324330, 6364306, 6325111, 6371677, 6381888, 6381285, 1325891, 1322208, 1330231, 1355857, 6325128, 1345971, 1395839, 6382793, 6379880, 6380564, 6311474, 6312048, 6356991, 6363554,

6318810, 6346171, 6324324, 6363927, 6371660, 6381291, 1303889, 1327826, 1329268, 1380298, 1332307, 1320103, 1352712, 1395437, 1387426, 6382801, 6330721, 1370934, 1340301, 1332508, 1389307, 1313528, 1393987, 6313591, 1311966, 1365146, 1389052, 1322384, 1334482, 1340873, 6313600, 1399180, 1317555, 1317472, 1349414, 1346143, 1395147, 1344629, 1331934, 6324235, 6332453, 1398499, 6324198, 6332588, 1377540, 1317354, 1315177, 1301117, 6339283, 6310747, 6324229, 6330129, 1331733, 6313852, 6324206, 1358330, 6344918, 6316490, 6324181, 6332499, 1321835, 6339290, 6312545, 6324175, 6330276, 1366105, 1319130, 1315220, 1344061, 1322355, 1388242, 6332559, 1349147, 6315153, 6324318, 6320585, 6332482, 1394202, 6318536, 6324293, 6320579, 6332565, 6315124, 1345362, 6324270, 6320562, 6332476, 1327217, 6320556, 6332418, 1397896, 1368587, 6332513, 1378858, 6317092, 6313272, 6324301, 6320540, 6332536, 1372689, 6317040, 6324287, 6320533, 6332520, 1325460, 6312663, 6324264, 6320527, 6332401, 1381100, 6317123, 6324258, 6320510, 6332542, 1322237, 1307309, 6312108, 6324212, 1361480, 1384451, 1374872, 1302967, 1330277, 1351173, 1340152, 1349058, 1335323, 1390977, 1378410, 1367961, 1387202, 1324791, 1324213, 1381286, 1306310, 1367412, 1338557, 1346574, 1314746, 1359714, 1312598, 1352741, 1328518, 1387030, 1326689, 1313238, 1314769, 6332447

Table S5. Orthopedic surgery in the 30 days' time period before dressing delivery CCAM codes (n = 482)

'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', 'HHSA001', 'MJJA004', 'LFAA002', 'LMMA001', 'NFJC001', 'QBFA003', 'JJFC010', 'NHMA002', 'JQGA002', 'NBCA006', 'PDFA003', 'LMMA017', 'PCCA002', 'PAGA010', 'HPPA002', 'NZFA005', 'NDPA008', 'FCFA013', 'MJPA002', 'NDPA002', 'HHFA001', 'EPLF005', 'QAGA004', 'HGCA004', 'NHFA001', 'FCFA011', 'MZEA010', 'NFKA006', 'JGFA015', 'HGCA002', 'HHFA018', 'KCFA005', 'JGFC001', 'HJFA007', 'JHFA009', 'NDPA014', 'QBFA002', 'QZFA009', 'AHLB001', 'MJPA009', 'QZJA015', 'CAFA005', 'NCCA004', 'FCFA019', 'HPPC003', 'MHDB001', 'LHFA016', 'QZJA005', 'QZJB002', 'QEKA002', 'AFLB008', 'MJFA005', 'QZJA021', 'QZEA027', 'MCCB002', 'MJEA006', 'MJFA004', 'PCPA004', 'QZMP001', 'QZFA001', 'HHFA011', 'MBCA005', 'PAFA010', 'HLFA019', 'MHFA001', 'GGPA002', 'NJCA001', 'QZFA027', 'MHFA002', 'PCCA001', 'MHDA005', 'LMGA001', 'MEMA006', 'GFFA013', 'NGFA002', 'CAMA022', 'HFCA002', 'JJFA004', 'MJPA012', 'NBGA007', 'NEKA012', 'DBKA006', 'QZEA008', 'NDGA003', 'HHFA024', 'YYYY026', 'FCFA016', 'QZMA007', 'MBCB002', 'MHJA001', 'QZJA016', 'NCCA002', 'MHPA004', 'QAJA006', 'AHPA011', 'NDPA004', 'JHJA001', 'QEFA002', 'QZJA007', 'JKFA027', 'MJFC001', 'QZMA006', 'HNFA007', 'HGLA001', 'MGFA004', 'QEGA002', 'QZJB003', 'NCCA018', 'ZZJH003', 'HDQE001', 'QAJA012', 'HJFA019', 'QEDA002', 'AHPA021', 'LMMC015', 'MCCA011', 'MGFA007', 'JCPC002', 'JHFA013', 'MJDA001', 'HHFA026', 'AHCA015', 'HHFA017', 'QZFA024', 'FCFA010', 'JKFA015', 'JDLF001', 'NEFA004', 'NJFA008', 'QZGA003', 'HHFA020', 'MHMA005', 'MJCA003', 'NFFA004', 'QEDA004', 'MDGA002', 'MEMA005', 'HFMC001', 'MJCA002', 'NCCA010', 'NCPA015', 'MDFA002', 'MDCB005', 'NJPA025', 'QEMA009', 'DEKA001', 'JQGA004', 'NJFA002', 'LLMC004', 'NHPA002', 'QZMA009', 'DELF007', 'NBCB004', 'QAJA005', 'QBJB001', 'HPMA001', 'LHCA010', 'MACA001', 'NBEP001', 'NFPC002', 'NDPA003', 'JJPC003', 'NDCA002', 'HMQA001', 'LMSA002', 'MCCA010', 'MJEA010', 'GAFA002', 'EECA009', 'HGFA004', 'QAJA013', 'AELB002', 'HPFA003', 'NDCA004', 'QEMA005', 'QZJA004', 'QZFA029', 'DDMA018', 'HHCA001', 'MEEA004', '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', 'GFFC005', 'GGNC001', 'NFJA001', 'NJEA003', 'QEFA007', 'NBCA001', 'HMFC001', 'ZBQC001', 'QCJA004', 'JCLE001', 'JDFA025', 'NDCA003', 'NFCA002', 'FCFC001', 'HFCC001', 'HJFA006', 'JKFA006', 'MDCA007', 'NJPA007', 'MDCA004', 'MJPA010', 'GAMA012', 'HHFA010', 'PACC001', 'GDFA005', 'MJFA014', 'NJMA003', 'QEMA003', 'LMFA001', 'MJEA004',

'NCEP002', 'ZZGP001', 'DCJB001', 'GFFC002', 'JLDC015', 'MBCA011', 'NFJA002', 'QZFA006', 'MCCA001', 'NCPA014', 'NGPC001', 'NHDA001', 'NCPA002', 'NFPA002', 'QAJA001', 'JDFE002', 'QZFA019', 'ZZHH006', 'AHPA001', 'HJDC001', 'HFFA005', 'GFFA017', 'HKPA008', 'NDPA009', 'HMFC002', 'MEKA008', 'QZFA030', 'HCFA008', 'LHGA007', 'DCJA001', 'MHCA002', 'QEFA016', 'FCFA027', 'QZEA021', 'HLHB001', 'HHMA002', 'MHPA002', 'MJJA002', 'QAJA007', 'QZEA037', 'LDFA008', 'MCCA004', 'MGCA001', 'KCFA008', 'MEFC002', 'HHCC007', 'LMMA011', 'QAGA001', 'BAMA004', 'PAGB003', 'QCJA003', 'HAFA017', 'MJCA010', 'MEJC001', 'NCCA005', 'NCCA013', 'HCFA009', 'MBCA006', 'MEFC001', 'NBCA005'

Table S6. Skin ulcer ICD-10 codes

ICD-10 Code: Pressure ulcer	L89
ICD-10 Codes: Vascular ulcer	I830, I832
ICD-10 Codes: Diabetic foot ulcer	E105, E115, E125, E135, E145

Table S7. Concordance analysis

		Skin ulcers identified from hospitalization		
		Pressure	Vascular	Diabetic
Skin ulcers identified from the algorithm	Pressure	294 (67.1)	60 (47.6)	80 (46.8)
	Vascular	127 (29.0)	64 (50.8)	35 (20.5)
	Diabetic	17 (3.9)	2 (1.6)	56 (32.7)

Data are given as n (%) unless otherwise specified.

Table S8. PERR cohort and post exclusion of prior skin ulcers characteristics on the COX cohort

	PERR cohort (n = 45,996)		Prior ulcers exclusion cohort (n = 43,441)		
Characteristic	**Users of bisphosphonates (n = 9,200)**	**Nonusers of bisphosphonates (n = 36,796) [a]**	**Users of bisphosphonates (n = 8,553)**	**Nonusers of bisphosphonates (n = 34,888) [a]**	**SMD %**
Male	1,246 (13.5)	4,494 (12.2)	1,132 (13.2)	4,243 (12.2)	- 4.92
Age, years (mean ± SD)	67.7 ± 12.0	68.1 ± 13.1	67.6 ± 11.9	68.0 ± 13.0	- 2.93
PVD	140 (1.52)	432 (1.17)	122 (1.43)	365 (1.05)	1.74
Urinary incontinence	123 (1.34)	422 (1.15)	106 (1.24)	386 (1.11)	0.61
Faecal incontinence	8 (0.09)	19 (0.05)	5 (0.06)	14 (0.04)	0.08
Diabetes	995 (10.8)	4,016 (10.9)	858 (10.03)	3,621 (10.4)	- 1.15
Thrombosis	76 (0.83)	221 (0.60)	57 (0.67)	172 (0.49)	0.80
Hypertension	2,910 (31.6)	11,694 (31.8)	2,585 (30.2)	10,661 (30.6)	- 0.73
Hyperlipidaemia	2,328 (25.3)	9,509 (25.8)	2,085 (24.4)	8,778 (25.2)	- 1.81
Tobacco use	676 (7.35)	2,518 (6.84)	588 (6.87)	2,256 (6.47)	1.64
Obesity	454 (4.93)	1,770 (4.81)	376 (4.40)	1,548 (4.44)	- 0.19
Hospitalizations [b]	0.65 ± 2.19	0.51 ± 4.18	0.61 ± 2.18	0.61 ± 2.18	4.87
Corticoids [c]	3,519 (38.3)	13,391 (36.4)	3,219 (37.64)	12,485 (35.8)	3.84
≤ 30 days use	216 (2.35)	773 (2.10)	197 (2.30)	726 (2.08)	1.02
31 to 90 days use	1,843 (20.0)	7,576 (20.6)	1,692 (19.8)	7,137 (20.5)	- 1.68
> 90 days use	1,460 (15.9)	5,042 (13.7)	1,330 (15.6)	4,622 (13.3)	6.56

Data are given as n (%) unless otherwise specified. PVD, Periphery Vascular Disease.

[a] Characteristics at index date. [b] Number of hospitalizations in year preceding index date (mean ± SD). [c] Cumulative corticoids use assessed by DDD in the 2 years preceding index date.

Table S9. Future exposed cohorts characteristics

	PERR cohort (n = 39,622)			COX cohort (n = 37,470)		
Characteristic	**Users of bisphosphonates (n = 7,998)**	**Future users of bisphosphonates (n = 31,624) [a]**	**SMD %**	**Users of bisphosphonates (n = 7,443)**	**Future users of bisphosphonates (n = 30,027) [a]**	**SMD %**
Male	1,066 (13.3)	3,864 (12.2)	- 5.09	971 (13.1)	3,620 (12.1)	- 4.54
Age, years (mean ± SD)	67.9 ± 12.2	67.8 ± 11.2	0.40	67.7 ± 12.1	67.8 ± 11.2	- 0.42
PVD	113 (1.41)	415 (1.31)	0.46	97 (1.30)	336 (1.12)	0.85
Urinary incontinence	95 (1.19)	361 (1.14)	0.21	84 (1.13)	313 (1.04)	0.40
Faecal incontinence	2 (0.03)	4 (0.01)	0.06	2 (0.03)	3 (0.01)	0.08
Diabetes	832 (10.4)	3,000 (9.49)	3.06	725 (9.74)	2,752 (9.17)	1.97
Thrombosis	49 (0.61)	172 (0.54)	0.32	37 (0.50)	144 (0.48)	0.08
Hypertension	2,356 (29.5)	9,044 (28.6)	1.89	2,093 (28.1)	8,309 (27.7)	1.00
Hyperlipidaemia	1,894 (23.7)	7,299 (23.1)	1.42	1,698 (22.8)	6,786 (22.6)	0.51
Tobacco use	502 (6.28)	1,832 (5.79)	2.03	432 (5.80)	1,606 (5.35)	1.99
Obesity	350 (4.38)	1,252 (3.96)	1.91	283 (3.80)	1,080 (3.60)	0.94
Hospitalizations [b]	0.57 ± 1.51	0.44 ± 1.83	7.86	0.53 ± 1.46	0.40 ± 1.72	8.33
Corticoids [c]	2,944 (36.8)	11,540 (36.5)	0.66	2,687 (36.1)	10,763 (35.8)	0.53
≤ 30 days use	199 (2.49)	726 (2.30)	0.88	181 (2.43)	655 (2.18)	1.15
31 to 90 days use	1,551 (19.4)	6,276 (19.9)	- 1.14	1,421 (19.1)	5,899 (19.7)	- 1.40
> 90 days use	1,194 (14.9)	4,538 (14.4)	1.64	1,085 (14.6)	4,209 (14.0)	1.60

Data are given as n (%) unless otherwise specified. PVD, Periphery Vascular Disease.

[a] Characteristics at index date. [b] Number of hospitalizations in year preceding index date (mean ± SD). [c] Cumulative corticoids use assessed by DDD in the 2 years preceding index date.

Serment de Galien

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

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

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.

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 ».

M. Clément JAMBON-BARBARA

RISQUE D'ULCÈRES CUTANÉS ET UTILISATION DE BIPHOSPHONATES : UNE ÉTUDE DE COHORTE NATIONALE DANS L'ÉCHANTILLON GÉNÉRALISTE DES BÉNÉFICIAIRES (EGB)

RÉSUMÉ : De précédentes analyses, précliniques et de disproportionnalité en pharmacovigilance, ont mis en lumière un signal de sécurité associant ulcères cutanés et exposition aux bisphosphonates. Notre objectif est d'examiner ce risque d'ulcères cutanés après exposition aux bisphosphonates et évaluer si des facteurs de confusion non mesurés expliquent cette association.

La population d'étude est un échantillon représentatif de la population française constituée à partir de la base de remboursement de soins française : l'EGB entre 2006 et 2019. Afin de limiter et d'évaluer l'impact du design et des choix méthodologiques sur l'association entre ulcères cutanés et prise de bisphosphonates, nous avons utilisé plusieurs méthodes : une analyse des risques temps-dépendants de COX (temps de censure 2 ans après la première exposition) et une analyse Prior Event Rate Ratio (PERR) (sur les périodes de 2 ans avant et après le premier remboursement de bisphosphonates). Nous avons également utilisé 2 groupes contrôles différents appariés sur score de propension ainsi que la prise en compte de la multiplicité des événements dans le modèle Multiple Event-Time Outcome.

Le modèle de régression de COX parmi 8 553 patients exposés aux bisphosphonates et 34 888 contrôles, sans antécédents d'ulcères cutanés, a révélé un Hazard Ratio (HR) de 1.48 avec un intervalle de confiance à 95% de 1.35 à 1.63 (1.35 – 1.63) pour les patients exposés aux bisphosphonates comparativement au groupe contrôle. L'analyse en PERR parmi 9 200 patients exposés et 31 796 contrôles, retrouve un HR non significatif à 1.04 (0.86 – 1.25). Les résultats étaient similaires en utilisant le second groupe contrôle et le Multiple Event-Time Outcomes.

L'association entre l'utilisation de bisphosphonates et le risque d'ulcères cutanés retrouvée avec le modèle de COX est probablement due exclusivement à des facteurs de confusion non mesurés. Ainsi, cette étude souligne l'importance de mener de grandes études de pharmaco-épidémiologie pour confirmer ou infirmer les signaux de sécurité.

MOTS CLÉS : Bisphosphonates, Ulcères cutanés, Bases de données de santé, PERR, Pharmaco-épidémiologie

SPÉCIALITÉ : Industrie