



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Un outil d'exploration des risques thromboembolique et hémorragique  
post-chirurgicaux en population générale par la méthode case-  
crossover**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2015 à 18h  
au Pôle Formation  
**Par Alexandre Caron**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Régis Beuscart**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Philippe Amouyel**

**Monsieur le Docteur Luc Dauchet**

**Monsieur le Docteur Emmanuel Chazard**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Grégoire Ficheur**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ACCP	American College of Chest Physicians
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CepiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM-10	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
CISP	Classification internationale pour la sécurité du patient
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EP	Embolie pulmonaire
FDA	US Food and Drug Administration
FH	Fracture de hanche
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
HNF	Héparines non fractionnées
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
LGPS	Longitudinal Gamma Poisson Shrinker
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
OMOP	Observational Medical Outcomes Partnership
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PTG	Prothèse total de genou
PTH	Prothèse total de hanche
PE	Pulmonary Embolism
RCT	Randomized controlled trials
SB	Serious Bleeding
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
TVP	Thrombose veineuse profonde

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>3</b>
I.    Maladie thromboembolique veineuse .....	3
A.    Définition .....	3
B.    Epidémiologie.....	3
C.    Physiopathologie .....	3
D.    Facteurs de risques.....	5
E.    Conduite à tenir diagnostique.....	6
F.    Traitement .....	8
II.   Prévention de la maladie veineuse thromboembolique .....	8
A.    Moyens.....	8
B.    En médecine .....	8
C.    En chirurgie .....	9
D.    En obstétrique .....	10
E.    Recommandations internationales .....	10
III.  Sécurité du patient ( <i>Patient Safety</i> ) .....	10
A.    Définitions .....	10
B.    Types d'incidents.....	12
C.    Etude des incidents impliquant la sécurité du patient.....	13
<b>Introduction .....</b>	<b>20</b>
<b>Method.....</b>	<b>22</b>
I.    Data sources.....	22
II.   Study design and statistical analysis .....	22
III.  Parameters in a case-crossover analysis .....	25
A.    Parameters to define inclusion criteria of cases .....	25
B.    Parameters to define exclusion criteria of cases .....	25
C.    Parameters to define exposure .....	26
IV.  User interface .....	26
V.    Comparison with existing literature .....	27

---

<b>Results</b> .....	<b>28</b>
I.    Presentation of the User Interface .....	28
II.   Computation time.....	29
III.  Automated risks estimations and comparisons with existing literature .....	29
<b>Discussion</b> .....	<b>34</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>37</b>
<b>Discussion Générale</b> .....	<b>38</b>
I.    Réutilisation des données.....	38
A.  Application à l'étude de la sécurité du patient .....	38
B.  Force et faiblesse de la réutilisation de données.....	38
II.   Perspectives .....	41
A.  Reproductibilité des études .....	41
B.  Amélioration des bases de données .....	41
C.  Veille épidémiologique sur les bases administratives.....	42
III.  Conclusion.....	42
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>44</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>50</b>

## RESUME

**Contexte** : La prévention post-chirurgicale de la maladie thromboembolique veineuse par les anti-thrombotiques est recommandée sur la base d'essais contrôlés randomisés. L'efficacité et la tolérance de ces stratégies doivent être étudiées en population et les outils d'analyse pourraient aider le professionnel de la sécurité du patient (PSP) à utiliser les designs appropriés comme le case-crossover. Notre objectif est de développer et valider un outil permettant l'analyse des risques thromboemboliques et hémorragiques post-chirurgicaux par le PSP.

**Méthode** : Nous avons réutilisé la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information qui contient les diagnostics et actes de 170 millions de séjours hospitaliers entre 2007 et 2013. Un outil d'analyse implémentant le design case-crossover a été développé pour explorer l'association entre une exposition et un évènement. Ces derniers sont définis par un PSP à partir d'une liste de codes saisis dans l'interface web. Les odds ratio (OR) étaient calculés pour des intervalles de risque successifs précédant la survenue d'un cas (patient présentant l'évènement).

**Résultats** : L'interface de notre outil d'analyse comporte trois colonnes, avec à gauche les critères définissant les cas, à droite les critères définissant l'exposition et au centre l'estimation du risque. Les OR sont représentés par un tableau ainsi qu'un graphique. Les estimations par réalisées notre outil sont cohérentes avec celles retrouvées dans la littérature.

**Conclusion** : Nous avons développé un outil d'analyse permettant au PSP d'explorer le risque thromboembolique et hémorragique post-chirurgicaux et leur persistance dans le temps via une analyse en case-crossover de base administrative. D'autres travaux devront améliorer et évaluer son ergonomie.

## ABSTRACT

**Introduction:** Based on randomized control trials, guidelines recommend the prevention of venous thromboembolism (VTE) after surgery by antithrombotic therapy. Efficacy and tolerance of these strategies have to be addressed on population-based studies and analytic tools could help professionals in patient safety (PPS) to use appropriate designs like case cross-over. The objective of the present study was to develop and validate an analytic tool that enables PPS to estimate the population-based thromboembolic and hemorrhagic risks after surgery.

**Methods:** We reused data from the French national inpatient stay database, which contains diagnoses and procedures codes for 170 million inpatient stays between 2007 and 2013. An analytic tool implementing case-crossover design was developed to explore the association between an exposure and an outcome. The latter are both set by PPS via a list of codes entered in a web interface. Odds Ratios (ORs) were computed for successive risk intervals before the onset of the case (i.e. patients with outcome). We validated the tool by replicating the literature results on the VTE risk after delivery and the bleeding risk after total hip replacement.

**Results:** The tool's user interface featured three columns, with the criteria defining the cases in the left-hand column, the criteria defining the exposure in the right-hand column and the estimation of the risk in the middle column. ORs are presented as a graph and a table. The risks estimated with the tool were found to be consistent with the literature values.

**Discussion:** We developed an analytic tool enabling a PPS to explore the population-based thromboembolic and hemorrhagic risks after surgery and their persistence over time via the case-crossover analysis of administrative data. Further research must improve and evaluate its usability.

## INTRODUCTION GENERALE

### I. Maladie thromboembolique veineuse

#### A. Définition

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une entité nosologique regroupant plusieurs pathologies susceptibles d'atteindre le système veineux aux premiers rangs desquelles la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Ainsi la thrombose veineuse profonde (TVP), encore appelée phlébite, est définie comme l'obstruction d'une veine profonde par un thrombus fibrino-cruorique par le collège des enseignants de médecine vasculaire. L'embolie pulmonaire est le résultat de la migration de ce thrombus veineux (embol) vers le système artériel pulmonaire.

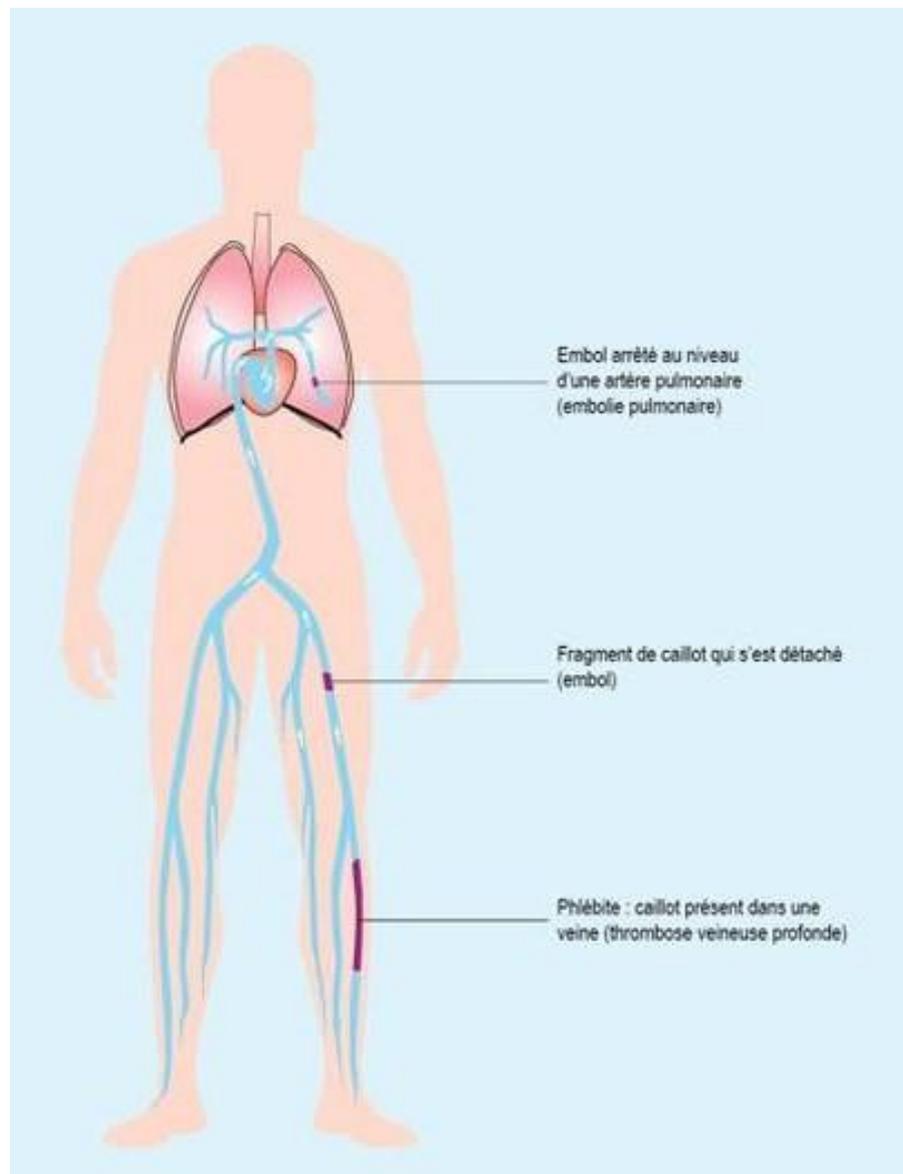
#### B. Epidémiologie

L'incidence globale de la MTEV est estimée à 1,83/1000/an (IC95% [1,69 ; 1,98]) en France (1). La thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire ont une incidence respective de 1,24/1000/an (IC95% [1,12 ; 1,36]) and 0.60/1000/an (IC95% [0,52 ; 0,69]). Cette étude menée en l'an 2000 souligne la corrélation entre l'âge et l'incidence de la MTEV puisqu'elle est estimée à près de 1% après 75 ans et ce indépendamment du sexe. Karwinski (2) nous rappelle cependant la difficulté d'estimer précisément l'incidence de l'embolie pulmonaire dans la mesure où la présentation clinique de cette dernière est non-spécifique.

#### C. Physiopathologie

La physiopathologie de la constitution d'un thrombus veineux est décrite par la triade de Virchow. Trois facteurs principaux constituent cette triade : pariétal, hémodynamique et sanguin. Le facteur pariétal est lié à des agressions inflammatoires ou traumatiques conduisant à des altérations endothéliales locales. Le second facteur correspond à la perturbation du flux sanguin à l'origine d'une stase veineuse et/ou de

turbulences dans l'écoulement laminaire. Enfin, une situation d'hypercoagulabilité acquise (syndrome des anticorps anti-phospholipides, thrombopénie induite par l'héparine...) ou héréditaire (mutation du facteur V de Leiden, déficit en antithrombine...) favorise la constitution d'un thrombus veineux.



**Figure 1: Histoire naturelle de la maladie veineuse thromboembolique**

Infographie issue du site de l'assurance maladie (<http://www.ameli-sante.fr/embolie-pulmonaire/comment-reconnaitre-une-embolie-pulmonaire.html>). © CNAMTS 2013

Les thrombus se constituent préférentiellement dans les veines distales de la jambe : il s'agit alors d'une thrombose veineuse profonde. L'évolution peut être favorable lorsqu'une lyse spontanée survient. L'histoire naturelle de la MTVE conduit

le thrombus à s'étendre, occlure totalement la veine, se fragmenter et/ou migrer sous forme d'embol vers le poumon (Figure 1). Les conséquences sur le poumon sont multiples : effet espace mort (zone ventilée mais non perfusée), hypoxémie, hypocapnie (pouvant provoquer un bronchospasme) et infarctus pulmonaire. Suivant le niveau d'occlusion du système artériel, l'EP peut conduire à une insuffisance ventriculaire droite et à un choc cardiogénique.

## D. Facteurs de risques

Les guidelines de la société européenne de cardiologie (3) rappellent que la MTEV est le résultat de l'interaction entre des facteurs liés au patient (*patients-related*) et des facteurs liés au contexte (*setting-related*). Ces facteurs sont présentés dans le Tableau 1 (4). Aucun de ces facteurs n'est retrouvé dans 20% des EP et on parle alors d'embolies pulmonaires idiopathiques (5).

**Tableau 1 : Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse**

Facteurs de risque	Liés au patient
<b>Forts (OR&gt;10)</b>	
Fracture de la hanche ou du membre inférieur	
Prothèse de hanche ou de genou	
Chirurgie générale majeure	
Traumatisme majeur	
Lésion de la moelle épinière	
<b>Modérés (OR 2-9)</b>	
Chirurgie du genou sous arthroscopie	
Cathéter veineux central	
Chimiothérapie	
Insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique	*
Traitement hormonal de substitution	*
Cancer	*
Contraception orale	*
AVC avec déficit moteur	*
Accouchement et post-partum	
Antécédent de MTEV	*
Thrombophilie	*
<b>Faible (OR&lt;2)</b>	
Alitement >3 jours	
Immobilisation assise prolongée (transports...)	
Age	*
Chirurgie sous laparoscopie	
Obésité	*
Grossesse	*
Varices	*

Ces données sont issues du tableau 2 de l'article Anderson FA. *Risk Factors for Venous Thromboembolism* publié dans *Circulation* en 2003 (4). **Autorisation de reproduction par © Wolters Kluwer Health, Inc.**

## E. Conduite à tenir diagnostique

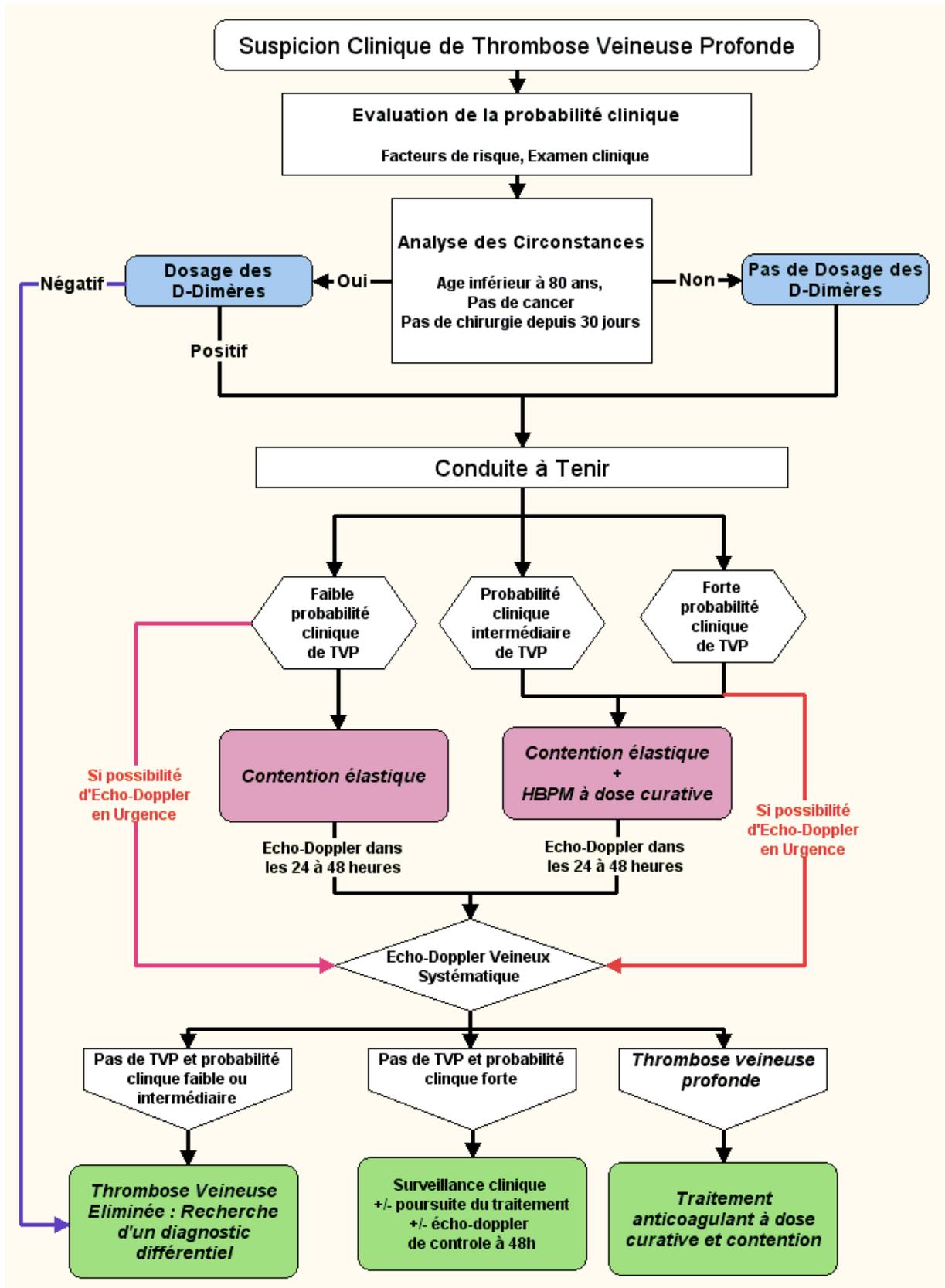
Le diagnostic d'une TVP ou d'une EP est réalisé en deux temps :

- un premier temps est destiné à l'établissement d'une probabilité clinique orientant la prescription des examens complémentaires (on parle alors de probabilité pré-test),
- un second temps paraclinique permet le diagnostic de certitude.

La probabilité clinique est définie comme faible, intermédiaire ou forte en fonction de la présence de signes cliniques et de facteurs prédisposant à la thrombose. Le score de Wells (6) permet d'assister le clinicien dans le calcul de cette probabilité. Les facteurs prédisposant sont communs aux TVP et EP : antécédents, chirurgie récente ou immobilisation et cancer.

Les signes cliniques de la TVP sont dominés par la douleur et l'œdème. Le développement d'une circulation collatérale superficielle ainsi qu'un diagnostic différentiel peu probable sont aussi recherchés pour calculer le score de Wells. Les D-dimères permettent d'orienter le diagnostic (excellente valeur prédictive négative) qui est confirmé par l'échographie doppler veineuse. Toute suspicion de TVP bénéficie systématiquement de cet examen dans les 24 à 48h, indépendamment de la probabilité clinique associée (Figure 2).

Les signes cliniques orientant vers l'EP sont hémoptysie, tachycardie, signes clinique de TVP ainsi qu'un diagnostic différentiel peu probable. La conduite diagnostique face à une suspicion d'EP dépend de son retentissement hémodynamique. En cas de signes de choc ou d'hypotension, un angioscanner pulmonaire (ou à défaut une échographie trans-œsophagienne à la recherche d'une dysfonction ventriculaire droite) doit être réalisé en urgence pour confirmer l'EP et instaurer le traitement sans délai. En l'absence de retentissement hémodynamique, le score de Wells oriente ou non vers l'angioscanner. D'autres alternatives existent en cas de contre-indication, d'indisponibilité du scanner (angiographie, scintigraphie ventilation-perfusion) ou de faible probabilité clinique (d-dimères et échographie doppler veineuse).



**Figure 2 : Conduite diagnostique à tenir devant une suspicion de TVP**

Cet algorithme est issu de la *formation médicale continue* dispensée par le *collège des enseignants de médecine vasculaire*. © *angioweb.fr*.

## F. Traitement

Le traitement curatif de la maladie veineuse thromboembolique se base en première intention sur les anti-thrombotiques :

- Anticoagulants : héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou non fractionnées (HNF), fondaparinux et anti-vitamines K per os,
- Nouveaux anticoagulants oraux,
- Thrombolyse par streptokinase ou urokinase,
- L'embolectomie chirurgicale ou interventionnelle et le filtre cave sont les alternatives en deuxième intention ou en cas de contre-indication.

## II. Prévention de la maladie veineuse thromboembolique

### A. Moyens

Le traitement prophylactique de la MTEV s'appuie sur les anti-thrombotiques : HBPM (ou HNF) et AVK. Etant donné le risque hémorragique potentiel lié à ces molécules, la décision de thromboprophylaxie s'appuie sur l'évaluation de la balance bénéfice-risque. Les moyens mécaniques sont en général associés aux médicaments ou seuls en cas de contre-indication à l'anticoagulation. Il s'agit de la contention élastique, la compression pneumatique intermittente et la compression plantaire. En France, les sociétés savantes synthétisent les connaissances actuelles sous forme de recommandations de bonnes pratiques.

### B. En médecine

L'ANSM (7) précise le cadre de la prévention de la MTEV en médecine. Un traitement prophylactique doit être mis en place en cas de décompensation cardiaque ou respiratoire ou d'autre affection médicale aiguë<sup>1</sup> associée à un facteur de risque de MTEV chez une personne de plus de 40 ans.

---

<sup>1</sup> Infection sévère, affection rhumatologique inflammatoire, affection inflammatoire intestinale.

## C. En chirurgie

La Société française d'anesthésie et de réanimation édite les recommandations concernant la prévention de la MTEV péri-opératoire (8). Ces recommandations sont résumées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Thromboprophylaxie péri-opératoire**

	Prophylaxie	Initiation	Durée
<b>Chirurgie orthopédique majeure</b>			
PTH	*	12h pré ou post-op	42 jours
PTG	*	12h pré ou post-op	14 jours / 30 jours**
FH	*	24h pré ou post-op	35 jours
<b>Chirurgie traumatologique</b>			
Polytraumatologie	*	post-op	14j / prolongée**
Extrémité distale du MI	*	post-op	14j / prolongée**
<b>Arthroscopie</b>	**	post-op	10 jours**
<b>Chirurgie digestive</b>			
Majeure carcinologique	*	pré ou post-op	Prolongée
Majeure	*	pré ou post-op	7 à 10 jours
Non-majeure	***	-	-
Varices	***	-	-
<b>Chirurgie urologique</b>			
Petit bassin	*	pré ou post-op	7 à 10 jours
Néphrectomie	*	pré ou post-op	7 à 10 jours
Transplantation rénale	*	pré ou post-op	7 à 10 jours
Curage ganglionnaire	*	pré ou post-op	7 à 10 jours
Autre	**	pré ou post-op	7 à 10 jours
<b>Chirurgie gynécologique</b>			
Hystérectomie par voie haute	*	12 à 2h pré-op	28 jours
Carcinologique	*	12 à 2h pré-op	28 jours
Prolapsus	*	12 à 2h pré-op	28 jours
Hystérectomie vaginale/coélio.	*	12 à 2h pré-op	7 à 14 jours
Carcinologique du sein	*	12 à 2h pré-op	7 à 14 jours
Laparotomie exploratrice	*	12 à 2h pré-op	7 à 14 jours
Ambulatoire	**	12 à 2h pré-op	7 à 14 jours
Autres	***	-	-
<b>Chirurgie thoracique</b>			
Résection pulmonaire	*	4 à 12h post-op	<i>Abs. de consensus</i>
Autre	***	-	-
<b>Chirurgie vasculaire</b>			
Aortique	*	<i>Absence de consensus</i>	
Vasculaire périphérique	*	<i>Absence de consensus</i>	
<b>Chirurgie cardiaque</b>			
Pontage aortocoronaire	*	4 à 12h post-op	<i>Abs. de consensus</i>
Remplacement valvulaire	*	<i>Recommandations non détaillées</i>	
<b>Chirurgie tête, cou, rachis</b>			
Neurochirurgie	*	Post-op	7 à 10 jours
Majeure du rachis	*	> 24h post-op	Prolongée
Mineure du rachis	**	> 24h post-op	Prolongée
ORL	**	> 24h post-op	Prolongée
<b>Grands brûlés</b>	*	<i>Recommandations non détaillées</i>	

\* Systématique

\*\* Si un facteur de risque de MTEV est présent

\*\*\* Prévention mécanique seule

## D. En obstétrique

Le risque est établi en fonction de la présence de facteurs individuels antérieurs à la grossesse (antécédent de MTEV, facteurs de risque de MTEV dont principalement les thrombophilies acquises ou héréditaires) et de facteurs liés à la grossesse elle-même (notamment une césarienne). Un traitement prophylactique est recommandé pendant la grossesse si le risque est élevé et après la grossesse si le risque est moyen. Le traitement est curatif en cas de risque majeur.

## E. Recommandations internationales

De nombreuses méta-analyses d'essais contrôlés randomisés comparant les anti-thrombotiques versus placebo (9–14) apportent un haut niveau de preuve aux recommandations françaises et internationales. Une stratégie active de prévention de la MTEV est recommandée en milieu hospitalier par les sociétés savantes à travers le monde :

- *The American College of Chest Physicians* aux États-Unis (15),
- La Société française d'anesthésie et de réanimation en France (8),
- *The National Institute for Health and Care Excellence* au Royaume-Uni (16).

## III. Sécurité du patient (*Patient Safety*)

### A. Définitions

#### 1. Classification internationale pour la sécurité du patient

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la sécurité du patient comme l'absence de préjudice évitable durant le processus de soins. Le terme événement indésirable est volontiers employé pour qualifier ce « *préjudice évitable* ». L'OMS a édité Classification internationale pour la sécurité du patient (CISP) en 2009 (17). Il s'agit d'une taxinomie dont l'objectif est de définir et harmoniser les concepts de sécurité du patient à l'échelle internationale. En l'absence de traduction française, nous spécifions systématiquement la terminologie anglo-saxonne, puisque cette dernière est habituellement utilisée dans les publications sur le sujet. La CISP considère la sécurité du patient (*Patient Safety*) comme la réduction, à un minimum

acceptable, des préjudices évitables. Les notions d'incident impliquant la sécurité du patient (*Patient Safety Incident*), d'évènement iatrogène (*Adverse Event*) et d'évènement indésirable (*Adverse Reaction*) y sont clairement définies (Tableau 3).

**Tableau 3 : Définitions des principaux concepts de la sécurité du patient**

Concept	Traduction	Préjudice*	Processus conforme**
<b>Incident</b>	<i>Incident</i>	Potentiel	Non
<b>Evènement iatrogène</b>	<i>Adverse Event</i>	Oui	Non
<b>Incident sans préjudice</b>	<i>Near miss/ No harm</i>	Non	Non
<b>Evènement indésirable</b>	<i>Adverse Reaction</i>	Oui	Oui

\* Détérioration d'une structure ou d'une fonction corporelle et tout effet délétère résultant de celle-ci (maladie, blessure, souffrance, incapacité et mort)

\*\* Sans erreur, faute, négligence ou acte dangereux délibéré.

## 2. Incident impliquant la sécurité du patient (*Patient Safety Incident*)

Un incident impliquant la sécurité du patient (*Patient Safety Incident*) regroupe tout évènement (*Event*) ou circonstance (*Circumstance*) qui aurait pu ou a provoqué un préjudice évitable (*Unnecessary Harm*) pour le patient. Le caractère évitable (*Unnecessary*) implique qu'il y ait une erreur (*Error*), une faute (*Violation*), une négligence (*Patient Abuse*) ou un acte dangereux délibéré (*Deliberately Unsafe Act*).

## 3. Evènement iatrogène (*Adverse Event*)

L'évènement iatrogène (*Adverse Event*) implique quant à lui qu'un incident ait effectivement été préjudiciable au patient (*Harmful Incident*) excluant les incidents n'atteignant pas le patient (*Near Miss*) et les incidents sans préjudice pour le patient (*No Harm Incident*). Est considéré comme préjudice (*Harm*), la détérioration d'une structure ou d'une fonction corporelle (*Impairment of Body Structure or Function*) et tout effet délétère résultant de celle-ci. La maladie, la blessure, la souffrance, l'incapacité et la mort sont ainsi considérées comme des préjudices.

## 4. Evènement indésirable (*Adverse Reaction*)

La terminologie anglo-saxonne varie en fonction de la conformité du processus ayant conduit à l'évènement iatrogène (*Adverse Event*). Ainsi, lorsque le processus est conforme, que sa mise en œuvre était justifiée, et qu'il provoque tout de même un

préjudice (*Harm*) on parle d'évènement indésirable (*Adverse Reaction*). En droit Français, on parle alors de responsabilité sans faute.

### 5. Evènement indésirable grave (*Serious Adverse Event*)

L'US Food and Drug Administration (FDA) détermine les conditions aboutissant au classement d'un effet indésirable comme grave (18). Ainsi, ce dernier doit avoir eu pour conséquence :

- le décès,
- la menace de la vie de l'individu,
- une hospitalisation initiale ou prolongée,
- une invalidité ou un handicap,
- une anomalie ou malformation congénitale,
- une intervention pour prévenir une incapacité permanente,
- ou tout autre évènement médical d'importance.

L'utilisation d'une base administrative ne contenant que des hospitalisations, conduit en général à l'étude d'évènements indésirables graves.

## B. Types d'incidents

Nous avons présenté différents concepts liés à la sécurité du patient classés selon le préjudice et la conformité du processus. Un évènement impliquant la sécurité du patient est habituellement classé selon son type (17) :

- soins cliniques (*clinical administration*),
- acte,
- dossier patient,
- infection liée aux soins,
- médicament,
- produit sanguin,
- alimentation,
- inhalation (oxygénothérapie, aérosol...),
- dispositif médical implantable,
- attitude (*behavior*),
- accident du patient,
- infrastructure,

- ressources et gestion organisationnelle.

Les évènements liés aux médicaments, les infections nosocomiales, les dispositifs médicaux implantables ainsi que le dossier du patient sont des domaines où la littérature est abondante. La majorité des évènements, pour ne pas dire l'intégralité, sont en réalité transversaux. Les risques thromboembolique et hémorragique étudiés dans la suite de cette thèse peuvent ainsi être liés à l'acte chirurgical, à la thromboprophylaxie associée, aux soins (repos prolongé), mais aussi aux ressources et à la gestion organisationnelle de l'hôpital. Il peut s'agir d'un évènement iatrogène (absence de suivi des recommandations), ou indésirable (risque hémorragique associé à une thromboprophylaxie recommandée), voire d'un incident sans préjudice (surdosage sans saignement).

## **C. Etude des incidents impliquant la sécurité du patient**

Quatre grands types d'études des évènements indésirables peuvent être individualisés. Nous illustrons ces différents types en prenant l'exemple du cycle de vie du médicament : essais contrôlés randomisés, déclaration obligatoire, analyse des bases de (pharmaco) vigilance, puis (pharmaco) épidémiologie.

### **1. Essais contrôlés randomisés**

Tout d'abord, l'étude des effets indésirables est requise lors de la présentation des résultats des essais contrôlés randomisés (19). Le groupe CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) publie ainsi une extension spécifique dédiée au report des effets indésirables dans les publications d'essais cliniques (20).

La validité externe des essais contrôlés randomisés est cependant limitée. Dès 1971, Cochrane expliquait *“qu'entre les mesures réalisées par les essais contrôlés randomisés et les bénéfiques [...] pour la communauté, il existe un gouffre qui a été largement sous-estimé”* (21). Trois décennies plus tard Rothwell publiait la liste des problèmes susceptibles d'affecter la validité externe (22). Le contexte de l'essai (pays, système de santé...), les critères de sélection des patients, les caractéristiques des patients (ethnie, sévérité...), l'éloignement entre le protocole et la pratique courante, le choix du critère de jugement et le suivi sont autant de facteurs susceptibles de limiter la généralisabilité d'une étude.

Il pointe enfin la faiblesse des essais pour l'étude des effets indésirables des traitements. Ainsi, un essai clinique n'a pas la puissance nécessaire à la mise en évidence d'un effet indésirable dont la fréquence est inférieure à 1/10 000. Nous détaillons dans l'introduction de l'article les limites des essais étudiant le risque de saignements lié à la prescription d'anti-thrombotiques.

## 2. Déclaration spontanée

Puis, les centres régionaux de pharmacovigilance ainsi que l'ANSM recueillent les événements indésirables signalés par les professionnels de santé. Medwatch (*The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program*) est un système similaire aux Etats-Unis (23). Les algorithmes d'imputabilité utilisés pour valider les signaux sont néanmoins limités par un taux de report faible et souffrent de nombreux biais (24,25).

## 3. Pharmacovigilance

Ensuite, les bases de pharmacovigilance ainsi constituées peuvent être analysées par des méthodes de disproportionnalité (26,27). Celles-ci recherchent schématiquement une surreprésentation d'un médicament associée à un événement indésirable, et ce parmi l'ensemble des prescriptions d'un patient.

## 4. Pharmaco-épidémiologie

Enfin, la pharmaco-épidémiologie peut être définie comme la discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments. Bien que le niveau de preuve associé à ces études soit en général supérieur aux déclarations spontanées et à la pharmacovigilance, elles sont encore largement sous-utilisées. Il n'existe aucun design idéal pour l'étude des effets du médicament. Le design d'étude approprié dépend à la fois de la durée de l'exposition, de la durée et de la réversibilité de l'effet, et du type d'effet étudié (28). Nous nous plaçons dans le cadre de la MTEV et d'éventuelles complications hémorragiques, pour lesquelles il n'est pas nécessaire de considérer de délai entre l'exposition (hospitalisation, chirurgie, thromboprophylaxie...) et la survenue de l'effet. Nous ne traiterons donc pas le biais de survie lié à ce délai.

## a) Designs conventionnels d'épidémiologie observationnelle

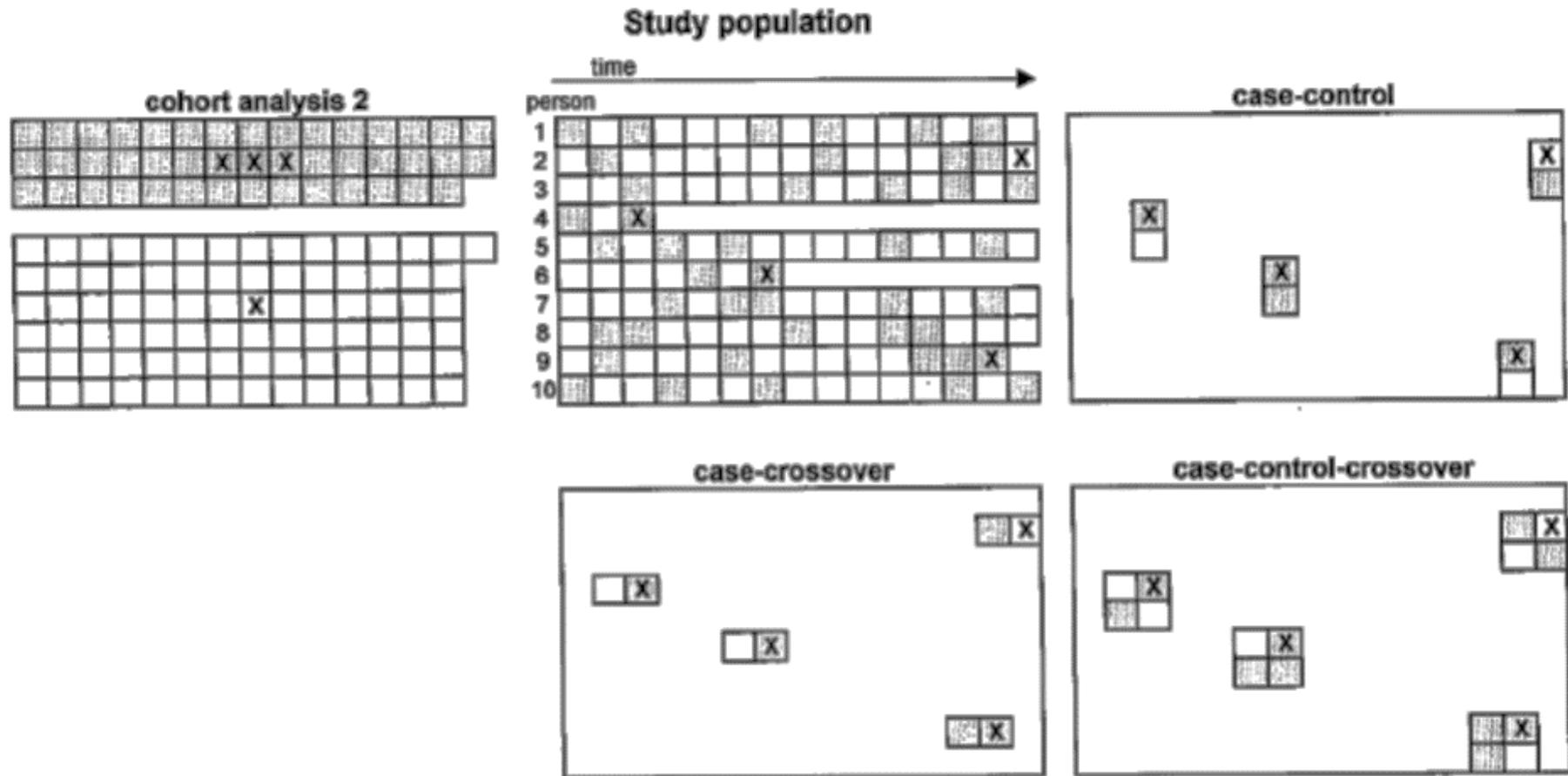
### i. Cohorte et cas-témoins

Le design le plus intuitif en pharmaco-épidémiologie est la cohorte en ce qu'elle permet d'observer l'incidence cumulée d'un évènement selon l'exposition ou non au médicament. Un ratio de taux d'incidence peut être calculé en prenant en compte les différentes durées de suivi par l'intermédiaire du concept de personne-temps définissant la durée d'exposition (Figure 3).

Les effets indésirables du médicament étant par définition rares, la mise en place d'une cohorte prospective de taille compatible avec la puissance statistique nécessaire est bien souvent inenvisageable. Cette limite explique le succès du design cas-témoins en pharmaco-épidémiologie, puisque seul un échantillon de personnes saines est requis pour la comparaison. Néanmoins, la difficulté à appairer les cas et les témoins afin que ceux-ci se ressemblent limite fortement le niveau de preuve de ce type d'étude. De plus, sous l'effet d'un biais de mémorisation bien souvent différentiel, l'erreur de mesure est particulièrement importante dans le cas-témoins.

Si la construction d'un score de propension est habituellement utilisée pour compenser le biais d'indication dans les cohortes, le problème des facteurs de confusion inhérents aux études observationnelles y demeure entier. La mesure de ces derniers permet de les contrôler grâce aux méthodes classiques d'ajustement multivariées. Cependant, seul un nombre limité de variables peuvent être mesurées et il est bien souvent nécessaire de devoir en écarter au moment de l'analyse. De plus, Greenland rappelle que le contrôle d'un facteur de confusion dépend largement de la capacité à contrôler l'erreur de classement et donc de la qualité de la mesure (29).





**Figure 4 : Relations entre les designs étudiant des effets aigus**

Population virtuelle de 10 individus observés durant 15 jours. En gris les périodes exposés. Une croix représente la survenue d'un évènement. Ces données sont issues de la figure 3 de l'article Schneeweiss S, Stürmer T, Maclure M. Case-crossover and case-time-control designs as alternatives in pharmacoepidemiologic research paru dans *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* en 1997 (28). Autorisation de reproduction par © Wiley & Sons, Ltd.

### **iii. Design case-crossover**

Le design case-crossover publié en 1991 par Malcom Maclure (30) est destiné à l'étude des expositions transitoires sur le risque d'évènements aigus. De plus, le patient est pris comme son propre témoin, garantissant un appariement parfait sur les facteurs de confusion stables dans le temps. Par rapport à un cas-témoins classique, le nombre de sujets nécessaires est réduit puisque les cas sont aussi les témoins. Schneeweiss a ainsi validé l'intérêt de la méthode case crossover pour l'étude des effets (bénéfiques et indésirables) du médicament (28). Lorsqu'il se base sur l'interrogatoire, ce design reste néanmoins exposé au biais de mémorisation à l'origine d'erreurs de classement.

### **b) Comparaison des designs**

*The Observational Medical Outcomes Partnership* (OMOP) a réalisé une évaluation empirique systématique des différents designs recherchant l'existence d'associations entre un médicament et un effet dans les bases administratives (31). Nous décrivons ci-dessous la méthodologie employée ainsi que les résultats.

A partir de la littérature, 164 contrôles positifs (association confirmée) et 234 contrôles négatifs (absence d'association confirmée) ont été utilisés. 3748 analyses combinant les méthodes disponibles avec des choix d'analyse spécifiques ont été testées. Ces combinaisons ont été évaluées sur cinq bases de données observationnelles de grande dimension et répliquées sur six autres jeux de données. De plus, des bases de données simulées ont permis de mesurer la précision des estimateurs obtenus. Les méthodes évaluées regroupaient les différents designs épidémiologiques classiques, des méthodes spécifiquement créées pour la pharmaco-épidémiologie ainsi que les méthodes de disproportionnalité, permettant ainsi de se comparer à la pharmacovigilance :

- La cohorte « nouvel utilisateur » où les patients sont éligibles si l'exposition survient après un délai d'observation suffisant,
- Le cas-témoins en réalité niché dans la cohorte, avec appariement sur un nombre plus important de facteurs de confusion (permis par la taille des bases administratives),
- Les designs autocontrôlés (case et cohorte-crossover),

- Le Longitudinal Gamma Poisson Shrinker (LGPS) utilise le concept de personne-temps (décrit page 15 et Figure 3). Il compare ainsi le taux d'incidence du groupe exposé à celui du reste de la cohorte pour calculer un ratio de taux d'incidence (Incidence Rate Ratio),
- Les méthodes de disproportionnalité utilisées habituellement sur les bases de pharmacovigilance.

### **c) Rôle de la réutilisation des bases de données administratives**

Les bases administratives sont de véritables cohortes rétrospectives, par définition peu sujettes au biais de mémoire. Le consortium OMOP a classé les designs autocontrôlés en tête des méthodes destinées à la mise en évidence de couples médicament-effet sur les bases administratives. Le contrôle des facteurs de confusion stables dans le temps lié à l'appariement du patient avec lui-même est la principale explication de la supériorité de ces designs. De plus, le biais d'indication est en partie contrôlé (pourvu qu'il soit chronique). L'application sur les bases administratives permet enfin une absence de biais de mémoire. Un changement d'indication ou une variation de la sévérité de l'exposition dans le temps peut introduire un biais (28). Si celui-ci est jugé important, le case-time-control design peut être utilisé pour ajuster sur la variation temporelle à partir d'un groupe contrôle traditionnel (Figure 3).

## INTRODUCTION

Almost half of all cases of venous thromboembolism (VTE) can be attributed to current or recent hospitalization (32). Indeed risk factors are very common among hospitalized patients (4). Guidelines, based on randomized control trials, recommends formal, active strategies for preventing VTE in general hospitals worldwide (8,15,16). A 4-week period of outpatient prophylaxis has been recommended after major abdominal or pelvic surgery (13), with 5 weeks after orthopedic surgery (10,33). However, an increased risk of bleeding is associated with antithrombotic treatment.

Rothwell has questioned the external validity of the randomized, controlled trials (RCTs) approach (22). Indeed, the baseline characteristics of participants are often very different from those of real-life populations. Furthermore, the value of RCTs for determining the long-term risk of VTE or bleeding is limited by a short follow-up period and a low event rate (34). In addition, guidelines on VTE prophylaxis are not always complied with: poor adherence to dosing (35), insufficient treatment durations (36) or prescription of inappropriate anticoagulants (37), etc. As a consequence, most cases of the VTE occur after discharge.

Therefore, the robust assessment of patient safety requires large population-based studies (38). A pharmacoepidemiological approach based on administrative databases would allow for analysis of the efficacy and the tolerance of these prevention strategies. Since many different designs are available, the Observational Medical Outcome Partnership (OMOP) recently carried out an empirically-based comparative project (39). It found that case-crossover and cohort-crossover were the most suitable designs for pharmacoepidemiological population-based studies (40).

Given the size of present-day administrative databases and the many potential associations to be studied, there is a need to summarize and represent information more effectively (41). Other epidemiological fields already use web-based strategies and data visualization to seek or predict epidemiological events (42). The visualization of clinical and public health data from complex study designs is facilitated by the use of analytic tools (43). The integration of visual analytics with advanced statistical methods should enable policy makers to make more reliable decisions (44,45).

Professionals in patient safety (PPS) are involved in validation of suspected adverse event (46). For example, the U.S. Food and Drug Administration reporting program *MedWatch* receives hundreds of thousands of reports each year (47). These suspected associations between an exposure (like a drug) and an adverse event should be explored in pharmacoepidemiological studies. However, it requires advanced statistical knowledge as well as database management skills and only a handful of reports are analyzed with these methods.

The objective of the present study was to develop and validate an analytic tool that enables professionals in patient safety to estimate the population-based thromboembolic and hemorrhagic risks after surgery.

## METHOD

We developed a computer software to automatically estimate the population-based risks of acute VTE or bleeding events following a surgical procedure. In a first step, the tool loads a pre-processed inpatient database. Secondly, the user can query the database in order to automatically estimate the risk in a case-crossover design.

### I. Data sources

The French national inpatient stay database is a nationwide database that contains an exhaustive structured description of all the inpatients stays. It was first designed for health insurance payment purposes. We reused the “acute hospital admissions” part which contains 171,556,421 inpatient stays for the 7-year period from January 1<sup>st</sup>, 2007, to December 31<sup>st</sup>, 2013. Each record contained data on the diagnosis (according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Revision, ICD-10), procedures (according to the French classification of medical procedures, CCAM), age, gender, year and month of the discharge, length of stay and a unique identification number. Although the database is pseudo-anonymized, the latter allowed us to track a patient in the database and compile all inpatient stays within the study period. We selected a subset of data that contained all stays for patients with at least one diagnosis of thromboembolism or bleeding (for the codes, please refer to the Appendices). Data collection was approved by the French data protection authority (*Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés*, CNIL).

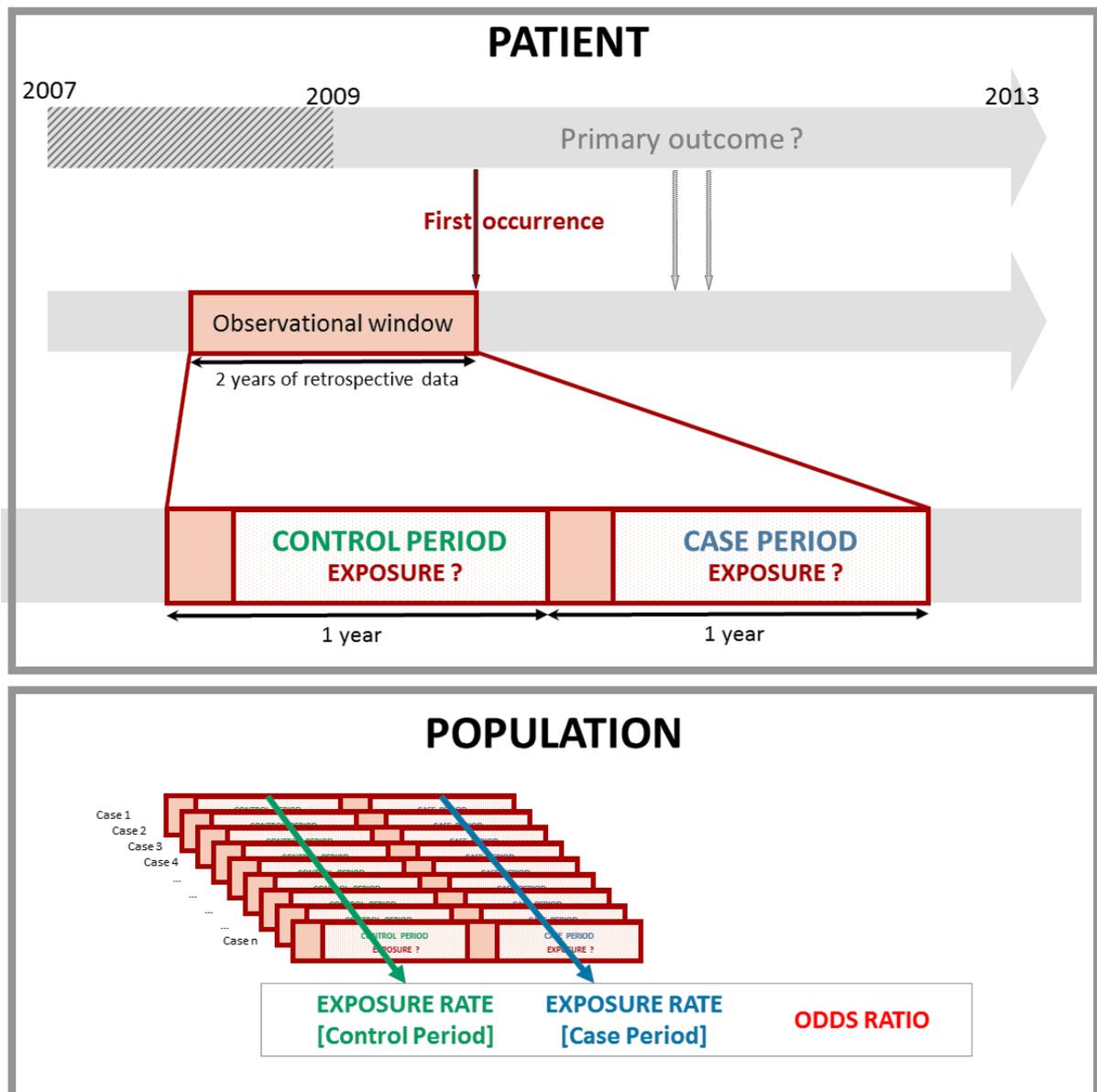
### II. Study design and statistical analysis

The case-crossover is a statistical method in which the patient serves as his/her own control. A case is a patient who has experienced an outcome (e.g. VTE or bleeding in our case). After including the case, the exposure is sought during two periods: immediately before the outcome and during an earlier control period. An odds ratio

(OR) is computed by comparing these two exposure rates. For example, this kind of design was used to compute the association between mobile phone calls and car collisions (48).

With regard to case-control study, the case and the control are one and the same person, albeit at different time periods. This matching allows one to control for unmeasured, time-constant confounding factors such as gender, age, weight, lifestyle patterns (physical activity, sedentary lifestyle, etc.), hormone therapy, genetic predispositions to thrombosis, and chronic inflammatory diseases

In the context of our analytic tool, the case-crossover estimated the population-based risk of an acute thromboembolic or hemorrhagic event (the primary outcome) following the exposure to a surgical procedure, as presented in Figure 5. Each patient's likelihood of exposure during the case period (the period preceding the onset of the primary outcome) was compared with the likelihood of exposure during a prior control period (the same period one year before onset).



**Figure 5: The case-crossover design**

**Patient:** (1) The primary outcome is sought between 2009 and 2013 (guaranteeing 2 years of retrospective data [scratched timeline]). (2) The first occurrence defines a retrospective observational window of two years. (3) The exposure is sought during case and control periods. **Population (all cases):** Rates of exposure during case and control periods are compared to compute the odds ratio.

A case is defined as a patient who has experienced the primary outcome for the first time. The index date (the day of onset of the primary outcome) was assumed to be the first day of the inpatient stay. For each case, an observation window of two years (from the index date) was defined retrospectively. We used a wash-out period of one year (between the end of the control period and the onset of the primary outcome), to ensure that the risk returned to baseline. Surgical procedures are influenced by seasonal trends, and so a one-year period was robust against the fact that time of year

could be a confounding factor. Since the case-crossover design required two years of retrospective data, a case was included if the index date was within the study period, excluding the first two years. Once the patient's index date had been determined, the case and the control periods were screened for exposure. The exposure date was the day of onset of the exposure; we again assumed that this was the first day of the hospital stay. The "time to case" was defined as the difference between the index date and the exposure date. If the exposure and the primary outcome occurred during the same hospital stay, the time to event was 0.

The case period and hence the control period were split into several intervals. A paired-matched interval approach was used, as described by Mittleman (49). Conditional logistic regression was used to compare the likelihood of exposure during each interval of the case period with that during the control period one year earlier. An OR and its 95% confidence interval (CI) was computed for each interval. We automated the case crossover analysis by implemented these parameters in the analytic tool.

### **III. Parameters in a case-crossover analysis**

We present all the parameters required to perform a case-crossover analysis.

#### **A. Parameters to define inclusion criteria of cases**

The PPS chooses one or more diagnosis (according to ICD-10 codes) to define the primary outcome of the case. He/she delimits the study period between 2007 and 2013. The index date has to be inside the study period excluding the first two years and the age at index date inside a range.

#### **B. Parameters to define exclusion criteria of cases**

Patients are excluded by PPS if they have a medical history defined by a list of ICD-10 exclusion criteria. The latter were applied to the case stay itself, if required.

### C. Parameters to define exposure

The PSS defines the surgical exposure as a combination of diagnoses and procedures which is sought on the one hand during the case period and on the other hand during the control period. He/she also defines the maximum possible length for an exposure stay. The case stay is excluded from the exposure screening period, if required. The PPS could also exclude a patient presenting the exposure in multiple stays.

## IV. User interface

The interface was developed to enable the user (e.g. PPS) to set the case-crossover parameters presented in Table 4. He/she selects the risk to be studied (i.e. VTE or bleeding) and then queries the database with the parameters. This enables automated estimation of the risk and presentation of the latter as a graph and a table.

**Table 4: Sets of user-defined parameters enabling case-crossover analysis**

Parameter	Inputs	Meaning
<b>Database</b>	Thrombosis/Bleeding	Select the thrombosis or bleeding database according to the type of risk to be studied.
<b>Primary outcome</b>	ICD-10* Diagnosis	Select the cases: first of all records containing at least one of these codes.
<b>Study period</b>	Start year & end year	Define the study period.
<b>Age</b>	Age range	Control if the patient's age at index date is inside the range.
<b>Exclusion criteria</b>	ICD-10* Diagnosis	Exclude a patient with any record containing at least one of these codes.
<b>Application of the exclusion criteria to the case stay</b>	TRUE/FALSE	Apply the exclusion criteria to the case stay.
<b>Exposure</b>	ICD-10* Diagnosis and/or CCAM** procedure	Select the exposure: any records containing at least one of these codes during the case or the control periods.
<b>Screening case stay</b>	TRUE/FALSE	Screen the case stay for exposure.
<b>Only one exposure allowed</b>	TRUE/FALSE	Exclude multiple exposures.
<b>Maximum length of stay</b>	Days	Limit the length of the exposure stay.
<b>Case/Control Periods</b>	Length of one interval (days) & Number of intervals	The case and the control period length are the length of one interval multiplied by the number of intervals.

\* *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision*

\*\* *French classification of medical procedures*

The tool's software was implemented using *R 3.2.0* (50) and *shiny*, an application framework for creating interactive web applications (51). Processing of the large inpatient stay database (i.e. with tens of millions of rows) was optimized with *data.table* (52) and *dplyr* (53) packages. Final rendering was performed with *ggplot2* (54), *xtable* (55), and *markdown* (56). Statistical analysis used the package *survival* (57). All analyses were performed on a server with Intel® Xeon® Processor E5-2620 v2 @ 2.10GHz and memory of 32 Go DDR3 1600Mhz. The user interface and computation time are presented in the first part of the results.

## V. Comparison with existing literature

The results given by the analytic tool were compared with the literature in a three-step process. We first replicated Kamel et al.'s findings on the risk of thrombotic events after a first delivery (58). In Kamel study, the risk was computed using a retrospective crossover cohort analysis on claims data of discharges from acute care hospitals and emergency departments in California. A composite primary outcome of ischemic stroke, acute myocardial infarction, or venous thromboembolism was used but authors also provided ORs for VTE alone. We thus compared the ORs of PE computed with our tool with the ORs of the composite outcome and the ORs of VTE computed by Kamel.

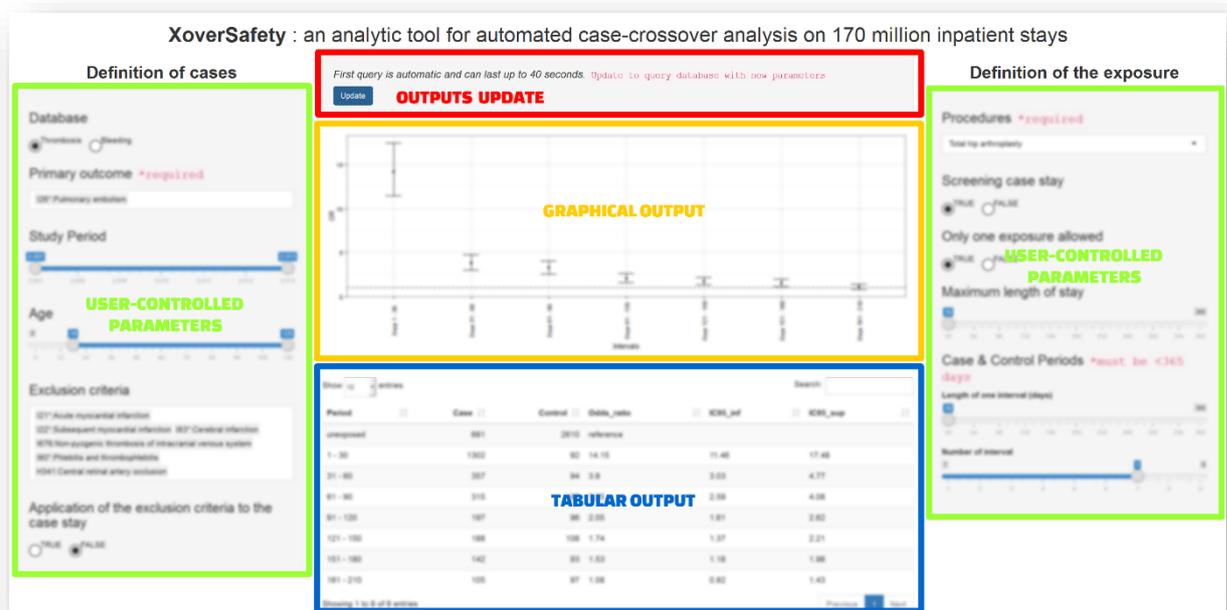
Secondly, we assessed the hemorrhagic risks after total hip replacement (THR) and compared them with Lalmohamed et al. study (59). The authors had at their disposal the national registries of Denmark. This database included, but was not limited to, information on hospital stays, outpatient visits, drugs and death. Using a Cox proportional hazard model, they computed the hazard ratio (HRs) for gastrointestinal bleeding in THR patients compared with age and gender matched controls. They used time interaction terms to estimate HRs for different periods. We identified bleeding using the same list of ICD-10 codes.

Since carpal tunnel surgery reportedly does not increase the risk of VTE, it was chosen as a negative control. The criteria used in these three analyses are presented as screenshots.

## RESULTS

### I. Presentation of the User Interface

The computer software development and its optimization led to an analytic visualization tool querying a large administrative database. Figure 6 shows a screenshot of the user interface, divided into three columns. Left and right columns are dedicated to user inputs, whereas the middle column enables to display outputs. The criteria for case selection and the criteria for exposure selection are located in the left-hand and right-hand columns, respectively. The middle column is divided into three panels: the update button for generating new estimates (top), the graphical output (middle) and the tabular output (bottom).



**Figure 6:** Screenshot of the analytic web tool including the user-controlled parameters, the graphical and the tabular output fields

## II. Computation time

Computation times for each presented example are reported in Table 5. Case/exposure selection is a serial process. Therefore, any change in the case selection criteria requires the exposure selection to be re-computed. However, the converse is not true, meaning that outputs can be updated faster when exposure selection parameters alone are modified. Nevertheless, case selection is a time-consuming process because the whole database is queried.

**Table 5: Overall and specific computation times**

	Case selection	Exposure selection	Overall
<b>PE after delivery</b>	20 sec	2 sec	22 sec
<b>PE after total hip replacement</b>	20 sec	7 sec	27 sec
<b>SB after total hip replacement</b>	27 sec	5 sec	32 sec
<b>PE after carpal tunnel surgery</b>	20 sec	3 sec	23 sec

*PE: Pulmonary embolism*

*SB: Serious bleeding*

After setting the correct parameters for each study, risk estimations were automatically performed with the analytic tool. The results of these automated outputs are presented hereafter and compared with literature results.

## III. Automated risks estimations and comparisons with existing literature

We first configured the tool to estimate the risk of thromboembolic event after a delivery. Cases of thromboembolism were sought using PE as the primary outcome. We included patients from 15 to 45 years old. Patients with history of VTE were excluded. Among the cases, we sought procedure codes of delivery as the exposure. We did not screen the case stay and allowed only one exposure. We computed seven intervals of 42 days. As shown in the screenshot of the tool (Figure 7), we observed 410 exposures within the first interval following delivery (42 days) in the case period and 36 exposures within the same interval in the control period. The risk of thromboembolism was significantly elevated during this interval, with an OR [95% CI] of 11.39 [8.10–16.01]. During the same period, Kamel found a thromboembolic risk (expressed as an OR [95% CI]) was 10.8 [7.8-15.1]. The risk was also elevated during

the second interval of 42 days and both studies showed that the thromboembolic risk normalized after 12 weeks (Table 6).

**Table 6: Comparison of our estimations of the risk of thromboembolic event after delivery with Kamel et al.'s study**

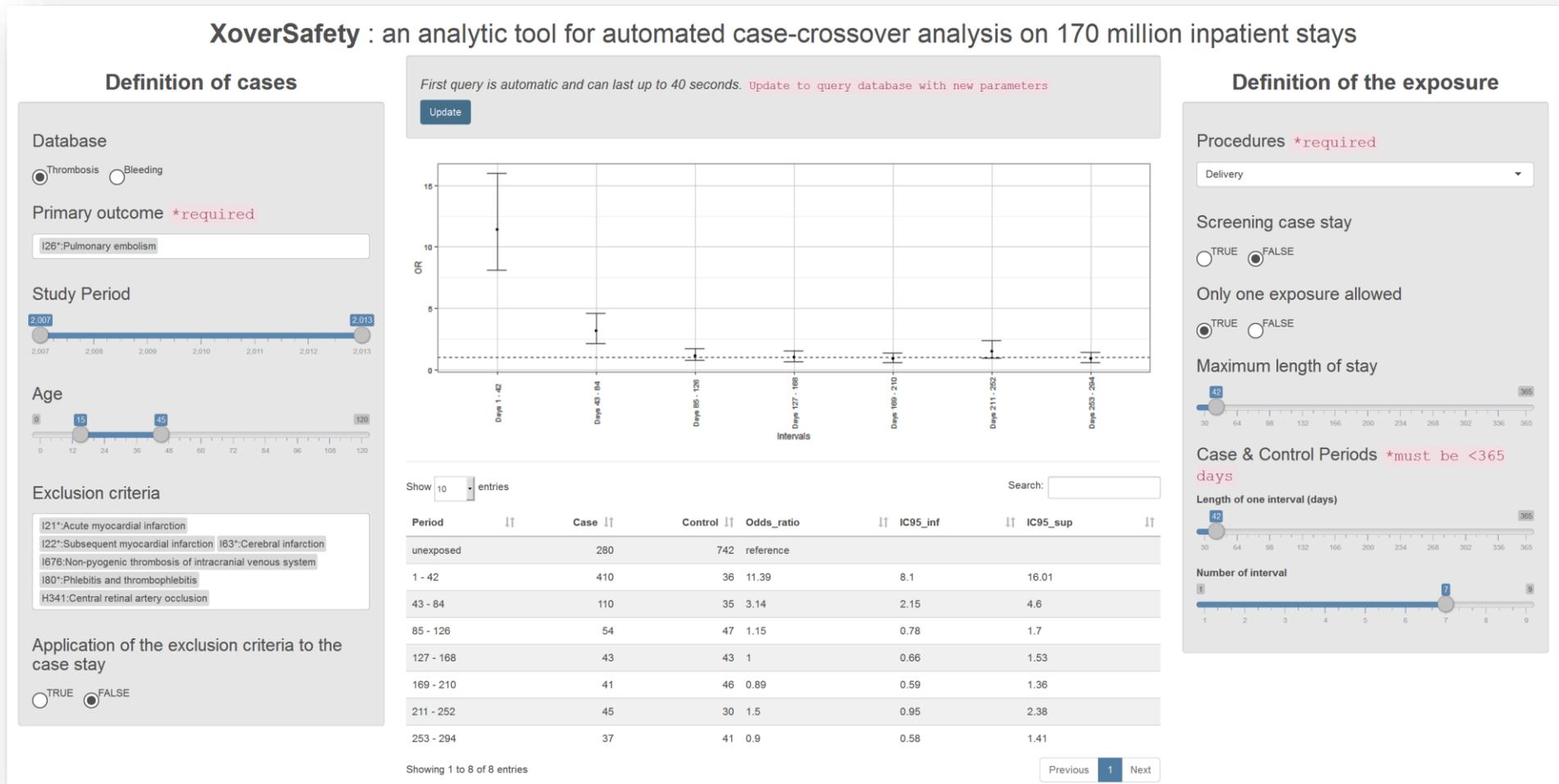
	Our study (PE*)	Kamel et al. (overall**)	Kamel et al. (VTE***)
<b>Interval 1 (days 1-42)</b>	11.4 [8.1-16.0]	10.8 [7.8-15.1]	12.1 [7.9-18.6]
<b>Interval 2 (days 43-84)</b>	3.1 [2.1-4.6]	2.2 [1.5-3.1]	2.2 [1.4-3.3]
<b>Interval 3 (days 85-126)</b>	1.2 [0.8-1.7]	1.4 [0.9-2.1]	1.6 [1.0-2.5]

OR [95% CI]

\*primary outcome = pulmonary embolism alone

\*\*primary outcome = stroke + myocardial infarction + venous thromboembolism

\*\*\*primary outcome = venous thromboembolism alone



**Figure 7: Risk of VTE according to seven 42 days intervals after delivery**

In a second step, we configured the tool to estimate the hemorrhagic risk after a total hip replacement. Cases of hemorrhage were sought using serious intestinal bleeding as the primary outcome. We included patients over 18 years old. Patients with history of any serious bleeding (intestinal or intracranial) were excluded. Among the cases, we sought procedure codes of delivery as the exposure. We did not screen the case stay and allowed only one exposure. We computed six intervals of 42 days. As shown in the screenshot of the tool (Figure 8), we observed (i) 576 exposures within the first interval of 42 days during the case period and (ii) 109 exposures within the same time interval during the control period. The associated risk of serious bleeding was significantly elevated during this interval, with an OR [95% CI] = 5.3 [4.3-6.5]. Lalmohamed split the first interval in less than 2 weeks and three to six weeks (Table 7). The hazard ratio (HR) for the hemorrhagic risk was respectively HR [95% CI] = 6.0[4.1-8.9] and 4.3 [3.3-5.7]. The risk was also elevated during the second interval of 42 days and both studies showed that the risk of serious bleeding persisted for 12 weeks.

**Table 7: Comparison of our estimations of the hemorrhagic risk after total hip replacement with those of Lalmohamed et al.**

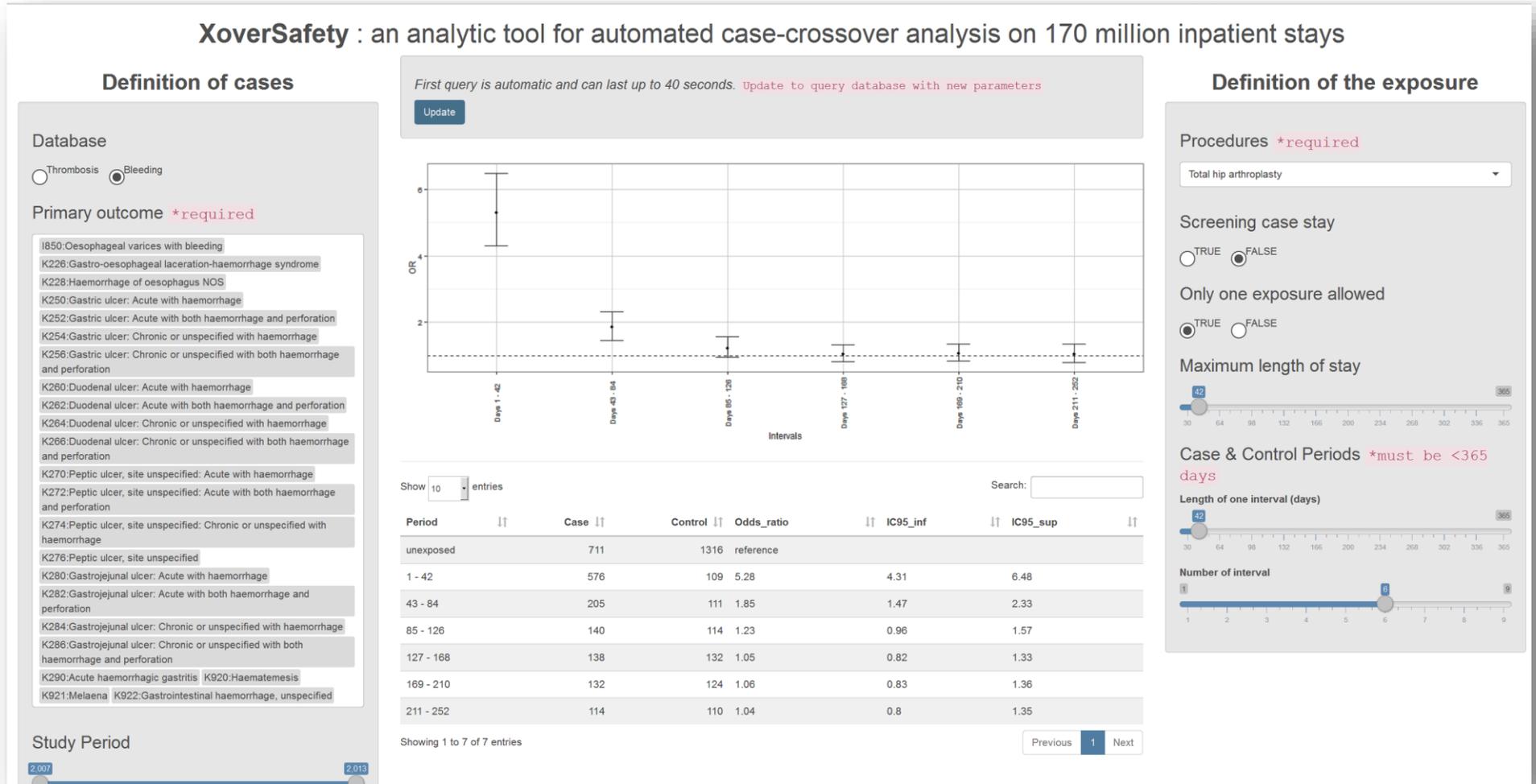
	Our study*	Lalmohamed et al.**
<b>Weeks 1-2 (days 1-14)</b>	5.3 [4.3-6.5]	6.0 [4.1-8.9]
<b>Weeks 3-6 (days 15-42)</b>	1.9 [1.5-2.3]	4.3 [3.3-5.7]
<b>Weeks 7-12 (days 43-84)</b>	NS	2.4 [1.8-3.2]
<b>Weeks 13-24 (days 85-126)</b>	NS	NS

\* OR [95% CI]

\*\* HR [95% CI]

NS: non-significant

A complementary analysis was conducted as a negative control. As expected, the risk of thromboembolic event after carpal tunnel surgery was not significantly elevated during the 8-month study period (Figure as an appendix).



**Figure 8:** Risk of serious bleeding by 42 days intervals after total hip replacement

## DISCUSSION

We have developed a visual analytic tool that enables the user (e.g. PPS) to explore the population-based thromboembolic and hemorrhagic risks after surgery. The risk is estimated via a case-crossover analysis of administrative inpatient data. This analytic tool gives the opportunity to PPS to carry out a complex case crossover analysis using a database which contains a large number of stays in short time. PPS are likely to want to explore a wide range of combinations of procedures and adverse events. These associations can be addressed by defining the primary outcome, the exposure and the design settings. Moreover, the trade-off between the risks of bleeding and thrombosis can be studied over different periods of time after surgery. The PPS however need to be trained and usability of the tool need to be address in view of the complexity of the case-crossover analysis that run in the background (41).

One of the tool's key features is the ability to adjust the observation window and case/control periods. Nonetheless, users have to be cautious when comparing the case period with the usual length of stay associated with the surgical procedure. A case period shorter than the length of stay would lead to overestimation of the first OR by erroneously including late cases. Moreover, the precise date of occurrence of an event is unknown in case of a multiday hospital stay. When the exposure and the primary outcome are present in the same record, it is crucial to know which occurred first. However, we assumed that most surgical procedures would be postponed if the primary outcome occurs first - making it highly probable that exposure preceded the outcome in the cases we analyzed. This assumption is not valid for obstetrical surgery (such as delivery), which by definition is rarely deferrable; hence, we decided to exclude the case stay when screening for exposure.

Several aspects were taken into account when selecting the primary outcome codes. The case-crossover design requires the onset of the case to be acute, therefore, the time between exposure and onset must be accurately computed. Our database only contains inpatient stays; consequently, measurement bias would be present if one of the selected events does not lead to hospitalization. Indeed, this would result in underestimation of the outpatient cases and would increase the likelihood of

coding a case during the exposure stay. Moreover, sensitive detection requires reliable coding. Unlike deep VTE, PE has a sudden onset and is almost always serious enough to necessitate hospitalization. We therefore decided to assess the VTE risk by screening for PE-specific codes alone. Our hypothesis was confirmed by literature data on the reliability of ICD-10 hospital discharge diagnosis codes for VTE (38). Likewise, the bleeding risk was assessed by screening for SB, which was more likely to lead to hospitalization and reliable coding. We used the same codes for upper gastrointestinal and intracranial bleeding as Hippisley-Cox in a study on prediction of the bleeding risk in patients initiating anticoagulant treatment (39).

We used a database which corresponds to an exhaustive, population-based, retrospective cohort because inpatient stays are collected regardless of the healthcare provider. This database does not record extra-hospital deaths, which might lead to the underestimation of associations. In this database, a difference in the way that the primary outcome is measured in the case period vs. the control period would introduce a classification bias. For instance, diagnosis of symptomatic PE can be overestimated after surgical exposure because the clinicians are aware of the high risk and are more likely to seek and code it. Furthermore, the high sensitivity of lung imaging can lead to "over-diagnosis", i.e. the diagnosis and then unnecessary treatment of small, nonthreatening emboli (40). This proportion could be estimated with the tool by performing a sensitivity analysis to determine the effect of screening (or not) the case stay for the exposure.

Likewise, better outpatient follow-up might lead to overestimation of the association. Even if this overestimation is not expected to be higher than during the case stay, we recommend that it should be borne in fact when interpreting the OR. In contrast, overdiagnosis will lead to more treatment and thus more adverse events. Again, exclusion of the exposure stay could help the user to gain a better idea of the impact of overdiagnosis on bleeding risk.

Given the lack of other similar analytic tools, we compared our results with the literature data. Our results for the thromboembolic risk after a first delivery are consistent with the studies by Kamel et al. (33) and Lalmohamed et al. (34) in terms of both the effect size and the persistence of risk over time. We also performed a negative control and did not observe a significant elevation of the thromboembolic risk after carpal tunnel surgery, as expected for this rapid, day-case surgery.

Nevertheless, this comparison had several limitations. Although these two studies used administrative data, methods were different. Kamel performed a cohort crossover analysis, which is also using patients as his own control, but takes exposure as inclusion criteria and sets the control period after the case period. Furthermore, Kamel used a case-crossover as sensitivity analysis and observed similar ORs. For its part, Lalmohamed database provided more variables (death, drugs...) and allowed a survival analysis. Even if we found similar estimates of risk for these two studies, the best way to compare different methods would have been to use the same data.

Reusing administrative claim data is advantageous, insofar as this approach provides a very large sample size and is relatively inexpensive with a moderate marginal cost (14). This analytic tool also offers interesting perspective since more than 20,000,000 inpatient stays are added every year. Furthermore, comparison of the hospitals according to their size, which would be of great interest to health authorities or hospitals, could be easily implemented.

## CONCLUSION

Our analytic tool enables PPS to explore the population-based thromboembolic and hemorrhagic risks after surgery (and their persistence over time) via the case-crossover analysis of administrative data. Although we demonstrated that implementation of this tool is feasible, further research must be carried out in order to improve and evaluate its usability. Furthermore, the integration of an administrative database with drug prescription data would enable the tool to assess drug safety accurately.

## DISCUSSION GENERALE

### I. Réutilisation des données

#### A. Application à l'étude de la sécurité du patient

Les différentes méthodes permettant l'étude de la sécurité du patient ont été détaillées en introduction. Ainsi, même si la vocation première des essais randomisés est la mise en évidence de l'efficacité, le report des effets indésirables constitue la première ligne destinée à assurer la sécurité du patient.

Dans un second temps, les systèmes de vigilance (qu'il s'agisse de la matériovigilance, de la pharmacovigilance, etc...) sont à l'origine de signaux recueillis en routine. Ils assurent la surveillance des effets indésirables à travers les déclarations obligatoires. Le principal challenge auquel se trouve alors confronté le professionnel de la sécurité du patient est de valider ces signaux en séparant les vrais des faux positifs. L'application de méthodes de disproportionnalité directement sur les bases de pharmacovigilance peut ainsi permettre de valider le signal (27).

L'approche pharmaco-épidémiologique se propose quant à elle d'étudier la sécurité du patient sur des bases de données observationnelles. La dimension nécessaire à la validation d'un effet indésirable implique donc la réutilisation de bases de données de grandes dimensions.

#### B. Force et faiblesse de la réutilisation de données

##### 1. Cohorte rétrospective

Au-delà de la puissance statistique, la réutilisation des bases administratives présente comme principaux avantages de limiter les coûts marginaux de mise en place d'une étude et de permettre la réalisation d'une analyse dans un délai très court. Les bases administratives peuvent ainsi être considérées comme de véritables cohortes prospectives. Dans notre outil, les études en case-crossover issues du PMSI sont donc des cohortes rétrospectives constituées à partir de la cohorte prospective. Comme dans toute cohorte, le patient peut être suivi dans la base grâce à l'identifiant ANO

unique. Nous avons évalué récemment le taux de chaînage à un peu plus de 95% entre 2007 et 2010.

## 2. Inférence statistique

L'application de méthodes descriptives conventionnelles aux bases de données de grandes dimensions sont souvent limitées par la faible qualité du codage. Ainsi, les études transversales ou les cohortes rétrospectives sont quasi-systématiquement biaisées rendant le calcul de prévalence ou d'incidence impossible. A l'inverse, les méthodes inférentielles sont bien moins influencées par la qualité du codage. Partant de l'hypothèse que les codes manquants sont répartis de manière aléatoire dans la base, les associations mesurées seraient non biaisées (biais non-différentiel), au prix d'une perte de puissance statistique (proportionnelle au pourcentage de données manquantes).

## 3. Qualité de la base de données réutilisée

La qualité de la base de données est largement liée à son mode de recueil. La localisation d'une exposition ne peut ainsi se faire qu'à travers l'utilisation de codes dont le taux de saisie est satisfaisant. Le codage des séjours hospitaliers étant un impératif financier pour les hôpitaux Français, il est habituellement fiable pour les séjours rémunérateurs. La pose d'une prothèse totale de hanche ou l'accouchement étant des séjours lucratifs, voire payés directement au praticien dans le privé, la base du PMSI est particulièrement adaptée à leur utilisation comme exposition.

Les diagnostics recherchés dans la base doivent ainsi être saisis de la manière la plus systématique possible. Le PMSI étant une base de données hospitalière, il était impossible d'utiliser les codes de thromboses veineuses profonde comme proxy diagnostic de la MTEV, l'hospitalisation n'ayant pas lieu systématiquement. De nombreux algorithmes combinant des codes CIM-10 sont développés pour permettre l'identification de pathologies dans les bases administratives (60–62). La recherche des saignements graves dans notre étude se base sur l'un d'entre eux (63).

La prévalence d'un code dans la base, conséquence de la prévalence réelle dans la population et de la qualité de codage, est néanmoins déterminante au moment d'évaluer la faisabilité d'une étude. En effet, plus le codage est faible, plus l'association est diluée. En prenant l'exemple de notre outil, l'utilisation des codes d'actes les plus

fréquents ne conduit en général qu'à la sélection de quelques milliers de séjours sur près de 200 millions disponibles.

Dans une base hospitalière telle que le PMSI, la détermination de la chronologie des différents actes et diagnostics n'est pas permise à l'intérieur d'un même séjour. Nous discutons ainsi dans l'article du problème posé par les événements survenant pendant le séjour d'exposition. Ce séjour est particulièrement menacé par un biais de mesure différentiel entre la période cas et la période contrôle. De plus, le choix d'un code définissant la réalisation de l'évènement peu saisi expose à l'amplification de ce biais. En effet, le codage d'une thrombose veineuse profonde a beaucoup plus de chance de survenir alors qu'il est attendu par le clinicien au décours de la chirurgie. Même si le même constat s'applique à l'embolie pulmonaire, sa gravité sera plus facilement le motif d'une hospitalisation et donc d'un codage.

#### 4. Approche « population-based »

L'un des objectifs d'une approche population-based est de venir compléter les essais cliniques randomisés par l'observation de la survenue des événements indésirables en pratique courante et sur des effectifs par définitions beaucoup plus importants. Qu'il s'agisse d'un manque de puissance des essais, d'une validité externe limitée ou encore de mésusages, la réutilisation des données recueillies en population permet d'observer l'émergence d'effets indésirables non détectés par les essais. L'association entre la prescription de pioglitazone (antidiabétique) et le cancer de la vessie a ainsi été démontré sur la base du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) (64).

Il faut néanmoins rappeler que les interventions les plus récentes ne peuvent être étudiées car encore trop peu présentes dans les bases. De plus, il est généralement impossible d'individualiser l'effet propre d'une exposition. Prenons l'exemple de la survenue d'une hémorragie : celle-ci peut être un effet iatrogène, conséquence d'un acte chirurgical ou d'un médicament. Il peut aussi s'agir d'un effet indésirable lié à une erreur de prescription elle-même liée à la mauvaise tenue du dossier hospitalier, ou encore à la chute du patient causée par le mauvais état de l'infrastructure hospitalière... Le risque observé grâce à notre outil est donc la résultante de l'ensemble de la prise en charge du patient. Notre approche est centrée sur la sécurité du patient de manière globale et non spécifiquement sur les effets indésirables du médicament. Néanmoins, le risque observé à distance de la chirurgie est plus

probablement imputable à la thromboprophylaxie ou à la chirurgie dans la mesure où les effets liés à l'hospitalisation proprement dite se seront probablement estompés.

## II. Perspectives

### A. Reproductibilité des études

Près de 20% des études observationnelles publiées dans la littérature ne sont pas reproductibles (65). La réutilisation ainsi que la mise à disposition des bases de données doit permettre la réplication des analyses par d'autres équipes. Il est évident que des données telles que la base du PMSI ne peuvent être mises à disposition de tout un chacun pour des raisons évidentes de préservation de l'anonymat des patients. Néanmoins, l'autorisation d'exploitation de cette base par les équipes de recherche en ayant fait la demande semble une nécessité pour garantir la qualité de ces travaux. Afin de permettre la reproductibilité de nos résultats, l'outil et le code source sont mis à disposition en ligne. L'outil est présenté dans une version limitée permettant de requêter la base sur les actes les plus fréquents.

### B. Amélioration des bases de données

La qualité des études passe par l'amélioration des bases de données réutilisées. Un premier axe correspond à la taille des bases. L'augmentation du nombre de ligne est permanent puisque chaque jour, des milliers de séjours sont codés dans la base du PMSI. On pourrait par exemple envisager d'étendre le champ géographique à l'Europe, voire au-delà. La complexité liée à l'interopérabilité des bases de données semble cependant une limite à cette extension. De plus, avec près de 200 millions de séjours, le PMSI semble déjà d'une taille suffisamment importante pour démasquer la plupart des effets indésirables...

Dès lors, le principal axe d'amélioration semble être l'augmentation du nombre de paramètres disponibles. Il pourrait s'agir dans un premier temps de la fusion de bases de données intra et extrahospitalières permettant l'étude de paramètres biologiques mesurés lors de l'hospitalisation et leur influence au-delà. Dans notre travail, la réutilisation de la base PMSI est limitée par l'absence de deux types de données. Tout d'abord, la base n'est pas chaînée avec celle du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CepiDc) et ne contient donc pas les patients

décédés en dehors de l'hôpital. Ces patients étant donc considérés comme sains, un biais de mesure sous-estimant l'association est introduit. De plus, le PMSI ne contient aucune prescription médicamenteuse.

A l'inverse, la base du SNIIRAM contient quant à elle les deux types de données (décès et médicaments). Elle permettrait ainsi de reproduire notre analyse en ciblant exclusivement certains médicaments et en contrôlant les décès extrahospitaliers. L'analyse en serait néanmoins plus complexe de par la nécessité de prendre en compte le temps d'exposition au médicament à travers des modèles dit temps-dépendant. Une extension du case-crossover, le *self-controlled case-series* combine ainsi les avantages des designs autocontrôlés et des modèles temps-dépendants et pourrait ainsi être appliqué sur une base administrative (66).

### **C. Veille épidémiologique sur les bases administratives**

Les opportunités d'application d'un tel outil en (pharmaco-) épidémiologie sont illustrées par les objectifs du consortium OMOP. En effet, l'accent a été mis sur la génération d'hypothèses quant à d'éventuelles associations médicament-effet. Néanmoins, l'objectif ultime du consortium est la mise en place de systèmes de veille entièrement automatisés sur les bases administratives. On peut en effet imaginer explorer la base de manière systématique afin de détecter d'éventuelles associations. L'implémentation de méthodes validées, telle que le case-crossover, permettrait ainsi la génération de tous types de signaux destinés à alerter sur l'existence d'un effet indésirable médicamenteux, mais aussi d'une surmortalité associée à un hôpital ou à une zone géographique particulière... Le caractère systématique et exploratoire d'une telle démarche incite toujours à se poser la question de l'inflation du risque alpha.

Nous avons enfin montré dans ce travail l'intérêt de la maîtrise des critères de réalisation de l'évènement par le professionnel de la sécurité du patient. Une démarche en deux temps, exploration puis validation individuelle, apparait donc pour le moment plus réaliste.

## **III. Conclusion**

Notre outil permet de rechercher l'existence et d'estimer le risque thromboembolique et hémorragique suivant une chirurgie. Il permet de plus la

validation d'hypothèses issues de systèmes de vigilance ou de l'expertise d'experts de la sécurité du patient. Il pourrait enfin permettre l'évaluation de l'impact de nouvelles stratégies visant à améliorer la sécurité du patient.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. E O. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):657–60.
2. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol.* 1989 Feb;42(2):135–9.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033–73.
4. Anderson FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(90231):9I – 16.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1386–9.
6. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000 Mar;83(3):416–20.
7. Recommandations de bonne pratique [Internet]. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cited 2015 Aug 6]. Available from: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments>
8. Samama C-M, Albaladejo P, Laversin S, Marret E. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2005 Aug;24(8):853–61.
9. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in Fatal Pulmonary Embolism and Venous Thrombosis by Perioperative Administration of Subcutaneous Heparin. *N Engl J Med.* 1988 mai;318(18):1162–73.
10. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2001 Jul 7;358(9275):9–15.
11. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007 Feb 20;146(4):278–88.

12. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 23;167(14):1476–86.
13. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Libr* [Internet]. 2009 [cited 2015 Apr 14]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004318.pub2/full>
14. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15;355(9212):1295–302.
15. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 février;141(2\_suppl):7S – 47S.
16. Venous thromboembolism: reducing the risk | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 Jan 16]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92>
17. Safety WP, Organization WH, others. Conceptual framework for the international classification for patient safety version 1.1: final technical report January 2009. 2010 [cited 2015 Aug 7]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/70882>
18. Commissioner O of the. Reporting Serious Problems to FDA - What is a Serious Adverse Event? [Internet]. [cited 2015 Aug 7]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm>
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;340(mar23 1):c332–c332.
20. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):781–8.
21. Cochrane AL. Archie Cochrane in his own words: Selections arranged from his 1972 introduction to “effectiveness and efficiency: Random reflections on the health services.” *Control Clin Trials*. 1989;10(4):428–33.
22. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *The Lancet*. 2005 Jan 1;365(9453):82–93.
23. Commissioner O of the. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program [Internet]. [cited 2015 Aug 7]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/>
24. Ahmad SR, Goetsch RA, Marks NS. Spontaneous Reporting in the United States. In: *Integration BLSM MPH* George S. Pepperessor of Public Health and Preventive Medicine,essor of Biostatistics and Epidemiology, Medicine, and Pharmacology, Chair, Department of Biostatistics and Epidemiology, Director, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Associate Vice Dean, University of Pennsylvania

- School of Medicine, Associate Vice President for Strategic, editor. *Pharmacoepidemiology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2015 Jul 23]. p. 131–59. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470059876.ch9/summary>
25. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2012 Nov 20;29(5):385–96.
26. DuMouchel W, Ryan PB, Schuemie MJ, Madigan D. Evaluation of Disproportionality Safety Signaling Applied to Healthcare Databases. *Drug Saf.* 2013 Oct;36(S1):123–32.
27. Dumouchel W. Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. *Am Stat.* 1999 Aug 1;53(3):177–90.
28. Schneeweiss S, Stürmer T, Maclure M. Case-crossover and case-time-control designs as alternatives in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1997 Oct;6 Suppl 3:S51–9.
29. Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol.* 1980 Oct;112(4):564–9.
30. Maclure M. The Case-Crossover Design: A Method for Studying Transient Effects on the Risk of Acute Events. *Am J Epidemiol.* 1991 Jan 15;133(2):144–53.
31. Overhage JM, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE. Desideratum for Evidence Based Epidemiology. *Drug Saf.* 2013 Oct 1;36(1):5–14.
32. Heit JA, O'Fallon W, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 juin;162(11):1245–8.
33. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med.* 2002 juillet;162(13):1465–71.
34. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008 Jul 11;372(9632):31–9.
35. Wilke T, Müller S. Nonadherence in outpatient thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010 décembre;10(6):691–700.
36. Warwick D, Friedman RJ, Agnelli G, Gil-Garay E, Johnson K, FitzGerald G, et al. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events FINDINGS FROM THE GLOBAL ORTHOPAEDIC REGISTRY. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Jun 1;89-B(6):799–807.

37. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 2008 Feb 2;371(9610):387–94.
38. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. *Pharmacoepidemiology*. John Wiley & Sons; 2011. 977 p.
39. Evans SJW. Moving Along the Yellow Brick (Card) Road? *Drug Saf*. 2013 Oct 1;36(1):3–4.
40. Ryan PB, Stang PE, Overhage JM, Suchard MA, Hartzema AG, DuMouchel W, et al. A comparison of the empirical performance of methods for a risk identification system. *Drug Saf*. 2013 Oct;36 Suppl 1:S143–58.
41. Thomas J, Kielman J. Challenges for visual analytics. *Inf Vis*. 2009;8(4):309–14.
42. Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. *J Med Internet Res*. 2009;11(1):e11.
43. Shortliffe EH, Cimino JJ, editors. *Biomedical Informatics* [Internet]. London: Springer London; 2014 [cited 2015 Aug 5]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-4474-8>
44. Shneiderman B, Plaisant C, Hesse BW. Improving healthcare with interactive visualization. *Computer*. 2013;46(5):58–66.
45. EventFlow [Internet]. [cited 2015 Aug 8]. Available from: <http://www.cs.umd.edu/hcil/eventflow/>
46. Patient safety curriculum guide: multi-professional edition. Geneva: World Health Organization; 2011.
47. Kessler DA, Natanblut S, Kennedy D, et al. Introducing medwatch: A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA*. 1993 Jun 2;269(21):2765–8.
48. Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Association between Cellular-Telephone Calls and Motor Vehicle Collisions. *N Engl J Med*. 1997 février;336(7):453–8.
49. Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control Sampling Strategies for Case-Crossover Studies: An Assessment of Relative Efficiency. *Am J Epidemiol*. 1995 Jul 1;142(1):91–8.
50. R Core Team (2015). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. Available from: URL <http://www.R-project.org/>
51. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Xie Y, McPherson J, RStudio, et al. shiny: Web Application Framework for R [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/shiny/index.html>

52. Dowle M, Short T, Lianoglou S, Saporta AS with contributions from R, Antonyan E. data.table: Extension of data.frame [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 17]. Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/data.table/index.html>
53. Wickham H, Francois R, RStudio. dplyr: A Grammar of Data Manipulation [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 17]. Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/dplyr/index.html>
54. Wickham H, Chang W. ggplot2: An Implementation of the Grammar of Graphics [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 17]. Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/index.html>
55. Dahl DB. xtable: Export tables to LaTeX or HTML [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 17]. Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/xtable/index.html>
56. Allaire JJ, Horner J, Marti V, Porte and N. markdown: “Markdown” Rendering for R [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 17]. Available from: <http://cran.r-project.org/web/packages/markdown/index.html>
57. Therneau TM. Survival Analysis. 2015 Jul 2 [cited 2015 Sep 18]; Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>
58. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MSV. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1307–15.
59. Lalmohamed A, Vestergaard P, Javaid MK, de Boer A, Leufkens HGM, van Staa TP, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement Compared With Matched Controls: A Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2013 août;108(8):1277–85.
60. Carnahan RM. Mini-Sentinel’s systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative data: summary of findings and suggestions for future research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan 1;21:90–9.
61. Tamariz L, Harkins T, Nair V. A systematic review of validated methods for identifying venous thromboembolism using administrative and claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan 1;21:154–62.
62. Andrade SE, Harrold LR, Tjia J, Cutrona SL, Saczynski JS, Dodd KS, et al. A systematic review of validated methods for identifying cerebrovascular accident or transient ischemic attack using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan 1;21:100–28.
63. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the QBleed scores. *The BMJ*. 2014 Jul 28;349:g4606.
64. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot J-P, Alla F, Allemand H. Étude de cohorte sur le risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone à partir des données chaînées du Système national d’information inter-régimes de l’assurance maladie (Sniiram) et du Programme de médicalisation

des systèmes d'information (PMSI). Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 2012 Mar;60:S14.

65. Young SS, Karr A. Deming, data and observational studies. Significance. 2011 Sep 1;8(3):116–20.

66. Suchard MA, Zorych I, Simpson SE, Schuemie MJ, Ryan PB, Madigan D. Empirical Performance of the Self-Controlled Case Series Design: Lessons for Developing a Risk Identification and Analysis System. Drug Saf. 2013 Oct;36(S1):83–93.

## ANNEXES

### Annex 1: Codes for thrombosis

**Table 8: ICD-10 Available codes for thromboembolism**

Code	Label	PMSI subset	Primary outcome	Exclusion
I21*	Acute myocardial infarction	*		*
I22*	Subsequent myocardial infarction	*		*
I252	Old myocardial infarction	*		
I26*	Pulmonary embolism	*	*	**
I63*	Cerebral infarction	*		*
I676	Non-pyogenic thrombosis of intracranial venous system	*		*
I80*	Phlebitis and thrombophlebitis	*		*
G45*	Transient cerebral ischemic attacks and related syndromes	*		
H341	Central retinal artery occlusion	*		*

\* Yes

\*\* Primary outcome is systematically excluded if occurring during retrospective observational window.

## Annex 2: Codes for bleedings

**Table 9: ICD-10 Codes for upper intestinal bleedings**

Code	Label	PMSI subset	Primary outcome	Exclusion
I850	Oesophageal varices with bleeding	*	*	**
K226	Gastro-oesophageal laceration-haemorrhage syndrome	*	*	**
K228	Haemorrhage of oesophagus NOS		*	**
K250	Gastric ulcer: Acute with haemorrhage	*	*	**
K251	Gastric ulcer: Acute with perforation	*		
K252	Gastric ulcer: Acute with both haemorrhage and perforation	*	*	**
K254	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage	*	*	**
K255	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with perforation	*		
K256	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation	*	*	**
K260	Duodenal ulcer: Acute with haemorrhage	*	*	**
K261	Duodenal ulcer: Acute with perforation	*		
K262	Duodenal ulcer: Acute with both haemorrhage and perforation	*	*	**
K264	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage	*	*	**
K265	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with perforation	*		
K266	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation	*	*	**
K270	Peptic ulcer, site unspecified: Acute with haemorrhage	*	*	**
K271	Peptic ulcer, site unspecified: Acute with perforation	*		
K272	Peptic ulcer, site unspecified: Acute with both haemorrhage and perforation	*	*	**
K274	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with haemorrhage	*	*	**
K275	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with perforation	*		
K276	Peptic ulcer, site unspecified	*	*	**
K280	Gastrojejunal ulcer: Acute with haemorrhage	*	*	**
K281	Gastrojejunal ulcer: Acute with perforation	*		
K282	Gastrojejunal ulcer: Acute with both haemorrhage and perforation	*	*	**
K284	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage	*	*	**
K285	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with perforation	*		
K286	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation	*	*	**
K290	Acute haemorrhagic gastritis	*	*	**
K920	Haematemesis	*	*	**
K921	Melaena	*	*	**
K922	Gastrointestinal haemorrhage, unspecified	*	*	**

\* Yes

\*\* Primary outcome is systematically excluded if occurring during retrospective observational window.

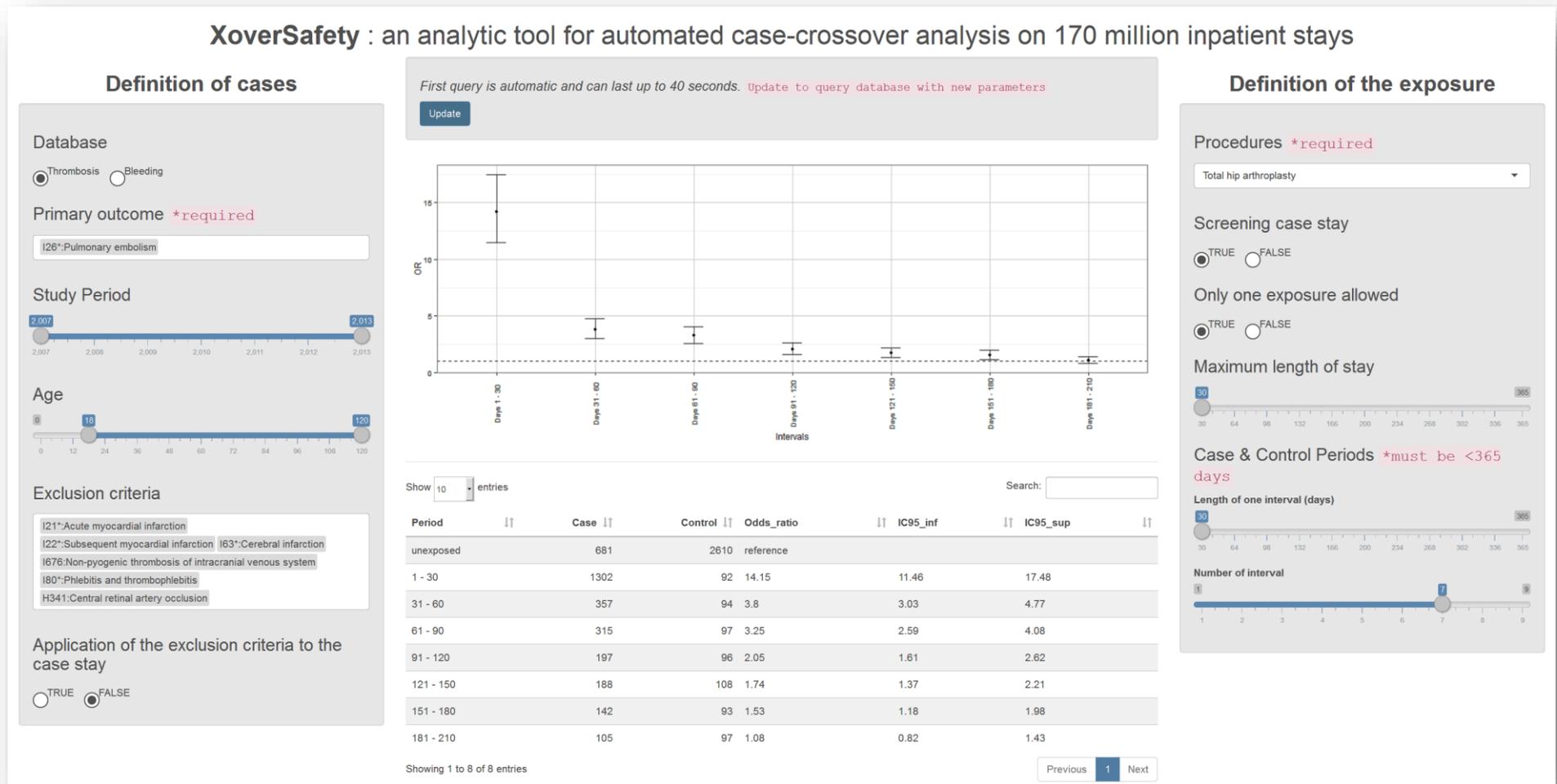
**Table 10: ICD-10 Codes for intracranial bleedings**

Code	Label	PMSI subset	Primary outcome	Exclusion
<b>I60*</b>	Subarachnoid hemorrhage	*		*
<b>I61*</b>	Intracerebral hemorrhage	*		*
<b>I62*</b>	Other non-traumatic intracranial hemorrhage	*		*
<b>S065</b>	Traumatic subdural haemorrhage	*		*
<b>S066</b>	Traumatic subarachnoid haemorrhage	*		*

\* Yes

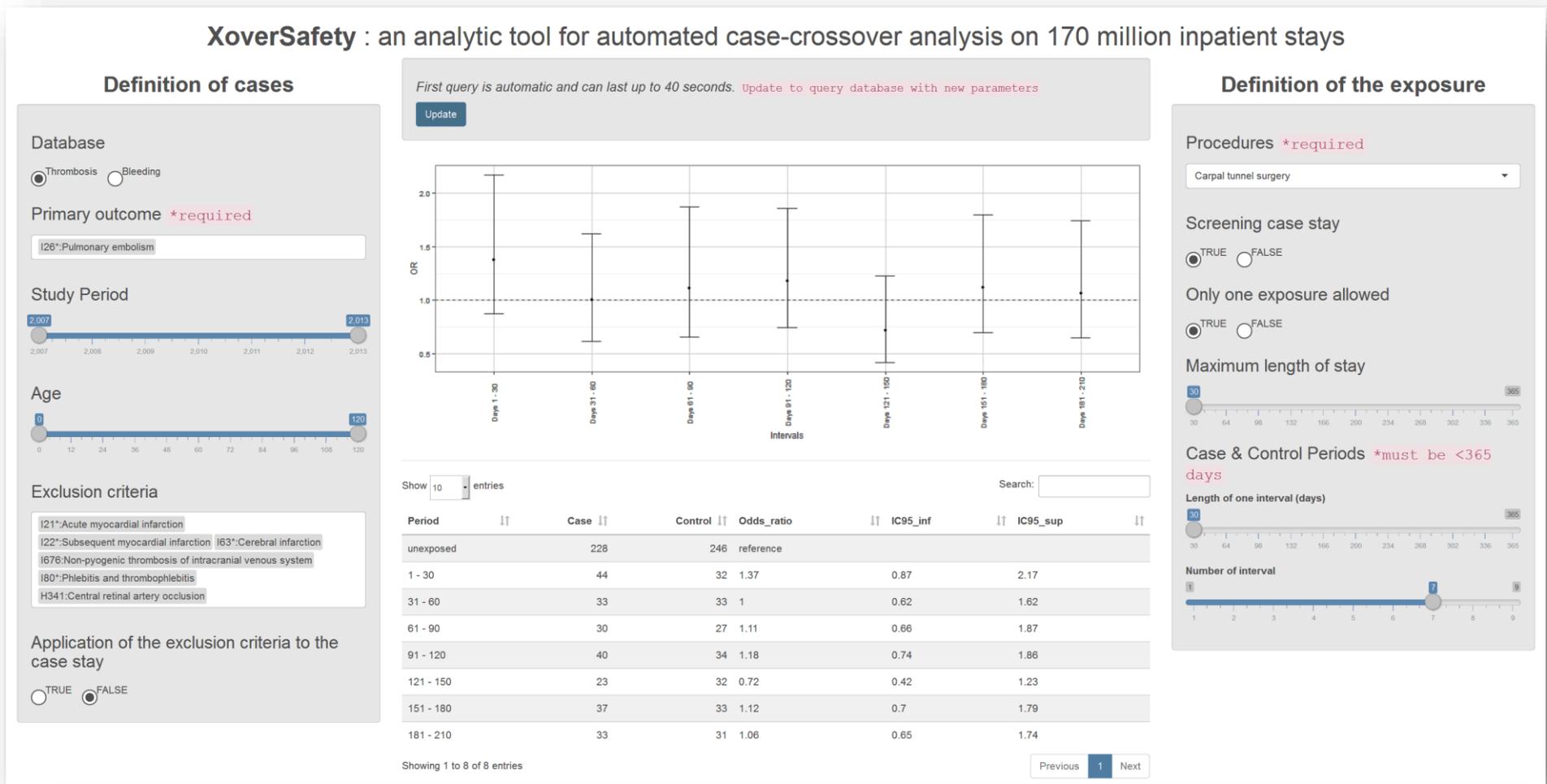
\*\* Primary outcome is systematically excluded if occurring during retrospective observational window.

### Annex 3: Venous Thromboembolism after total hip replacement



**Figure 9: Risk of venous thromboembolism according to 30 days intervals after total hip replacement**

### Annex 4: Venous Thromboembolism after carpal tunnel surgery



**Figure 10: Risk of venous thromboembolism according to 90 days intervals after carpal tunnel surgery**

**AUTEUR : CARON Alexandre**

**Date de Soutenance : 09 octobre 2015**

**Titre de la Thèse : Un outil d'exploration des risques thromboembolique et hémorragique post-chirurgicaux en population générale par la méthode case-crossover**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Santé Publique**

**DES + spécialité : Santé Publique et Médecine Sociale**

**Mots-clés : sécurité du patient, case-crossover, bases de données administratives, maladie veineuse thromboembolique, saignements**

**Résumé :**

**Contexte :** La prévention post-chirurgicale de la maladie thromboembolique veineuse par les anti-thrombotiques est recommandée sur la base d'essais contrôlés randomisés. L'efficacité et la tolérance de ces stratégies doivent être étudiées en population et les outils d'analyse pourraient aider le professionnel de la sécurité du patient (PSP) à utiliser les designs appropriés comme le case-crossover. Notre objectif est de développer et valider un outil permettant l'analyse des risques thromboemboliques et hémorragiques post-chirurgicaux par le PSP.

**Méthode :** Nous avons réutilisé la base nationale du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information qui contient les diagnostics et actes de 170 millions de séjours hospitaliers entre 2007 et 2013. Un outil d'analyse implémentant le design case-crossover a été développé pour explorer l'association entre une exposition et un événement. Ces derniers sont définis par un PSP à partir d'une liste de codes saisis dans l'interface web. Les odds ratio (OR) étaient calculés pour des intervalles de risque successifs précédant la survenue d'un cas (patient présentant l'évènement).

**Résultats :** L'interface de notre outil d'analyse comporte trois colonnes, avec à gauche les critères définissant les cas, à droite les critères définissant l'exposition et au centre l'estimation du risque. Les OR sont représentés par un tableau ainsi qu'un graphique. Les estimations réalisées par notre outil sont cohérentes avec celles retrouvées dans la littérature.

**Conclusion :** Nous avons développé un outil d'analyse permettant au PSP d'explorer le risque thromboembolique et hémorragique post-chirurgicaux et leur persistance dans le temps via une analyse en case-crossover de base administrative. D'autres travaux devront améliorer et évaluer son ergonomie.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Régis Beuscart**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Philippe Amouyel**

**Monsieur le Docteur Luc Dauchet**

**Monsieur le Docteur Emmanuel Chazard**

**Monsieur le Docteur Grégoire Ficheur**