HAL open science

Plans expérimentaux de type self-controlled en pharmacoépidémiologie

Nathalie Gault

To cite this version:

Nathalie Gault. Plans expérimentaux de type self-controlled en pharmacoépidémiologie. Médecine humaine et pathologie. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCC115 . tel-02004309

HAL Id: tel-02004309

https://theses.hal.science/tel-02004309v1

Submitted on 1 Feb 2019

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

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

Thèse de Doctorat

de l'Université Sorbonne Paris Cité

Préparée à l'Université Paris Diderot

Spécialité Epidémiologie

Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris

Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale (ED 393)

UMR 1123 ECEVE

(Epidémiologie et évaluation médico-économique appliquée aux populations vulnérables)

Plans expérimentaux de type self-controlled en pharmacoépidémiologie

Présentée par Nathalie GAULT

Dirigée par le Professeur Florence Tubach

Présentée et soutenue publiquement le 5 Mai 2017

Président du jury : Pr Philippe LECHAT, PU-PH, Université Paris Diderot

Rapporteur : Pr Francis GUILLEMIN, PU-PH, Université de Nancy

Rapporteure : Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE, MCU-PH, Université de Toulouse

Examinatrice : Dr Rosemary DRAY-SPIRA, CR, ANSM, Pôle épidémiologie des produits de santé

Examinateur : Dr Eric VAN GANSE, MCU-PH, Université de Lyon

Examinateur : Dr Philippe TUPPIN, CNAMTS, département des pathologies et patients DSES/DEPP

Directrice de thèse : Pr Florence TUBACH, PU-PH, Université Paris Diderot

Résumé

Titre : Plans expérimentaux de type *self-controlled* en pharmacoépidémiologie
Résumé : Les études de pharmacoépidémiologie consistent à étudier l'effet de médicaments en vie réelle, et sont menées de plus en plus souvent sur bases de données médico-administratives. Ce sont principalement des études observationnelles, et sont donc soumises à des biais liés à des facteurs de confusion. Ces facteurs ne sont pas toujours recueillis dans les bases de données médico-administratives qui sont implémentées à d'autres fins que la recherche. Des plans expérimentaux *self-controlled designs* (où le patient est son propre témoin, et dont les principaux sont le *case-crossover* et le *self-controlled case-series*) permettent d'étudier l'effet transitoire d'expositions brèves sur des évènements à début brutal. Ils sont soumis à certaines conditions d'application. Ils ont la particularité de réaliser des comparaisons sur différentes périodes plutôt que sur différents groupes de patients, permettant ainsi de prendre en compte des facteurs de confusion, y compris non mesurés, et qui ne varient pas entre les périodes observées. Ces méthodes ont montré leur utilité pour pallier l'absence de randomisation, et leur utilisation est recommandée quand leurs conditions d'application sont remplies. Nous avons étudié la fréquence d'utilisation des *self-controlled designs* en pharmacoépidémiologie sur bases de données, les opportunités manquées d'utilisation et leur usage approprié au regard de leurs conditions d'application, ainsi que la qualité de l'information rapportée dans les articles. Nous avons montré que leur utilisation est rare, que 15% des articles correspondent à des situations d'opportunité où ces méthodes auraient pu être implémentées, que 34% des *case-crossover* et 13% des *self-controlled case-series* étaient appliqués de façon inappropriée, et que pour 16% des articles la méthode aurait pu être adaptée pour être valide. Un usage plus approprié permettrait de contribuer à l'investigation en pharmacoépidémiologie tout en bénéficiant des avantages de ces méthodes en particulier sur bases de données de santé.
Mots clefs : pharmacoépidémiologie, plans expérimentaux, *case-crossover*, *self-controlled case series*

Title: Self-controlled designs in pharmacoepidemiology
Abstract: Pharmacoepidemiology consists in the study of efficacy or safety of drugs in real life, with the use more and more frequently of medico-administrative databases. Study designs are generally observational, thus they are prone to confounding bias. Confounders are not systematically collected in databases, which are implemented for other purposes than research. Self-controlled designs (mainly represented by *case-crossover* and *self-controlled case-series*, and in which the patient acts as his own control), have been developed for the study of intermittent exposure with short-term effect on abrupt onset event. They require that validity assumptions being fulfilled. They consist in the comparison over different periods, rather than different groups of patients, thus allowing for confounding factors, also if not measured, which are invariant over observed periods. Such designs have been proved useful in observational studies in the absence of randomization, and their implementation is recommended in case of validity assumptions are fulfilled. We studied their frequency of use in pharmacoepidemiology in healthcare databases, missed opportunities for use, inappropriate use with respect to validity assumptions, as well as quality of reporting. We showed that self-controlled designs are rarely used, that opportunity for use was founds in 15% of articles where such methods could have been implemented, that 34% of case-crossover and 13% of self-controlled case series were inappropriately used, and that the method could have been adapted to be valid in 16% of articles. A more appropriate use of self-controlled designs could contribute to improve investigation in pharmacoepidemiology, while beneficiating from their advantages, especially in healthcare databases.
Keywords: pharmacoepidemiology, study design, case-crossover, self-controlled case series

Remerciements

Je remercie vivement le professeur Florence Tubach qui a su me convaincre de m'engager dans le parcours de thèse sur un sujet passionnant, et qui a assuré la direction scientifique de mes travaux. Au fil des années à ses côtés à Bichat, j'ai pu bénéficier de sa grande compétence et lui suis reconnaissante pour sa disponibilité et ses qualités humaines. Depuis mon internat, elle m'a conduite à l'épidémiologiste que je suis devenue, toujours rassurante et encourageante. Qu'elle soit assurée de ma profonde gratitude.

Je remercie les membres du jury de me faire l'honneur de s'intéresser à mes travaux et de les évaluer : le professeur Philippe Lechat pour avoir accepté de présider mon jury, le professeur Francis Guillemin et le Dr Maryse Lapeyre-Mestre pour avoir rapporté ma thèse avec de précieux commentaires qui ont grandement contribué à améliorer la qualité de ce manuscrit, le Dr Eric Van Ganse, le Dr Rosemary Dray-Spira et le Dr Philippe Tuppin, examinateurs de mes travaux.

Je remercie France Mentré, en qualité de directrice d'unité 738 pour son accueil les premières années de ma thèse, puis en qualité de responsable de l'école doctorale Paris Diderot pour sa confiance dans l'avancement de mes travaux, et enfin récemment en qualité de chef de service pour sa grande compréhension au stade de la finalisation de ce manuscrit.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse : Yann De Rycke, toujours disponible et de bonne compagnie, pour sa « surestimable » relecture (sans sous-estimation) et pour ses conseils depuis de nombreuses années ; Johann Castaneda-Sanabria, pour sa grande implication dans les revues systématiques réalisées au cours de cette thèse et ses suggestions toujours très pertinentes ; Sylvie Guillo, pour son aide depuis le début de ces travaux et son amitié, Stéphanie Foulon, qui m'a accompagnée quelques mois au début de cette aventure et dont l'aide m'a été très précieuse, et Catherine Gillet, toujours disponible à rendre service et sur qui j'ai toujours pu compter.

Je remercie mes « frères et sœurs de thèse » Candice Estellat, David Hajage, Aya Ajrouche, pour le soutien partagé et la bonne humeur dans les hauts comme dans les bas, mes co-doctorants Hélène Mellerio, Enora Leroux, Rym Boulkedid, Camille Aupiais, Marie Vigan, Pierre Fournier, Sarah Tubiana, pour les bons moments partagés à Saint-Malo, mes collègues Camille Couffignal, Cédric Laouénan, Fadia Dib qui ont récemment rejoint le navire et qui contribuent à le faire grandir, mes collègues Estelle Marcault, Naïma Beldjoudi, Caroline Quintin, Isabelle Hoffmann, Amandine

Fauquembergue, Agathe Crabières, pour vos compétences exceptionnelles et votre amitié, et tous mes autres collègues non mentionnés ici et qui rendent le quotidien plus agréable.

Enfin je remercie mes proches, ma famille, ma belle-famille, et FIP qui m'apportent harmonie et équilibre, et bien sûr Mathieu, qui partage ma vie pour mon plus grand bonheur, qui a vu naitre et grandir ce « bébé », et dont le soutien a été sans faille ; sans lui à mes côtés, ce travail n'aurait pas la même saveur.

Table des matières

RÉSUMÉ **3**

REMERCIEMENTS **5**

TABLE DES MATIÈRES **7**

INDEX DES FIGURES **11**

LISTE DES PUBLICATIONS AU COURS DE LA THÈSE **13**

REVUES À COMITÉ DE LECTURE 13

COMMUNICATIONS AFFICHÉES EN CONGRÈS INTERNATIONAL 13

COMMUNICATIONS AFFICHÉES EN CONGRÈS FRANCOPHONE 13

INTRODUCTION **15**

LA PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE 15

BASES DE DONNÉES MÉDICO-ADMINISTRATIVES UTILISÉES POUR LA RECHERCHE EN PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE 17

Types de bases de données médico-administratives *17*

Les principales bases de données médico-administratives françaises : le SNIIRAM et l'EGB *19*

Intérêt des bases de données médico-administratives *20*

Inconvénients des bases de données médico-administratives *21*

Recommandations d'utilisation des bases de données médico-administratives *22*

LES PLANS EXPÉRIMENTAUX 23

Plans expérimentaux avec groupe contrôle *23*

Etudes de cohorte 23

Etudes cas-témoin et cas-témoin nichées dans une cohorte 23

Plans expérimentaux à un seul groupe *24*

Case-crossover 24

Historique 24

Principe 24

Conditions d'application 25

Intérêt et limites des études en case-crossover 30

Exemple d'application d'une étude en case-crossover 31

Développements méthodologiques pour la méthode en *case-crossover* 32

Case time control 32

Case case-time control 35

Case-crossover bidirectionnel 36

Case-crossover pour l'étude d'expositions prolongées et d'évènements à début insidieux 37

Case-crossover pour expositions multiples simultanées 38

Case-crossover pour l'étude d'un effet-dose 39

Case-crossover pour l'étude d'évènements récurrents 39
Self-controlled case-series 40
Historique 40
Principe 41
Conditions d'application 42
Intérêt et limites des self-controlled case-series 43
Exemple d'application 44
Développements méthodologiques pour la méthode self-controlled case-series 45
Self-controlled case series et exposition dépendante de l'évènement 45
Self-controlled case series et période d'observation dépendante de l'évènement 47
Self-controlled case series pour évènements récurrents 50
Self-controlled case series pour l'étude d'évènements à début insidieux 51
Self-controlled case series et analyse pour l'étude d'expositions cumulatives à long terme 52
Case series cumulative sum charts (CUSUM) 52
Self-controlled case series et analyse conjointe de deux évènements potentiellement récurrents 53
Synthèse des développements méthodologiques des *case-crossover* et *self-controlled case series* 54
Autres plans expérimentaux 57
Risk interval 57
Sequence symmetry analysis 57
Screening method 58
Recommandations d'utilisation des self-controlled designs 59

PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS 63

OPPORTUNITÉS D'UTILISATION DES MÉTHODES *SELF-CONTROLLED* 65

UTILISATION APPROPRIÉE DES MÉTHODES *SELF-CONTROLLED* 73

DISCUSSION 87

PERSPECTIVES 93

CONCLUSION 95

ANNEXES 97

ANNEXES DE L'ARTICLE SUR LES OPPORTUNITES D'UTILISATION DES *SELF-CONTROLLED* 97
S1 Appendix: Medline search algorithm 97
S2 Appendix: Standardized extraction form and specific validity assumptions 99
S3 Appendix: summary of the minor assumptions for use of the self-controlled designs 113
S4 Appendix: List of articles included in the analyses 114
ANNEXES DE L'ARTICLE SUR L'UTILISATION APPROPRIEE DES *SELF-CONTROLLED* 122
Supplementary Material S1: MEDLINE search algorithm 122
Supplementary Material S2: Standardized extraction form and specific validity assumptions ... 123
Supplementary Material S3: Articles included in the review 123

Supplementary Material S4a: Validity assumptions for each article describing a case-crossover design *128*

Supplementary Material S4b: Validity assumptions for each article describing a self-controlled case-series design *130*

Supplementary Material S5: Validity assumptions for the use of a self-controlled design. Sensitivity analysis when unclear assumptions are considered invalid. *133*

Supplementary Material S6. Validity assumptions for the use of a self-controlled design. Sensitivity analysis after excluding articles for the same series. *134*

RÉFÉRENCES..... 137

Index des figures

FIGURE 1 : PRINCIPE DES ÉTUDES EN CASE-CROSSOVER 25
FIGURE 2 : BIAIS DE CLASSEMENT DE L'EXPOSITION DANS LES ÉTUDES EN CASE-CROSSOVER 26
FIGURE 3 : PRINCIPE DES CASE-TIME-CONTROL 33
FIGURE 4 : PRINCIPE DES CASE-CASE-TIME-CONTROL 35
FIGURE 5 : PRINCIPE DES ÉTUDES SELF-CONTROLLED CASE SERIES 41
FIGURE 6 : PRINCIPE DES SELF-CONTROLLED CASE SERIES POUR L'ÉTUDE D'EXPOSITIONS MULTIPLES ET DES DÉCÈS 50
FIGURE 7 : PRINCIPE DES ÉTUDES DE TYPE SEQUENCE SYMMETRY ANALYSIS 58
FIGURE 8 : ILLUSTRATION DU BIAIS D'ESTIMATION DE L'INCIDENCE RELATIVE SELON DES DURÉES DE PÉRIODES À RISQUE 90

Liste des publications au cours de la thèse

Revues à comité de lecture

1. N. Gault, J. Castadena, S. Guillo, S. Foulon, F. Tubach. Underuse of self-controlled designs in pharmacoepidemiology in electronic healthcare databases: A systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Apr;25(4):372-7. Doi: 10.1002/pds.3955
2. N. Gault, J. Castadena, S. Guillo, Y. De Rycke, S. Foulon, F. Tubach. Self-Controlled Designs in Pharmacoepidemiology in Electronic Healthcare Databases: a Systematic Review. BMC Medical Research Methodology. 2017 Feb 8;17(1):25. Doi: 10.1186/s12874-016-0278-0

Communications affichées en congrès international

3. N. Gault, S. Foulon, S. Guillo, F. Tubach. Pharmacoepidemiological study designs in administrative databases. A systematic review. 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montréal, Canada, 25–28 August 2013.
4. N. Gault, S. Foulon, S. Guillo, F. Tubach. Study designs in pharmcoepidemiologic studies on electronic healthcare databases: a systematic review. 30th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Taipei, Taiwan, 24-27 October 2014.

Communications affichées en congrès francophone

5. N. Gault, S. Foulon, S. Guillo, F. Tubach. Pharmacoepidemiological study designs in administrative databases. A systematic review. 7ème Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique, Paris, France, 16–17 mai 2013.
6. N. Gault, S. Foulon, S. Guillo, F. Tubach. Plans expérimentaux utilisés dans les études de pharmacoépidémiologie menées sur bases de données de santé : une revue systématique. 8ème Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique, Bordeaux, France, 14-16 mai 2014.

La pharmacoépidémiologie

La pharmacoépidémiologie est une discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments en vie réelle (Strom 2005c). Elle s'est développée en réponse à la nécessité d'évaluer le risque médicamenteux, suite au désastre du Thalidomide dans les années 60 (Taussig 1962). Les scandales sanitaires du benfluorex (Mediator) (Weill, Paita et al. 2010), de la rosiglitazone (Colmers, Bowker et al. 2012) et du rofecoxib (Vioxx) (Topol 2004), rappellent que la sécurité des médicaments, au moment de leur mise sur le marché, reste une préoccupation majeure. En 2015, l'Agence Européenne du Médicament a recommandé la suspension de l'autorisation de mise sur le marché européen d'environ 700 médicaments génériques. Aux Etats-Unis, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est modifié pour près de 500 produits de santé chaque année, généralement pour des raisons de sécurité ou de tolérance du produit après une utilisation large en vie réelle (Kircik, Sung et al. 2016). En effet, les essais cliniques présentent certaines limites :

- la taille limitée des échantillons ne permet pas de mettre en évidence un sur-risque d'évènements cliniques (efficacité ou tolérance) rares (comme les agranulocytoses médicamenteuses ("The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study" 1986)
- les évènements cliniques à long temps de latence restent peu ou pas étudiés dans les essais dont la durée est en général trop courte au regard du risque étudié. C'est le cas par exemple d'adénocarcinomes du vagin chez des filles de mères traitées par diéthylstilbestrol pendant leur grossesse pour la prévention d'accouchement prématurés, survenus plusieurs décennies après l'exposition maternelle (Herbst, Ulfelder et al. 1971).
- la population incluse dans ces essais avant la commercialisation n'est pas représentative de la population cible (Strom 2005c). Les populations vulnérables (personnes âgées, enfants, femmes enceintes) ne sont habituellement pas incluses pour des raisons éthiques. Par ailleurs, pour réduire la variabilité de réponse inexpliquée et augmenter la probabilité de détecter une différence réelle d'efficacité, les essais cliniques sont menés sur des groupes homogènes de patients. Pour cette raison, les patients atteints de comorbidités, ou recevant d'autres traitements pouvant interagir avec les effets du produit étudié, ne sont pas

sélectionnés, et leur suivi est particulièrement étroit et formalisé par protocole. On n'observe pas ou peu d'arrêt de traitement, et les doses administrées respectent les recommandations.

Les études observationnelles post-commercialisation, menées sur de larges populations, non sélectionnées, en vie réelle, jouent un rôle important dans la mesure de l'association entre l'exposition à une molécule et la survenue d'un évènement indésirable. En outre, depuis plus de trois décennies, on observe l'utilisation croissante de bases de données de santé pour mener des études de pharmacoépidémiologie (Strom and Carson 1990, Harpe 2009, Schneeweiss and Avorn 2005). Ces bases de données constituent un outil puissant en pharmacoépidémiologie, et les études menées sur ces bases de données présentent un certain nombre d'avantages (Strom 2005a, Schneeweiss and Avorn 2005) : la possibilité d'inclure de larges populations, permettant l'étude d'évènements rares (fréquence de l'ordre de 10^{-4} ou moindre) ; la facilité de mener des études rapides à moindre coût, car elles ne nécessitent aucun effort de recueil de données spécifique ; l'inclusion de populations non sélectionnées, et en particulier de populations vulnérables (personnes âgées, enfants, personnes démunies, résidents de maisons de retraites) qui sont le plus souvent peu représentées dans les essais cliniques ; l'étude de médicaments prescrits hors indication ; l'utilisation de données collectées de façon prospective, limitant les biais de mesure de l'exposition ou de l'évènement, puisque l'information recueillie ne repose pas sur l'interrogatoire des patients. Les bases de données de remboursement, en particulier, sont constituées dans un but économique ; compte-tenu du fait que le remboursement dépend de la quantité de médicament délivrée, et que la déclaration inexacte d'un médicament prescrit correspond à une fraude, ces bases de données font l'objet de nombreux contrôles, et assurent par conséquent une bonne fiabilité de l'exposition à un médicament dans les études pharmacoépidémiologiques (Strom 2005a, Suissa and Garbe 2007).

Néanmoins, les études de pharmacoépidémiologie présentent certaines limites. Une difficulté est liée à la complexité de modéliser des expositions de longue durée, avec une compliance incertaine. Par ailleurs, une autre difficulté est liée à la prise en compte de certains facteurs de confusion (automédication, indication du traitement, observance, facteurs socio-démographiques, facteurs comportementaux, tendance à consulter facilement, facteurs liés au prescripteur, etc…), car la plupart des études de pharmacoépidémiologie sont observationnelles. De plus, ces facteurs de confusion ne sont pas toujours mesurés dans les études, ou difficilement mesurables, notamment dans les études menées sur des bases de données qui ont été implémentées à d'autres fins que la recherche (Maclure, Fireman et al. 2012, Fisher, Whaley et al. 1992, Schneeweiss and Avorn 2005, Suissa and Garbe 2007). Dans ce contexte, des plans expérimentaux alternatifs aux traditionnelles études de cohortes ou cas-témoin ont été développés dans les années 1990, appelés « *self-controlled*

designs ». La particularité de ces plans expérimentaux est de comparer des fréquence d'expositions ou la survenue d'évènements sur différentes périodes, les patients étant leur propre témoin, permettant ainsi, par construction, de s'affranchir des facteurs de confusion propres au patient et qui ne varient pas dans le temps. Ainsi, ces méthodes ont montré leur utilité pour pallier l'absence de randomisation, et leur utilisation est encouragée dans les études de pharmacoépidémiologie menées sur bases de données médico-administratives (Gagne, Fireman et al. 2012, Harpe 2009, Schneeweiss and Avorn 2005).

Nous présenterons dans une première section les bases de données médico-administratives utilisées pour la recherche en pharmacoépidémiologie et leurs caractéristiques ; puis nous présenterons les plans expérimentaux existants pour les études observationnelles en pharmacoépidémiologie, en se focalisant principalement sur les plans expérimentaux de type self-controlled, leurs avantages et leurs inconvénients, ainsi que les recommandations d'utilisation de ces plans expérimentaux. Dans une deuxième section, nous introduirons les objectifs de la thèse. Puis nous rapporterons les résultats de nos publications dans une troisième section. Dans une dernière section, nous présenterons une discussion et les perspectives qui s'ouvrent après ces travaux.

Bases de données médico-administratives utilisées pour la recherche en pharmacoépidémiologie

Il existe différentes sortes de bases de données médico-administratives dans le monde selon l'origine des données qui les constituent et leur finalité : des bases de remboursement de soins, de dispensation pharmaceutique, de prescription pharmaceutique, des bases hospitalières, ou encore des dossiers médicaux électroniques. Nous en présentons brièvement leurs caractéristiques ci-après.

Types de bases de données médico-administratives

Les **bases de données de remboursement** sont constituées de données de consommation de soin, dès lors que le patient en demande le remboursement (Fisher, Whaley et al. 1992, Martin-Latry and Begaud 2010, Hennessy 2006). Les **bases de dispensation** et les **bases de prescription pharmaceutiques** contiennent des informations enregistrées par les officines de ville lors de la délivrance de produits de santé (Gaist, Sørensen et al. 1997, Souverein, Egberts et al. 2001, Wettermark, Hammar et al. 2007). Dans les études menées sur ces différents types de bases de

données, la mesure de l'exposition est approximée par l'existence d'une prescription, d'une délivrance ou d'un remboursement d'un médicament, à l'origine d'une erreur de classification potentielle (Csizmadi, Collet et al. 2005). Ces bases de données ne contiennent généralement pas d'information sur l'indication du traitement, l'utilisation de médicaments en vente libre ou intra-hospitalier, l'observance du patient, l'automédication, ou les thérapies alternatives. Certains pays disposent de recueils de données spécifiques : par exemple, un registre de médecine chinoise traditionnelle existe à Taiwan (Cheng, Kao et al. 2011). Des informations plus détaillées sur les médicaments en vente libre ou les produits de phytothérapie peuvent être recueillies plus spécifiquement lors d'enquêtes de santé en population générale, comme cela est réalisé de manière répétée depuis 1964 en Finlande (Klaukka 2001).

Les **bases de données hospitalières** et les **registres de maladies** fournissent des informations sur les évènements de santé via les codes diagnostiques (par exemple CIM-10), mais ne contiennent généralement pas de détail sur les expositions médicamenteuses ou la fragilité du patient (Cheng, Kao et al. 2011, Martin-Latry and Begaud 2010, Downey, Stang et al. 2005). La validité du codage doit être vérifiée (van Walraven and Austin 2012, García Rodríguez and Ruigmez 2010, Hall, Sauer et al. 2011) sous peine de produire une surestimation de l'incidence de la pathologie étudiée (Lanes and de Luise 2006) et fait l'objet de nombreuses publications (Molnar, van Walraven et al. 2016, Bezin, Girodet et al. 2015). Une limite dans ces bases de données hospitalières, est liée à l'absence de codage de certains diagnostics hospitaliers qui peuvent être peu valorisables d'un point de vue économique. Dans certaines situations, des codes pharmaceutiques peuvent être utilisés comme proxys d'une pathologie, tels que les corticoïdes inhalés dans l'asthme (Mulder, Groenhof et al. 2016) ou les dispensations d'insuline chez les enfants ou adolescents dans le diabète de type 1 (Fazeli Farsani, Souverein et al. 2016). En France, l'INCa a développé en 2013 un algorithme pour sélectionner les hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases de données hospitalières, à partir des codes diagnostiques ou actes médico-chirurgicaux (Algorithme cancer). Les **dossiers médicaux électroniques**, tels que la *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD, anciennement *General Practice Research Database* GPRD), contiennent des informations détaillées sur les traitements prescrits, la survenue d'évènements de santé (validés par le médecin), et les caractéristiques socio-démographiques, comportementales, cliniques ou paracliniques des patients, potentiels facteurs de confusion, mais souvent avec une exhaustivité limitée (Gelfand, Margolis et al. 2005, Schneeweiss and Avorn 2005).

Selon les régions, les bases pharmaceutiques peuvent être chaînées à des registres de maladie, ou encore à des bases hospitalières : c'est le cas du réseau HMO aux Etats-Unis (Chan, Davis et al. 2005), de PHARMO aux Pays-Bas (Leufkens and J 2005) ou encore de la base de données MEMO

de la région de Tayside (Wei, Parkinson et al. 2005). Les études de Boggon *et al.* (Boggon, van Staa et al. 2013) et Evans *et al.* (Evans, Ogston et al. 2006) en sont des exemples. L'avantage de ce chainage est de pouvoir prendre en compte un plus grand nombre de facteurs de confusion potentiels. Lorsque les dossiers médicaux hospitaliers sont accessibles également, un autre avantage est la conduite d'études de validation pour estimer la qualité du codage, comme c'est le cas par exemple pour les bases de données de la province du Saskatchewan au Canada (Downey, Stang et al. 2005).

Les principales bases de données médico-administratives françaises : le SNIIRAM et l'EGB

Le SNIIRAM (Système d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie) est une base de données de l'assurance maladie française. Il a été créé en 2003 par la loi de financement de la Sécurité Sociale de 1999, dans un but économique, de gestion et d'amélioration de la qualité des soins (Arrêté du 20 juin 2005 , SNIIR-AM). Couvrant initialement les bénéficiaires du régime général, il a s'est enrichi en 2009 des personnes couvertes par les régimes agricole et des travailleurs indépendants (De Roquefeuil, Studer et al. 2009, Moulis, Lapeyre-Mestre et al. 2015, Palmaro, Moulis et al. 2016). Cet entrepôt de données est constitué du chainage entre les Données de Consommation Inter-Régimes (DCIR) et le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

La base du DCIR contient des données démographiques (âge, sexe, département de résidence, système de couverture, affiliation à la CMU complémentaire, date de décès) et de remboursement de soins en secteur libéral, notamment les consultations, les actes (CCAM, biologie), les transports, et les produits de santé donnant lieu à remboursement (code CIP, code ATC, dosage et conditionnement, date de délivrance et date de remboursement). La dose prescrite n'est pas disponible, mais en utilisant le nombre de remboursements et les *defined daily doses (DDDs)* définies par l'OMS, on peut retrouver la quantité totale dispensée et la dose quotidienne (Palmaro, Moulis et al. 2016). Il comprend également des informations sur les Affections Longue Durée (ALD), en particulier les dates de début et fin, et le code diagnostic (CIM-10), sur les accidents de travail et les maladies professionnelles, les actes médicaux (codes CCAM) ou de laboratoire donnant lieu à un remboursement, mais pas leur résultat (Moulis, Lapeyre-Mestre et al. 2015). Le PMSI comprend les informations sur les séjours hospitaliers (secteurs MCO-SSR-HAD-PSY) de tous les établissements sanitaires, recueillies par l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH), en particulier les dates de séjours, le diagnostic principal, et les diagnostics associés et reliés (codés en CIM-10), les médicaments onéreux dits « en-sus » du GHS, dont la liste est établie par décret (Arrêté du 4 avril

2005), les actes médicaux (codes CCAM), l'activité externe des hôpitaux (depuis 2009), si le séjour a donné lieu à un passage dans un service particulier (réanimation, soins intensifs, néonatologie, ou soins palliatifs), et un score de sévérité pour les séjours en soins intensifs (*Simplified Acute Physiology Score II*). Les informations sur les séjours facturés directement à l'Assurance Maladie (cliniques privées et une partie du secteur médico-social handicap) sont également incluses (Polton 2013).

Les données d'un patient sont chainées grâce à un identifiant unique, le numéro d'identification au répertoire (NIR), qui est ensuite qui est ensuite rendu anonyme selon un algorithme à deux niveaux (fonction d'occultation des informations nominatives, FOIN). Les données du DCIR sont accessibles pendant 3 ans plus l'année en cours, celles du PMSI pendant 10 ans plus l'année en cours.

L'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) a été établi en 2005, par échantillonnage au 1/97ème de la population française couverte par un régime d'assurance maladie (représentant 97% de la population française). Il est constitué d'environ 660 000 personnes assurées, qu'elles aient bénéficié d'un remboursement de soin ou non, et régulièrement des nouveaux bénéficiaires ou des naissances sont ajoutés à l'échantillon. Les données disponibles sont les remboursements de soin de ville et les séjours hospitaliers présents dans le SNIIRAM et le PMSI, depuis 2003. Chaque individu présent dans l'EGB sera suivi au maximum 20 ans. Ainsi, l'EGB constitue une cohorte représentative de la population française pour mener des études épidémiologiques ou pharmacoépidémiologiques (De Roquefeuil, Studer et al. 2009, Tuppin, de Roquefeuil et al. 2010, Moulis, Lapeyre-Mestre et al. 2015).

L'entrepôt de données est en évolution permanente (Polton 2013). Le chainage « ville-hôpital » a débuté en 2007. Des outils comme un dictionnaire du SNIIRAM ont également été mis à disposition des utilisateurs en ligne dès 2012. Différentes utilisations de l'entrepôt de données sont possibles : étude de la qualité de la prise en charge (Tuppin, Neumann et al. 2010), étude de l'impact des traitements en vie réelle (Weill, Paita et al. 2010, Neumann, Weill et al. 2012), étude de l'efficacité comparée (Neumann, Maura et al. 2014), études médico-économique et cartographie des dépenses.

Intérêt des bases de données médico-administratives

Les bases de données de santé en général constituent un outil puissant en pharmacoépidémiologie, et les études menées sur ces bases de données présentent potentiellement un certain nombre d'avantages, tels que la possibilité d'inclure de larges populations, permettant l'étude d'évènements rares, l'inclusion de populations vulnérables (personnes âgées, enfants,

personnes démunies ou résidents de maisons de retraites) qui sont le plus souvent peu représentées dans les essais cliniques, ou encore l'étude de médicaments prescrits hors indication (Schneeweiss and Avorn 2005).

Les bases de données médico-administratives font l'objet de nombreux contrôles de qualité des données (le remboursement dépend de la quantité de médicament fourni, et la déclaration inexacte d'un médicament prescrit correspond à une fraude), et assurent par conséquent une bonne fiabilité de l'information concernant l'exposition à un médicament (Strom 2005a, Suissa and Garbe 2007).

Inconvénients des bases de données médico-administratives

Un des principaux inconvénients de ces bases de données porte sur l'incertitude liée à la validité des codes diagnostiques, en particulier pour les diagnostics posés par des médecins de ville qui ne sont pas nécessairement renseignés. Cette incertitude du codage peut entraîner des biais de sélection lorsque ces codes permettent de définir la population d'intérêt, des biais de classement lorsqu'ils servent à définir l'évènement d'intérêt, ou encore des biais liés aux facteurs de confusion. Ceci est moins problématique pour les codages hospitaliers du fait que ce codage systématique des actes et diagnostics est souvent réalisé dans un objectif économique (exemple des données PMSI en France).

Le deuxième inconvénient majeur porte sur l'incertitude liée à l'exposition : en effet, l'information sur l'exposition à un médicament est renseignée du moment que le patient en demande le remboursement, mais ne préjuge pas que ce traitement a été effectivement pris, ni à quel moment, et la dose reçue par le patient ainsi que la durée de traitement sont extrapolées à partir des données renseignées au moment de la dispensation, comme le nombre de boîtes et la fréquence de renouvellement (Maclure and Mittleman 2000). Par ailleurs, seuls les médicaments remboursés ou pour lesquels le remboursement est demandé sont connus. L'usage de médicaments vendus sans ordonnance ou ne donnant pas lieu à remboursement n'est donc pas une information exhaustive.

De plus, les bases de données médico-administratives sont constituées à d'autres fins que la recherche (remboursement, traçabilité de dispensation, soin) et ne contiennent pas ou peu d'informations sur les facteurs de confusion potentiels (antécédents, mode de vie, facteurs génétiques, indice de masse corporel, statut tabagique, consommation d'alcool, comorbidités, etc…) (Strom 2005a, Fisher, Whaley et al. 1992, Newman 2010), ce qui est particulièrement problématique pour les études de pharmacoépidémiologie, nécessitant soit le retour au dossier médical, soit de

restreindre la question de recherche aux données effectivement disponibles. Comme évoqué plus haut, des proxys peuvent être utilisés pour estimer cette information non disponible. Par exemple, dans une étude du risque de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par pioglitazone en France, la durée de l'ensemble des remboursements de soins liés au diabète a été utilisée comme proxy de l'ancienneté de la maladie, et la combinaison de remboursements de médicaments spécifiques à la bronchopneumopathie chronique obstructive et d'un code diagnostique hospitalier lié à l'usage du tabac a été considéré comme proxy du statut tabagique (Neumann, Weill et al. 2012).

Enfin, l'instabilité de la population liée à des changements de situation professionnelle, et donc d'assurance médicale, peut représenter un inconvénient selon les bases de données (Strom 2005a, Suissa and Garbe 2007), en particulier les bases de données assurantielles, mais ce n'est pas le cas en France avec le système d'Assurance Maladie en place (l'ensemble de la population française est couverte par un régime d'assurance maladie, et l'ensemble des régimes sont couverts par l'entrepôt de données de santé).

Recommandations d'utilisation des bases de données médico-administratives

Des recommandations d'utilisation et de *reporting* guidant l'utilisation des bases de données en pharmacoépidémiologie ont été publiées récemment, accompagnées d'une « *checklist* » (Gagne, Baker et al. 2013, Gagne, Fireman et al. 2010, Gagne, Nelson et al. 2012). Le choix de la base de données repose sur la population couverte, les données disponibles et leur qualité, et la taille de la base de données au regard de l'effectif nécessaire pour répondre à la question. Lors de l'utilisation de données issues de différentes sources, la question du chainage des bases de données doit être étudiée selon l'existence d'un identifiant unique. Il convient de préciser les méthodes de validation réalisées (idéalement par rapport à une autre source de données considérée comme gold-standard), d'extraction et d'exploitation des données. La conformation aux exigences règlementaires locales doit être vérifiée (Hall, Sauer et al. 2011). Une description de la base de données utilisée, le but dans lequel elle a été constituée, les contrôles existant sur ses données, sont des éléments qui doivent être rapportés (van Walraven and Austin 2012). Il est important de répliquer les études sur un même sujet, afin de vérifier la concordance des résultats d'études menées sur des sources de données différentes. De nombreuses études se sont intéressées à cette problématique (Ryan, Madigan et al. 2012, Schuemie, Gini et al. 2013), ainsi qu'un numéro supplément de la revue *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* en 2016, consacré à l'étude des discordances entre études menées sur des bases de données différentes ou avec des plans expérimentaux différents (Udo,

Tcherny-Lessenot et al. 2016, Requena, Huerta et al. 2016, Requena, Logie et al. 2016, Souverein, Abbing-Karahagopian et al. 2016).

Les plans expérimentaux

Dans cette section, nous présenterons brièvement les plans expérimentaux avec groupe contrôle, utilisés traditionnellement dans les études observationnelles (cohortes, cas-témoin, cas-témoin niché dans une cohorte), puis plus en détail, les plans expérimentaux de type *self-controlled* (en particulier *case-crossover*, *self-controlled case-series*, et leurs extensions), et enfin nous citerons quelques autres plans expérimentaux. Cette section n'est pas exhaustive mais se concentre sur les principaux plans expérimentaux existants et utilisés en pratique.

Plans expérimentaux avec groupe contrôle

Etudes de cohorte

Les études de cohorte étudient des groupes de population initialement indemnes de la pathologie (ou de l'évènement) d'intérêt, et où les patients sont inclus dans la cohorte en fonction de leur statut d'exposition à un potentiel facteur de risque. Le délai avant survenue de l'évènement, ainsi que le taux d'incidence de l'évènement sont mesurés et comparés entre les groupes d'exposition (Rothman, Greenland et al. 2008a). Lorsque ces études sont menées sur une base de données médico-administrative, il s'agit de cohortes historiques (Strom 2005b).

Etudes cas-témoin et cas-témoin nichées dans une cohorte

Les études cas-témoin comparent, en termes d'exposition passée, un groupe de patients atteints d'une pathologie (cas) et un autre groupe de patients qui en sont indemnes (témoins). Lorsque ces études sont menées sur une base de données médico-administrative, il s'agit de cas-témoin nichée dans une cohorte (Liddell, J.C et al. 1977). Une particularité des études cas-témoins nichées dans une cohorte est que l'exposition est recueillie de façon prospective, en insu du diagnostic de l'évènement d'intérêt, par conséquent le biais de classement de l'exposition est limité (Strom 2005b). Les biais de sélection des témoins sont également réduits, puisque les témoins sont issus de la même population que les cas. Toutefois, l'appariement des cas et des témoins peut être envisagé pour améliorer l'estimation de la mesure d'association en cas de facteurs de confusion.

Néanmoins, ces plans expérimentaux restent sujets aux biais liés aux facteurs de confusion qui ne peuvent pas être recueillis, y compris ceux qui sont invariants dans le temps. Pour pallier en

partie cette limite, d'autres méthodes ont été développées, comme les plans expérimentaux à un seul groupe, basés uniquement sur des cas (*case only* ou *self-controlled designs*).

Plans expérimentaux à un seul groupe

Les plans expérimentaux à un seul groupe (ou *self-controlled designs*) ont été développés dans les années 1990 pour étudier l'effet transitoire d'expositions brèves (comme l'effet de certains traitements) sur des évènements à début brutal comme les maladies aigües ou bien évoluant par poussée (infarctus du myocarde, accident de la route, poussées de sclérose en plaque). Ils sont conçus en n'incluant que des cas (patients avec l'évènement d'intérêt), et en comparant le statut d'exposition sur des périodes différentes, chaque cas étant considéré comme son propre témoin (ENCePP 2015). Il existe de nombreux types de plans expérimentaux à un seul groupe, les principaux étant les *case-crossover* et *self-controlled-case-series*.

Case-crossover

Historique

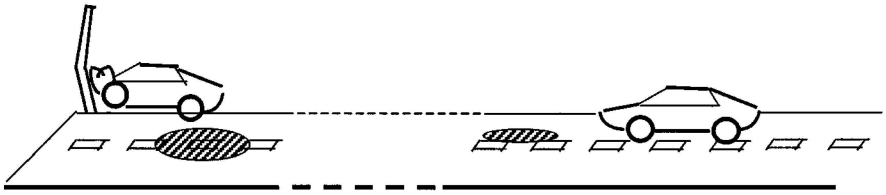
Les plans en *case-crossover* ont initialement été développés par Maclure en 1991 (Maclure 1991, Maclure and Mittleman 2000), avec comme applications initiales l'étude des facteurs déclenchants d'infarctus du myocarde (Muller, Mittleman et al. 1996, Mittleman, Maclure et al. 1993, Mittleman, Maclure et al. 1995b, Mittleman, Mintzer et al. 1999), ou encore les facteurs de risque d'accident de la route (Redelmeier and Tibshirani 1997a, Barbone, McMahon et al. 1998). Les *case-crossover* ont ensuite été utilisés en pharmacoépidémiologie, pour étudier l'association entre l'exposition à un médicament et la survenue d'un événement.

Principe

Tous les patients avec l'évènement d'intérêt (les cas) sont identifiés et inclus dans l'étude. L'exposition est recueillie sur la période dite « période à risque » qui précède immédiatement l'évènement, puis sur une ou plusieurs périodes plus anciennes ou « périodes contrôles » (le jour, la semaine, le mois, l'année précédant l'évènement). Les études en *case-crossover* correspondent à des designs unidirectionnels, c'est-à-dire que la ou les périodes contrôles précèdent toujours la période à risque. La période d'effet (période pendant laquelle le médicament agit) doit être identifiée avec précision pour définir la période à risque. La Figure 1 illustre le principe de la méthode, qui consiste à comparer le taux d'exposition pendant la période à risque à celui pendant la ou les périodes

contrôles, chez le même patient. Une analogie avec les études cas-témoin peut être faite, où les patients « contrôles » sont différents des « cas » mais évalués au même moment.

Figure 1 : Principe des études en case-crossover



Tiré de (Maclure and Mittleman 2000)

Si une association existe entre l'exposition et l'évènement, on devrait observer une exposition plus fréquente pendant les périodes à risque par rapport aux périodes contrôle. Les statuts d'exposition sur la période à risque et sur la période contrôle constituent un ensemble que l'on désignera simplement par la suite comme « paire », par analogie aux études cas-témoin où une paire est constituée d'un cas et de son témoin apparié. L'association est mesurée par un *case-crossover* odds-ratio : le taux d'exposition dans les périodes cas est rapporté au taux d'exposition dans les périodes contrôles chez le même sujet. Par conséquent, seules les « paires » discordantes contribuent au calcul de la mesure d'association (cas exposés pendant la période à risque mais non exposés pendant la période contrôle, ou vice-versa). Les patients dont le statut d'exposition ne varie pas sur les périodes ne contribuent pas au calcul de la force d'association (Maclure and Mittleman 2000). L'analyse est menée avec un modèle conditionnel pour tenir compte du caractère apparié des données (un patient est son propre témoin), et permet d'ajuster sur des cofacteurs variables dans le temps (Delaney and Suissa 2009). Mittleman a montré que la précision de la taille d'effet augmente avec le nombre de périodes contrôle, mais que celui-ci ne modifie pas l'estimation du risque relatif (Mittleman, Maclure et al. 1995a). Il ne recommande pas un nombre donné de périodes contrôle : le choix dépend de la durée de la période à risque, de la durée d'induction après exposition, du degré de confusion intra-patient et de la qualité des données disponibles. En revanche, la durée de la période contrôle, ainsi que le délai entre période à risque et période contrôle, peuvent conduire à des biais d'estimation du risque si une tendance temporelle de la fréquence d'exposition est observée.

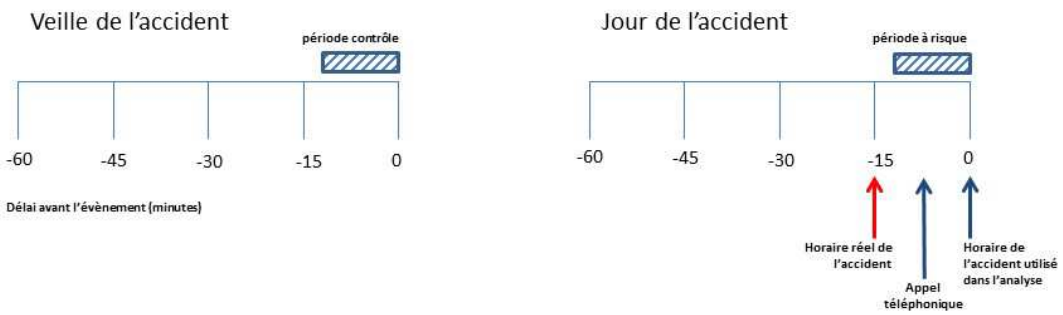
Conditions d'application

Les études de type *case-crossover* nécessitent le respect de conditions d'application pour fournir des résultats non biaisés. Il s'agit des conditions suivantes :

Exposition intermittente. L'exposition d'intérêt doit être intermittente et transitoire, ou du moins ses effets (les facteurs déclencheurs d'infarctus du myocarde comme l'exercice physique intense ou la colère, l'utilisation de téléphone portable au volant). L'interruption d'un traitement préventif, ou l'introduction d'un traitement engendrant une interaction médicamenteuse peuvent être considérées comme des expositions transitoires (Handoko, Zwart-van Rijkom et al. 2007). Une adaptation de la méthode a été proposée pour l'étude d'expositions prolongées (voir Case-crossover pour l'étude d'expositions prolongées et d'évènements à début insidieux page 37). Néanmoins, les études de type *case-crossover* restent peu adaptés pour l'étude des traitements au long cours des maladies chroniques (Delaney and Suissa 2009). En effet, seuls les cas chez qui on observe un switch du statut d'exposition entre les périodes contribuent à l'estimation de la force de l'association. Dans la situation où l'exposition est prolongée dans le temps (traitement de longue durée d'une maladie chronique), les patients ont peu l'opportunité de switcher du statut non exposé à exposé (ou vice-versa), ce qui conduit à une réduction du nombre de paires discordantes qui contribuent à l'estimation du risque, et donc il est possible que l'on atteigne pas une puissance satisfaisante (Redelmeier and Tibshirani 1997b).

Evènement à début brutal. L'évènement d'intérêt doit être à début brutal (maladies aigües) afin d'avoir une date de début précise, mais l'étude de poussées aigües de maladies chroniques est possible. Quand le début d'évènement n'est pas défini avec précision (début insidieux par exemple), l'estimation du risque lié à l'exposition peut être biaisée. Prenons l'exemple de l'étude du risque d'accidents de la route lié à l'utilisation de téléphone portable au volant (Redelmeier and Tibshirani 1997a) (Figure 2). Généralement, on observe une tendance à l'utilisation plus importante de téléphone portable immédiatement après un accident de la route. Si le moment de l'accident n'est pas défini avec précision et est retardé, cela conduit à une surestimation de l'effet mesuré (Redelmeier and Tibshirani 1997b).

Figure 2 : Biais de classement de l'exposition dans les études en case-crossover



Une adaptation de la méthode a été proposée pour l'étude d'évènements à début insidieux (voir Case-crossover pour l'étude d'expositions prolongées et d'évènements à début insidieux page 37).

Prévalence de l'exposition stable dans le temps. La prévalence de l'exposition doit être la même sur les différents intervalles de temps étudiés (Greenland 1999). Cette condition n'est pas remplie dans différentes situations :

- les études du risque vaccinal où il existe la nécessité de respecter un calendrier vaccinal (vaccins infantiles) ou une saisonnalité (vaccins antigrippaux) (ENCePP 2015),
- les études de médicaments récemment mis sur le marché où la proportion de patients qui passe d'un statut non exposé avant commercialisation à un statut exposé après commercialisation, augmente rapidement (Maclure and Mittleman 2000, Wang, Schneeweiss et al. 2014)
- les études sur personnes âgées, dont les comorbidités et le pronostic varient dans le temps, et dont l'exposition peut être liée à des facteurs de comorbidités non mesurés. Il s'agit d'un biais décrit en épidémiologie, où les patients ayant un meilleur pronostic sont plus à même d'initier ou de poursuivre un traitement préventif (« healthy user effect »), que les patients « vulnérables » en fin de vie, plus enclins à stopper les traitements préventifs de pathologies non symptomatiques (« sick-stopper effect ») (Glynn, Knight et al. 2001).

Dans ces cas, il est difficile de faire la part entre un effet réel de l'exposition, ou une simple augmentation dans le temps de la fréquence d'exposition dans les périodes à risque par rapport aux périodes contrôles qui sont classiquement antérieures aux périodes à risque (tendance temporelle d'exposition). Des évolutions de la méthode *case-crossover* ont été proposées pour prendre en compte, quand elle existe, une tendance temporelle d'exposition (voir sections Case time control page 32, Case case-time control page 35, Case-crossover bidirectionnel page 36).

Hypothèse d'interchangeabilité. Pour faire de l'inférence causale en épidémiologie observationnelle, le risque d'évènement est idéalement comparé entre des personnes exposées, et les mêmes personnes si elles n'avaient pas été exposées. Généralement, il n'est pas possible d'observer chez une même personne les deux situations exposée et non exposée de façon concomitante : on dit que l'on fait un raisonnement factuel-contrefactuel en comparant l'observation (factuelle) à la situation hypothétique (contrefactuelle). En réalité, dans les études de cohorte, on compare des sujets exposés à d'autres sujets non exposés, avec l'hypothèse que les évènements chez les non exposés représentent les évènements qui seraient survenus chez les

exposés s'ils n'avaient pas été exposés. Cette hypothèse est appelée « interchangeabilité ». Lorsque cette hypothèse n'est pas vérifiée (à cause de facteurs de confusion ou de biais de sélection), la relation causale entre exposition et évènement ne peut pas être établie. Dans les études avec groupe contrôle (cohortes ou cas-témoin), différentes méthodes peuvent être appliquées pour prendre en compte les facteurs de confusion, et la relation causale peut alors être rétablie, à la condition que tous les facteurs de confusion soient recueillis. Dans les études observationnelles, il est impossible d'être certain de cette absence de confusion résiduelle, et l'hypothèse d'interchangeabilité n'est sûrement pas vérifiée. Dans les études de type *self-controlled,* le risque d'évènement est comparé chez le même individu sur une période où il est exposé, et sur une (ou des) période(s) où il est non exposé. Dans ce contexte, l'interchangeabilité correspond au fait que les probabilités d'exposition sur les périodes à risque ou contrôle soient indépendantes conditionnellement (Mittleman and Mostofsky 2014). Par construction, les facteurs de confusion invariants dans le temps sont pris en compte, et l'hypothèse d'interchangeabilité est partiellement vérifiée. D'autres sources de facteurs de confusion peuvent cependant intervenir : modification de comportements ou co-expositions intercurrentes entre les périodes, indications transitoires ou aigües du médicament étudié (probabilité d'exposition plus importante sur les périodes où la probabilité d'évènement est aussi plus importante)

Hypothèse d'absence d'autocorrélation. Quand le plan expérimental inclut plusieurs périodes contrôles, une condition supplémentaire d'absence d'autocorrélation entre les périodes contrôles doit être vérifiée. L'autocorrélation survient quand le risque d'exposition ou d'évènement sur une période est corrélé au niveau d'exposition sur les autres périodes (Mittleman and Mostofsky 2014, Vines and Farrington 2001).

- Entre des périodes contrôles, les niveaux d'exposition entre deux périodes quelconques doivent être indépendants, et cette condition n'est pas toujours vérifiée lorsque les périodes sont ordonnées dans le temps : les niveaux d'exposition ont plus de chances d'être indépendants sur deux périodes plus éloignées que deux périodes proches dans le temps. Cette situation peut conduire à une diminution du nombre de paires discordantes et donc une moindre précision de l'estimation du risque.
- Entre les périodes à risque et contrôles, l'exposition sur la période à risque doit être indépendante des expositions sur les périodes contrôles. Ce n'est pas toujours le cas lorsque les périodes sont définies de façon rapprochées sur la fenêtre d'observation, ou lorsque l'exposition ancienne a un effet rémanent pouvant causer le début de l'évènement (contrairement à l'hypothèse d'effet de l'exposition récente sur la période à risque). Cette situation conduit à une estimation biaisée du risque.

- Entre plusieurs périodes à risque chez le même patient, les récurrences d'un évènement doivent être indépendantes. Ce n'est pas toujours le cas lorsque les récurrences surviennent de façon rapprochées en cluster et peuvent dans ce cas être liées à la même exposition. En effet, si une exposition unique est associée à plusieurs récurrences, cela introduit un biais dans l'estimation de la force d'association. Prenons l'exemple d'une étude évaluant le risque de chute associé à la nouvelle prescription d'un diurétique en maison de retraite (Berry, Mittleman et al. 2012) : si un patient chute plusieurs fois dans la même journée, il est incorrect de considérer ces évènements comme indépendants car ils peuvent tous potentiellement être liés à la même exposition. Pour éviter ce genre de biais dans les études en *case-crossover* étudiant des évènements récurrents, il convient de considérer des périodes de temps suffisamment longues entre les récurrences considérées pour l'analyse, afin de s'assurer de l'hypothèse d'indépendance (Mittleman and Mostofsky 2014).

Opportunité d'exposition équivalente sur les différentes périodes. La question de l'opportunité d'exposition sur les périodes se pose pour la définition de la (ou des) période(s) contrôle(s). Elle doit être similaire dans les différentes périodes. Dans l'étude du risque d'accident de la route lié à l'utilisation du téléphone portable au volant (Redelmeier and Tibshirani 1997a), la période contrôle ne doit pas être choisie comme le jour où les individus sont plus enclins à utiliser leur téléphone, mais plutôt parmi les périodes avec opportunité d'utiliser son téléphone portable lorsqu'un accident pourrait se produire (autrement dit lorsque les individus conduisent) (Mittleman and Mostofsky 2014). Dans le cas contraire, la fréquence d'exposition pendant les périodes contrôles est surestimée, et la mesure d'association est sous-estimée. Dans l'étude des déterminants de l'infarctus du myocarde, l'inclusion des phases de sommeil (la nuit) dans la période contrôle induit un biais de sélection si les personnes n'ont pas l'opportunité d'être exposées la nuit (Hallqvist, Moller et al. 2000, Gullette, Blumenthal et al. 1997, Mittleman, Maclure et al. 1993). Inversement, ne pas inclure ces phases de sommeil peut également introduire un biais si les infarctus du myocarde survenus la nuit ont été inclus (Willich, Lewis et al. 1993). Cette question peut également se poser en pharmacoépidémiologie, quand l'exposition (ou l'évènement si un proxy médicamenteux est utilisé) est définie par la date de début de traitement : l'opportunité de prescription d'un nouveau traitement est moins importante le week-end que les autres jours de la semaine. Il convient donc de choisir une période contrôle équivalente à la période à risque en terme d'opportunité d'exposition (Maclure and Mittleman 2000, Mittleman and Mostofsky 2014).

Intérêt et limites des études en case-crossover

Certains facteurs tels que les caractéristiques génétiques, socio-économiques, les traitements chroniques, les comorbidités, les comportements à risque, la mesure de la sévérité de la maladie ou l'indication du traitement ne sont pas toujours disponibles dans les bases de données médico-administratives, et la prise en compte de ces facteurs (appariement, ajustement, etc…) n'est pas envisageable, ce qui est à l'origine d'un biais d'indication dans les études observationnelles en pharmacoépidémiologie (Schneeweiss, Sturmer et al. 1997). Par conséquent, les meilleurs témoins pour ces cas sont les patients eux-mêmes (Suissa 1995). Du fait que les périodes à risque et les périodes contrôles correspondent au même individu, les études en *case-crossover* permettent, par construction, de prendre en compte l'effet de facteurs de confusion intra-patient et invariables dans le temps sur la période d'observation (comme nous l'avons vu précédemment). Les facteurs qui varient dans le temps sur la période d'observation peuvent être pris en compte par ajustement dès lors qu'ils sont connus et recueillis. Malgré leur intérêt pour la prise en compte des facteurs de confusion qui ne varient pas dans le temps, les études en *case-crossover* restent potentiellement soumises à des biais dans l'étude d'une relation de causalité entre une exposition et un évènement.

Biais de sélection. Un biais de sélection peut être lié à une survie différentielle selon les mécanismes déclenchant l'évènement, conduisant à une attrition dans la population incluse différente par rapport à la population source (Redelmeier and Tibshirani 1997b), ou bien à un taux de refus de participation différent parmi les sujets exposés récemment par rapport au reste de la population éligible, conduisant à une prévalence d'exposition moins importante parmi les cas inclus par rapport aux cas dans la population source. Cette seconde source de biais de sélection est limitée dans les études *case-crossover* menées sur bases de données médico-administratives. Un biais de sélection des périodes contrôle des périodes contrôle peut également survenir si l'opportunité d'exposition varie selon les périodes (Mittleman and Mostofsky 2014).

Biais de causalité inverse. On parle de causalité inverse lorsque des symptômes précoces de l'évènement influencent l'exposition, qui est donc en réalité postérieure au début de l'évènement (Rothman, Greenland et al. 2008b). Un cas particulier de causalité inverse est le **biais protopathique** qui peut survenir lorsqu'un médicament est prescrit pour traiter des manifestations précoces d'une maladie qui n'est pas encore diagnostiquée, ou bien au contraire lorsque le traitement est interrompu du fait de manifestations précoces (Horwitz and Feinstein 1980). Par exemple, un tel biais peut être observé dans l'étude du risque de cancer de l'endomètre, si des femmes avec hyperplasie de l'endomètre reçoivent un traitement hormonal pour traiter les saignements utérins (l'hyperplasie étant un facteur de risque de cancer et les saignements pouvant correspondre à un

symptôme précoce de cancer de l'endomètre). Un autre exemple correspond à l'étude du risque de tumeurs bégnines du sein lié à la contraception orale : la survenue d'un nodule mammaire chez une femme sous contraception orale peut conduire à l'interruption du traitement avant la confirmation histologique du caractère bénin du nodule. Un biais protopathique peut donc survenir dans les deux directions, et conduire soit à une surestimation du risque de maladie lorsque le traitement est introduit pour traiter des symptômes précoces, ou à une surestimation de l'effet protecteur lorsque le traitement est interrompu du fait des symptômes précoces. L'unidirectionnalité des plans expérimentaux de type *case-crossover* élimine le risque de causalité inverse, en excluant les personnes-temps après l'évènement, mais n'élimine pas le biais de causalité inverse qui surviendrait avant l'évènement (Maclure, Fireman et al. 2012). Cette limite peut s'observer même lorsque l'étude est menée sur base de données médico-administrative.

Biais de mémorisation. Les études en *case-crossover* sont sujettes au risque de biais de mémorisation en particulier quand l'exposition est recueillie par interrogatoire des patients (Ye, Bond et al. 2013). En effet la même personne fournit l'information sur le statut d'exposition pour la période à risque et la ou les périodes contrôle. Un biais de classement de l'exposition peut survenir si le sujet rapporte le souvenir de l'exposition de façon différente entre les périodes à risque et contrôle (Moller, Hessen-Soderman et al. 2004). L'importance de biais dépend du type d'exposition étudiée (un fait marquant dans la vie d'une personne ou les habitudes de consommation de café, par exemple, seront rapportés de façon très précise quelle que soit l'ancienneté, tandis que des expositions fluctuantes comme l'accès de colère, l'exercice physique, ou l'observance à un traitement peuvent être sous-estimées sur des périodes plus anciennes). Quand les études en *case-crossover* sont menées sur bases de données médico-administratives, où l'exposition, lorsqu'elle est disponible, est recueillie prospectivement, indépendamment de l'évènement d'intérêt, un tel biais est relativement limité (Mittleman and Mostofsky 2014).

Exemple d'application d'une étude en case-crossover

Une étude s'est intéressée au risque d'insuffisance hépatique aigüe associée à l'utilisation d'antibiotiques (Brauer, Ruigomez et al. 2016). Les patients avec insuffisance hépatique aigüe ont été sélectionnés parmi les patients de la base du CPRD au Royaume-Uni. La date index correspondait à la date de diagnostic. L'exposition était définie par la prescription d'un antibiotique. En cas de prescriptions répétées, le patient était considéré exposé si le délai entre la fin de la période de prescription en cours et le début de la prescription suivante était inférieur à 14 jours. Le statut d'exposition était recherché sur 5 périodes de 14 jours chacune : 1 période à risque précédant la date index, et 4 périodes contrôle consécutives qui précédaient immédiatement la période à risque (pas

d'intervalle libre entre la période à risque et les périodes contrôles). Les résultats rapportaient une augmentation du risque d'insuffisance hépatique aigüe associée à la prescription d'antibiotiques.

D'autres études ont utilisé la méthode *case-crossover* pour évaluer l'effet d'expositions transitoires telles que les vaccins, les antibiotiques, ou les psychotropes, sur des évènements aigus tels que les accidents (Roberts, Marshall et al. 1995, Redelmeier and Tibshirani 1997a, Vinson, Mabe et al. 1995, Barbone, McMahon et al. 1998), les infarctus du myocarde) (Corrao, Zambon et al. 2005, Mittleman, Maclure et al. 2005, Muller, Mittleman et al. 1996, Meier, Jick et al. 1998, Mittleman, Maclure et al. 1993, Mittleman, Maclure et al. 1995b, Smeeth, Thomas et al. 2004, Mittleman, Mintzer et al. 1999), le décès (Corrao, Zambon et al. 2005, Gislason, Jacobsen et al. 2006), les complications gastro-intestinales (Biskupiak, Brixner et al. 2006, Etienney, Beaugerie et al. 2003, Aberra, Brensinger et al. 2005), les évènements neurologiques (Handoko, Zwart-van Rijkom et al. 2007, Confavreux, Suissa et al. 2001), ou d'autres types d'évènements (Neutel, Perry et al. 2002, Neogi, Hunter et al. 2006, Dixon 1997, Suissa 1995, Cohen, Bonneh et al. 2005, Sturkenboom, Middelbeek et al. 1995, Hunter, York et al. 2006). Les évènements étudiés ne correspondent pas toujours à la morbi-mortalité de pathologies, mais peuvent également concerner l'adhérence au traitement (van Wijk, Avorn et al. 2007, Brookhart, Patrick et al. 2007).

Développements méthodologiques pour la méthode en *case-crossover*

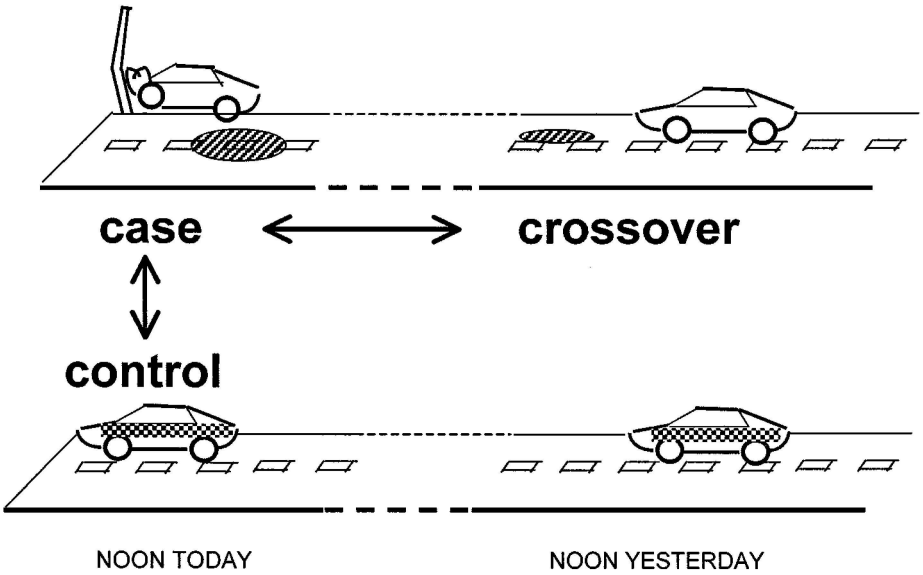
Les situations où la méthode *case-crossover* s'applique sont définies par des conditions d'applications, comme vu plus haut. Des développements méthodologiques ont été proposés pour rendre la méthode *case-crossover* applicable à d'autres situations. Quand l'hypothèse de la stabilité de la prévalence de l'exposition au cours du temps n'est pas respectée dans la population étudiée, une adaptation de la méthode est nécessaire : les méthodes *case-time-control*, *case case-time-control*, ou encore les *designs bidirectionnels* ont été proposés. Une adaptation a également été proposée pour l'étude d'expositions prolongées et évènements à début insidieux.

Case time control

Le plan expérimental de type *case-time-control* est une extension du *case-crossover*, qui a été développé par Suissa au milieu des années 1990 pour s'affranchir d'une tendance temporelle d'exposition dans l'étude de l'association entre les bêta-2-agonistes et le risque d'asthme aigu grave (Suissa 1995, Suissa 1998). En effet, plus la maladie asthmatique s'aggrave, plus le traitement s'intensifie d'une part, et plus la maladie asthmatique s'aggrave, plus le risque d'asthme aigu grave augmente d'autre part. Les OR obtenus dans une étude en *case-crossover* simple peuvent représenter en partie une augmentation de la prévalence de l'exposition, et en partie une association

entre l'exposition et l'évènement. Plus généralement, la tendance à l'augmentation de la prévalence de l'exposition peut refléter notamment les modifications des pratiques médicales, l'arrivée sur le marché d'un nouveau traitement, l'élargissement des indications, la compliance des patients ou encore les pratiques marketing des industriels. Cette tendance doit donc être recherchée et prise en compte. Le principe ici est d'évaluer cette tendance dans un groupe témoin (patients qui n'ont pas l'évènement d'intérêt, mais issus de la même population source), ce qui permet de mesurer une évolution temporelle de l'exposition chez les témoins sur les mêmes périodes que celles définies dans le groupe des cas (voir Figure 3). Une méthode simple pour rechercher la stabilité de la prévalence de l'exposition au cours du temps consiste à représenter graphiquement le nombre de prescriptions par unité de temps. Dans la Figure 3, la ligne supérieure représente l'évolution du temps chez les cas, et la ligne inférieure, celle chez les témoins. L'évènement est représenté par un accident de voiture, et la période cas par une zone hachurée. La période index chez les témoins correspond à la même période calendaire. La période contrôle est représentée par la même zone hachurée mais la veille de l'évènement. Chez les témoins, le taux d'exposition dans la période index (concomitante à la période à risque pour les cas) est rapporté au taux d'exposition dans la période contrôle, ce qui permet de calculer un OR de l'exposition dans le groupe témoin (ou *control-crossover* odds-ratio). Si celui-ci est différent de 1, cela implique une différence qui se traduit par l'existence d'une tendance temporelle d'exposition qu'il convient de prendre en compte. Le rapport de ces deux OR produit un OR ajusté sur la tendance temporelle de l'exposition. En l'absence de tendance temporelle d'exposition, l'OR de l'exposition chez les témoins vaut 1, et par conséquent l'OR estimé avec la méthode *case-crossover* n'est pas biaisé.

Figure 3 : Principe des case-time-control



Tiré de (Maclure and Mittleman 2000)

S. Wang a étudié l'importance du biais résultant d'une tendance temporelle d'exposition dans les périodes suivant immédiatement la mise sur le marché de nouvelles molécules, et confirme que ce biais est corrigé avec l'utilisation de la méthode de *case-time-control* (Wang, Schneeweiss et al. 2014).

Enfin, comme pour les méthodes *case-crossover*, il est possible de mesurer l'exposition sur plusieurs périodes contrôle : une étude de simulations indique que dans cette situation, la méthode d'estimation du risque est plus puissante que le modèle avec une seule période de référence, c'est-à-dire qu'à nombre constant de cas, plus il y a de périodes contrôles, plus la puissance augmente ; par ailleurs, la méthode avec plusieurs périodes contrôles est relativement robuste même quand l'hypothèse d'indépendance de la probabilité d'exposition sur deux périodes n'est pas vérifiée, notamment lorsque la corrélation entre la probabilité d'exposition sur deux périodes consécutive augmente (Jensen, Gerds et al. 2014).

Pour illustrer la méthode de *case-time-control*, nous présentons l'étude du risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne lié à l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires ou anti-vitamine K (Risselada, Straatman et al. 2011). L'étude était menée sur les bases de données PHARMO, qui comprend des informations sur les médicaments dispensés par les pharmacies d'officine, ainsi que les données de séjours hospitaliers, et couvrent plus de 3 millions d'habitants aux Pays-Bas. Les cas étaient définis par une première hospitalisation pour hémorragie sous-arachnoïdienne entre janvier 1998 et décembre 2006. L'exposition était définie par une dispensation d'antiagrégants plaquettaires ou anti-vitamine K. Les patients étaient classés en non utilisateurs, utilisateur en cours (si usage à la date d'hospitalisation), arrêt récent (dans le mois précédant l'hospitalisation), ou arrêt ancien (plus d'un mois avant l'hospitalisation). Le statut d'exposition était étudié dans le mois qui précède l'hospitalisation pour hémorragie sous-arachnoïdienne, et comparé à celui sur 11 périodes contrôles consécutives d'une durée de 1 mois précédant la période à risque. Dans cet exemple, une tendance temporelle d'exposition était explorée et une augmentation de la prévalence d'exposition aux antiagrégants plaquettaires et aux anti-vitamine K était mise en évidence sur la période d'observation. Avec l'analyse *case-crossover*, l'utilisation d'antivitamine K était associée à un risque significatif d'hémorragie sous-arachnoïdienne mais pas l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires. L'ajustement par la méthode *case-time-control* montrait une atténuation du risque, indiquant l'existence d'un biais lié à une tendance temporelle d'exposition pris en compte.

Une des limites du *case-time-control* est que l'aggravation de la maladie sous-jacente, indiquant la prise du traitement à l'étude, peut se faire à une vitesse différente entre les cas et les témoins, introduisant à nouveau un biais lié à la gravité de la pathologie (facteur de confusion) qui peut être difficile à vérifier. Il est donc important de bien connaître l'histoire naturelle de la

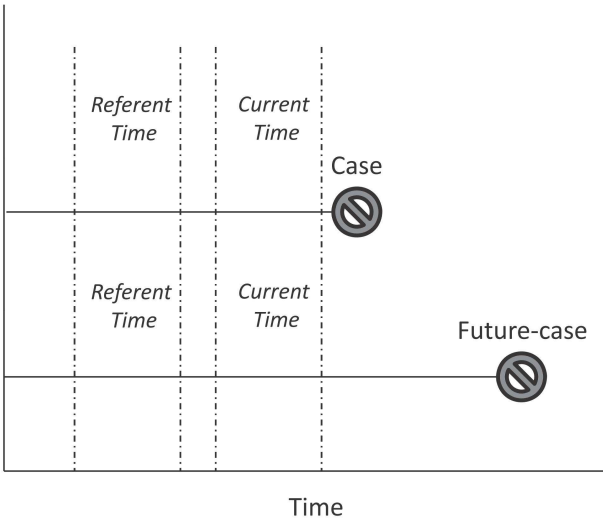
pathologie étudiée. Par ailleurs, le biais de sélection lié au choix des témoins reste une limite majeure de ce plan expérimental, au même titre que dans les études cas-témoins classiques (Suissa 1995). Si le groupe témoin est inapproprié, la mesure de la prévalence d'exposition et de la tendance temporelle d'exposition dans ce groupe ne fournit pas une estimation fiable de ces paramètres dans le groupe des cas (Greenland 1996).

Case case-time control

Dans l'idéal, le groupe comparateur non exposé devrait être comparable au groupe exposé, et présenter les mêmes caractéristiques que celui-ci s'il n'avait pas été exposé. Cette limitation s'applique aux études de type case-time-control, quand le groupe témoin utilisé pour mesurer la prévalence de l'exposition et sa tendance temporelle est inapproprié (Greenland 1996).

Les études de type *case-case-time-control*, développées par S. Wang sont une extension des *case-time-control* pour prendre en compte une tendance temporelle d'exposition en pharmacoépidémiologie et pour limiter le problème du biais de sélection des témoins, en utilisant des futurs cas comme témoins (Wang, Linkletter et al. 2011), comme cela est illustré dans la Figure 4.

Figure 4 : Principe des case-case-time-control



Tiré de (Wang, Linkletter et al. 2011)

La méthode fait l'hypothèse que la mesure de l'exposition ou de la tendance temporelle d'exposition pendant les périodes d'observation échantillonnées dans l'historique des futurs cas, fournit une meilleure estimation de cette tendance chez les cas, que celle mesurée pendant les périodes d'observation d'un échantillon potentiellement inapproprié de patients contrôles. L'appariement peut être impossible pour les cas survenus en fin de période d'observation (puisque l'on n'observe pas de futurs cas au-delà de la fin de la période d'observation) ; ces individus non

appariés ne contribuent pas à l'analyse et au calcul de l'estimation. De plus, les périodes témoins doivent être sélectionnées suffisamment loin de la date d'évènement du futur cas pour éviter le recouvrement de périodes.

Par ailleurs, dans les études sur la mortalité chez les personnes âgées dont le pronostic évolue rapidement, on observe une tendance d'exposition temporelle lorsque les patients de meilleur pronostic sont plus enclins à initier un nouveau traitement préventif d'une pathologie chronique (*« healthy user effect »*), et lorsque les patients en fin de vie sont plus enclins à l'interrompre (*« sick-stopper effect »*) (Glynn, Knight et al. 2001). De plus, les patients en fin de vie sont plus souvent hospitalisés, et les données pharmaceutiques ne sont pas toujours recueillies de façon détaillée pendant la période d'hospitalisation ce qui pose problème dans les études sur bases de données médico-administratives, à l'origine d'un biais du temps non mesurable (Suissa 2008a). Ainsi dans les études de pharmacoépidémiologie chez les personnes âgées, il peut être mis en évidence une association biaisée entre un traitement et le décès (Greenland 1996). Wang et al. a montré que la méthode de *case case-time-control* permettait de corriger ces biais (Wang, Gagne et al. 2013).

Case-crossover bidirectionnel

Les études en *case-crossover* correspondent à des designs unidirectionnels, c'est-à-dire que la période contrôle précède toujours la période cas, ce qui expose au risque de biais lié à la tendance temporelle, en particulier en cas d'étude du risque lié à un nouveau médicament : dans cette situation, il y aura peu (ou pas) de patients utilisateurs anciens qui ont l'opportunité de cesser leur traitement. Or ce sont justement ces cas discordants qui contribuent au calcul du risque (Greenland 1996). L'ajustement selon la méthode *case-time-control* permet de prendre en compte un biais lié à une tendance temporelle, mais ne rétablit pas le nombre de paires discordantes.

Navidi *et al.* a introduit le concept de *case-crossover* bidirectionnel où des périodes contrôles sont sélectionnées aussi bien avant qu'après l'évènement, ce qui a pour effet d'annuler les effets de la tendance temporelle (Navidi 1998). Dans le contexte de la pollution atmosphérique, par exemple, cette tendance peut être importante. Cette méthode requiert que l'exposition ne soit pas influencée par l'évènement étudié (pour éviter un biais de causalité inverse). La méthode a été appliquée à l'étude de l'absentéisme scolaire lié à la pollution par les microparticules (PM10), situation où l'évènement n'a pas d'impact sur la pollution atmosphérique. La réduction du biais d'estimation obtenu par le plan expérimental en *case-crossover* bidirectionnel a été confirmée par simulations (Bateson and Schwartz 1999).

Case-crossover pour l'étude d'expositions prolongées et d'évènements à début insidieux

Dans certaines situations, les caractères intermittent de l'exposition, transitoire de la période d'effet, ou brutal du début de l'évènement, ne sont plus tout à fait valides :

- chez les personnes âgées, des modifications du métabolisme pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments induisent des périodes d'effet plus longues
- lorsque l'évènement étudié n'a pas un début brutal clairement défini, la période d'effet est également allongée avant que l'évènement soit effectivement diagnostiqué
- il peut parfois exister une période de latence entre l'exposition et la survenue de l'évènement, à l'origine également d'un allongement de la période d'effet
- les problèmes de non compliance au traitement induisent un allongement de la durée d'exposition par rapport à la durée réelle de prescription (lorsque l'exposition est mesurée par les délivrances dans les bases de données médico-administratives), du fait d'un retard au renouvellement des traitements.

Une adaptation de la méthode *case-crossover* a été proposée par Wang *et al.* pour l'étude d'expositions prolongées ou évènement à début insidieux (Wang, Schneeweiss et al. 2004). Ainsi, il a étudié la performance des plans expérimentaux en *case-crossover* avec variations de la durée des périodes à risque et contrôles, pour la détection de risques médicamenteux établis ou non. L'évènement étudié était le trouble cognitif chez des personnes âgées, un évènement qui se développe de façon très progressive et dont le début est insidieux. Les expositions étudiées ayant un effet établi sur les troubles cognitifs (contrôles positifs) étaient les corticoïdes, la digoxine et les opioïdes, celles n'en ayant pas (contrôles négatifs) étaient les multivitamines et les hypolipémiants. Il a montré que quelle que soit la durée des périodes (de 1 à 4 mois), un risque était identifié avec les molécules contrôles positifs, et aucune association n'était mise en évidence pour les molécules contrôles négatifs. L'allongement de la durée des périodes avait tendance à augmenter la valeur de la mesure d'association, suggérant l'existence d'un biais lié à de possible facteurs de confusion tels que des facteurs variables dans le temps. De manière générale, les études en *case-crossover* sont sujettes au risque de biais lié aux facteurs de confusion variables sur la période d'observation, mais dans cette situation où les périodes sont allongées, la méthode est encore plus sensible à ce problème (Schneeweiss, Sturmer et al. 1997).

Wang *et al.* a également étudié l'impact de l'allongement des périodes sur ces facteurs de confusion (Wang, Schneeweiss et al. 2004). Il s'est intéressé en particulier au biais lié aux

comorbidités (mesurées par le score de Charlson), qui peuvent être également responsables de troubles cognitifs et influencer la prescription des médicaments étudiés, le biais lié à l'augmentation de la consommation de soin (consultations ou prises de médicaments) à mesure que la date de diagnostic est proche du fait du caractère progressif du trouble, et le biais de contre-indication (lorsque le médecin évite de prescrire une molécule à risque de troubles cognitifs chez les patients plus vulnérables, ou bien interrompt la prescription chez les patients ayant des symptômes précurseurs de troubles cognitifs avant que le diagnostic soit effectivement posé). Une augmentation du score de Charlson, ou de la consommation de soins était mise en évidence traduisant un biais possible lié à ces facteurs de confusion. Mais après ajustement sur ces facteurs, l'association n'était pas modifiée, quelle que soit la durée des périodes, sauf pour les corticoïdes. Wang conclut que la méthode *case-crossover* est adaptée pour étudier des expositions sur des périodes à risque prolongées, ou bien des évènements à début insidieux.

Néanmoins, l'étude d'expositions prolongées, même sur des périodes plus longues, conduit mécaniquement à un moindre effectif de patients qui passent du statut exposé à non exposé (ou vice-versa), donc un nombre réduit de paires discordantes entre les périodes à risque et contrôle (Redelmeier and Tibshirani 1997b). L'article de S. Wang étudiant le biais lié à la tendance temporelle d'exposition dans les périodes suivant immédiatement la mise sur le marché de nouvelles molécules, illustre bien que le taux de patients qui passent d'un statut non exposé à exposé au cours du temps, diminue à mesure que la durée de la période d'observation augmente (Wang, Schneeweiss et al. 2014).

Case-crossover pour expositions multiples simultanées

Une adaptation de la méthode *case-crossover* a été développée pour l'étude simultanée d'un grand nombre de facteurs de risque potentiels et lorsqu'une sélection des facteurs dans le modèle est nécessaire (par exemple pour l'étude du risque d'accident de la route lié à la prescription de médicaments, dans une population de sujets très âgés, souvent polypathologiques et potentiellement exposés simultanément à un grand nombre de médicaments). Une approche LASSO a été proposée, et comparée à d'autres variantes de cette méthode (Avalos, Grandvalet et al. 2012). La méthode a été appliquée à l'étude du risque d'accident de la route lié à l'utilisation de plusieurs dizaines de classes de médicaments et a mis en évidence un grand nombre d'associations significatives (Avalos, Orriols et al. 2014). Dans l'exemple proposé, la même période à risque et les mêmes périodes contrôles sont définies pour toutes les classes de médicaments, ce qui peut ne pas correspondre à la réalité pharmacologique de l'effet étudié pour chaque classe.

Case-crossover pour l'étude d'un effet-dose

Dans certaines situations, il est utile d'étudier quel niveau d'exposition est à risque d'un évènement, où le niveau d'exposition inclut une dimension de fréquence ou de dose. Un article évaluant le risque d'accident de la route lié à la consommation alcoolique, a étudié la faisabilité de mesurer la consommation alcoolique selon plusieurs niveaux d'exposition (en fréquence ou en intensité). Une étude en *case-crossover* a été proposée comparant la consommation alcoolique dans les 6 heures précédant l'accident, à la consommation habituelle dans les différentes périodes de 6 heures sur les 12 mois précédant l'accident (Bond, Ye et al. 2014). L'estimation d'un niveau d'exposition « habituel » sur plusieurs périodes contrôles peut s'avérer complexe : la mesure d'exposition est sujette au biais de mémorisation, notamment sur les périodes plus anciennes. Ainsi les auteurs proposent une méthode de calcul de personnes-temps exposées sur les périodes contrôles, basée sur l'estimation du nombre de périodes de 6h pendant lesquelles le patient est susceptible d'être exposé compte-tenu de sa consommation habituelle estimée par jour ou par semaine. Le modèle permet d'estimer conjointement les mesures d'association de chaque niveau d'exposition. La méthode a été appliquée par exemple à l'étude du risque d'asthme de l'enfant lié à la pollution atmosphérique (Gleason and Fagliano 2015), mais n'a pas été appliquée à notre connaissance à ce jour à l'étude du risque médicamenteux.

Case-crossover pour l'étude d'évènements récurrents

Classiquement, la méthode *case-crossover* permet d'étudier une association entre un facteur d'exposition transitoire ou intermittent, et un évènement à début brutal. Les méthodes d'analyse classiques ne sont pas adaptées à l'étude d'évènements récurrents, lorsque les récurrences ne sont pas indépendantes pour un même individu. Une approche simple consiste à ne considérer que le premier évènement, de sorte qu'aucune hypothèse sur l'indépendance des récurrences n'est nécessaire. Une autre approche proposée par Luo et al. consiste à considérer que les récurrences sont indépendantes conditionnellement à des caractéristiques des individus : sous cette hypothèse, la méthode de vraisemblance conditionnelle peut être appliquée sur les évènements poolés (Luo and Sorock 2008). Une condition est requise : l'absence de chevauchement des périodes cas et contrôle. Selon cette approche, l'unité d'analyse est l'évènement et non pas l'individu. Deux autres approches sont également proposées par Luo et al. La première est la méthode de ré-échantillonnage par cluster (*within-cluster resampling technique, WCR*) : les observations (c'est-à-dire les évènements) sont échantillonnées au hasard au sein de chaque cluster avec remise, où le cluster correspond à une paire de périodes cas et contrôles chez le même individu. Ainsi les nouveaux échantillons sont constitués de données indépendantes et peuvent être analysés à l'aide de méthodes univariées

classiques. La seconde est basée sur les estimations d'équations pondérées (*weighted estimated equations, WEE*) : chaque paire de périodes cas et contrôle pour un individu (qui a autant de paires que de récurrences d'évènements) contribue pour une fraction de l'information globale de cet individu (si n évènements observés, chaque cas contribue pour 1/n de l'information globale de l'individu).

Dans une étude du risque de chute lié à des modifications thérapeutiques chez les personnes âgées en maison de retraite, la fréquence de modifications thérapeutiques a été comparée à l'aide d'un *case-crossover* entre la période des 1 à 2 jours avant la chute, à celle des 8 à 9 jours avant la chute. Les expositions étudiées étaient les modifications de médicaments neuro-psycho-actifs ou bien d'autres types de médicaments. Au total, 419 chutes ont été enregistrées chez 158 résidents. Plusieurs méthodes d'analyse ont été appliquées :

- la méthode du premier évènement
- la méthode des évènements poolés (l'unité d'analyse est l'évènement)
- la méthode des clusters (l'unité d'analyse est l'individu)
- la méthode de ré-échantillonnage par cluster (WCR)
- la méthode des estimations d'équations pondérées (WEE)

Toutes les méthodes trouvent une association entre les modifications thérapeutiques de médicaments neuro-psychoactifs et le risque de chute, et l'absence d'association entre les modifications thérapeutiques d'autres type de médicaments et le risque de chute. La méthode du premier évènement met en évidence une mesure d'association plus importante que les autres méthodes utilisant les évènements récurrents, avec un intervalle de confiance plus large. La méthode des clusters peut avoir l'inconvénient d'être difficile à compiler lorsque le nombre de récurrence par patient augmente. La méthode des évènements poolés, WCR et WEE produisent des résultats proches en termes de mesure d'association et intervalle de confiance.

Self-controlled case-series

Historique

Les plans expérimentaux de type *self-controlled case-series* ont initialement été introduits par Farrington en 1995 pour étudier le lien entre la vaccination ROR (Rougeole Oreillons Rubéole) et la survenue de méningite aseptique (Farrington 1995, Farrington, Pugh et al. 1995), mais ont également été utilisés pour l'étude d'autres risques vaccinaux (Murphy, Gargiullo et al. 2001, Kramarz, DeStefano et al. 2000), ou même des risques médicamenteux autres que des vaccins

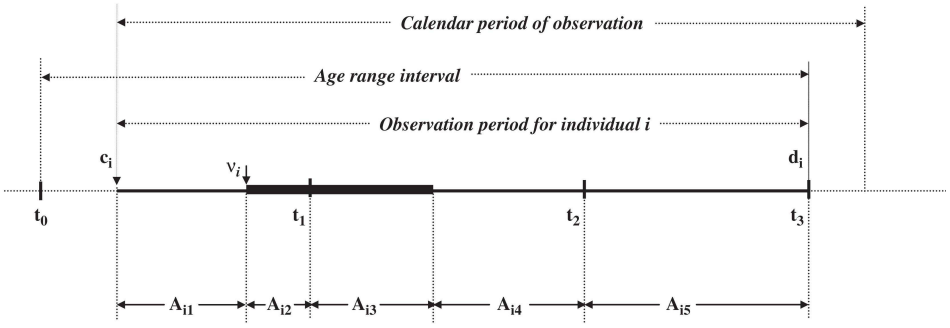
(Hubbard, Farrington et al. 2003). Initialement nommées *case series* (séries de cas), ils ont secondairement été renommés *self-controlled case series*.

Principe

Comme dans la méthode *case-crossover*, seuls des cas sont sélectionnés, et le risque d'évènement est rapporté aux personnes-temps à risque (périodes exposées) ou non à risque (périodes non exposées), chez le même patient. Contrairement aux études en *case-crossover* où les périodes étaient définies (en principe de durée similaire), les *self-controlled case-series* généralisent la méthode *self-controlled* à des périodes de taille différente, et utilisent toute l'information disponible pendant la période d'observation (Whitaker, Hocine et al. 2009, Whitaker, Farrington et al. 2006). Comme pour les études en *case-crossover*, la sélection des cas doit se faire sans avoir connaissance de leur potentielle exposition. On considère que la fonction de risque d'un individu dépend de l'âge et de son statut d'exposition à chaque temps.

On détermine une **période d'observation** définie par des âges (dates d'anniversaire) et des dates calendaires, pendant laquelle sont survenus les cas inclus, et dans laquelle les données d'exposition et d'évènement sont disponibles. Pour chaque individu inclus dans l'étude, la date de début d'exposition est identifiée, puis une **période à risque** d'évènement est définie après l'exposition (soit immédiatement après, soit après une période de latence) dont la durée est déterminée sur la base de données de la littérature ou physiopathologiques. La **période contrôle** est constituée de l'ensemble de la période d'observation en dehors de la période à risque. Pour chaque cas, le moment de survenue de l'évènement est recueilli. S'il existe une association entre l'exposition et l'évènement, on observera un taux d'évènement plus important pendant les périodes à risque par rapport à la période contrôle (voir Figure 5).

Figure 5 : Principe des études self-controlled case series



Example of an observation period $[c_i - d_i]$ for a subject i which is divided into five intervals A_{ij} $(h(i) = 5)$ following an exposure beginning at v_i with the age cutpoints $t_0, \ldots, t_3$. In this configuration, the risk intervals are A_{i2} and A_{i3}.

Tirée de (Hocine, Guillemot et al. 2005)

Une particularité de ce plan expérimental est d'inclure la période de temps post-évènement (méthode bidirectionnelle), contrairement à la majorité des études en *case-crossover*, du fait que la méthode fonctionne en conditionnant l'analyse sur l'ensemble de l'histoire d'exposition du patient, et sur le nombre d'évènements survenus pendant la période d'observation (Weldeselassie, Whitaker et al. 2011).

Le risque relatif d'évènement est modélisé à l'aide d'un modèle de Poisson conditionnel, chaque cas étant considéré comme une strate (Farrington 1995), et fournit une mesure d'incidence relative : incidence sur les périodes à risque, relativement aux périodes contrôle (Whitaker, Hocine et al. 2009). Les patients non exposés sur la période d'observation ne contribuent pas à l'estimation du risque lié à l'exposition, mais peuvent-être inclus dans l'analyse pour la prise en compte de facteurs de confusion variables dans le temps.

Ainsi la méthode *self-controlled case-series* est construite sur le même principe que les études de cohorte, puisque les individus sont suivis prospectivement, l'exposition est fixée et l'on étudie le temps de survenue des évènements. Toutefois, les méthodes diffèrent dans le sens où le nombre total d'évènements au sein de la période d'observation individuelle est fixé, et le suivi n'est pas censuré à la date d'un évènement (Petersen, Douglas et al. 2016).

Farrington a montré que ce plan expérimental fournit une estimation de l'incidence relative comparable à celle obtenue par une étude de cohorte, avec des intervalles de confiance à 95% plus étroits (du fait que le patient est son propre témoin) (Farrington, Nash et al. 1996). Une méthode de calcul du nombre de sujets nécessaires est disponible pour planifier une étude *self-controlled case series* (Musonda, Farrington et al. 2006).

Conditions d'application

Les études de type *self-controlled case series* nécessitent le respect de conditions d'application pour fournir des résultats non biaisés. Il s'agit des conditions suivantes :

Exposition intermittente et dont les effets sont transitoires (Whitaker, Hocine et al. 2009). Comme pour les études en *case-crossover*, seules les paires discordantes contribuent à l'estimation du risque.

Evènement unique, à condition que l'incidence cumulative des évènements dans la population sur la période d'observation soit faible (Farrington, Nash et al. 1996), **ou récurrents** (comme les convulsions fébriles) (Whitaker, Hocine et al. 2009, Farrington, Nash et al. 1996), dans ce cas l'hypothèse d'**indépendance entre les récurrences** doit être vérifiée. Une adaptation du modèle de *self-controlled case series* a été développé pour étudier des évènements récurrents quand cette

hypothèse n'est pas vérifiée (voir section Self-controlled case series pour évènements récurrents page 50). Cependant, lorsque l'évènement est trop rare, l'estimation de l'incidence relative est biaisée (Zeng, Newcomer et al. 2013, Musonda, Hocine et al. 2008b).

Exposition indépendante de l'évènement : puisque la période d'observation inclut une période post-évènement, l'évènement ne doit pas influencer la probabilité d'exposition ultérieure, comme cela peut arriver par exemple en cas de contre-indication au traitement après survenue d'un évènement indésirable (Whitaker, Hocine et al. 2009). Si cette condition n'est pas remplie, par exemple lorsque la survenue de l'évènement réduit la probabilité d'exposition ultérieure, alors l'incidence relative est surestimée (Hua, Sun et al. 2013, Weldeselassie, Whitaker et al. 2011). Une évolution de la méthode permet de prendre en compte des expositions dépendantes de l'évènement (voir section Self-controlled case series et exposition dépendante de l'évènement page 45).

Période d'observation indépendante de l'évènement : puisque la période d'observation inclut une période post-évènement, la survenue de l'évènement ne doit pas censurer la période d'observation, comme c'est le cas par exemple pour l'étude des décès (Whitaker, Hocine et al. 2009). Une évolution de la méthode a été développée pour prendre en compte des évènements censurés (voir section Self-controlled case series et période d'observation dépendante de l'évènement page 47).

Intérêt et limites des self-controlled case-series

Comme les *case-crossover, l*es *self-controlled case-series* ont leur intérêt quand la proportion de nouveaux exposés dans la population est importante, contrairement aux cohortes ou cas-témoins où cette situation n'est pas facile à modéliser (Farrington, Nash et al. 1996). Les effets multiplicatifs des facteurs de confusion intra-patients invariables sur la période d'observation sont pris en compte par construction (car le patient est son propre témoin), et il est possible d'ajuster également sur les facteurs variables dans le temps dès lors qu'ils sont recueillis. En particulier, Hocine *et al.* suggère de vérifier que l'âge n'est pas un facteur de confusion : une simple méthode graphique permet de s'en assurer, en représentant le nombre d'évènements en fonction de l'âge, et le nombre d'exposés en fonction de l'âge. L'ajustement sur l'âge est réalisé à l'aide d'un modèle spécifique qui ne fait pas d'hypothèses sur le nombre de classes d'âge ou la longueur des classes d'âge : il est montré que cette méthode fournit un meilleur ajustement (plus proche du résultat obtenu par l'étude cas-témoin apparié sur l'âge) (Hocine, Farrington et al. 2007).

Cette méthode produit une estimation de l'incidence relative et non absolue. Néanmoins, des auteurs ont proposé une méthode de calcul de l'incidence absolue (Wilson and Hawken 2013).

L'incidence relative peut être surestimée lorsque le recueil de l'évènement n'est pas réalisé en insu du statut d'exposition, à cause d'une meilleure identification de l'évènement chez les exposés que chez les non exposés (biais de mesure). Cette situation ne s'applique pas dans les études menées sur bases de données constituées à d'autres fins que la recherche.

Malgré leurs intérêts les méthodes *self-controlled case series* sont soumises à des biais possibles. **Biais de causalité inverse**. Comme les plans expérimentaux en case-crossover, les self-controlled case-series sont enclins au risque de causalité inverse, en particulier lorsque la période à risque est définie dès le premier jour de l'exposition. Dans une expérimentation OMOP, des chercheurs de la FDA se sont intéressés à explorer les associations inattendues, par exemple le risque inattendu de saignements digestifs hauts après exposition aux benzodiazépines avec un *self-controlled case series* (Gruber, Chakravarty et al. 2016). Ils ont montré qu'en ré-analysant l'association après exclusion du premier jour de prescription de la période à risque conduisait à des estimations réduites et proche de l'absence d'association, révélant un possible biais de causalité inverse (la prescription de benzodiazépines étant la conséquence d'un évènement responsable du saignement).

Biais d'immortalité. Un cas particulier du biais de causalité inverse, le biais d'immortalité a été décrit par Suissa pour les études de cohorte (Suissa 2007, Suissa 2008b), quand le décès empêche l'opportunité ultérieure d'être exposé, et si la première exposition a lieu au milieu de la période d'observation (comme c'est le cas dans les *self-controlled case-series* ou les *sequence symmetry analysis*). Si le décès survient précocement dans le suivi, sans que le patient ait eu l'opportunité d'être exposé, on observe dans les études de type cohorte une apparente surincidence d'évènements chez les patients non exposés par rapport aux patients exposés (et donc une sous-estimation du risque). Une façon simple de prendre en compte cette limite est de redéfinir l'entrée dans la cohorte à la date de première exposition (Farrington 1995) (autrement dit, exclure la période de temps avant l'exposition, et donc les cas non exposés). Dans les *self-controlled case series,* le début de la période d'observation doit être défini à la date de première exposition. Ainsi il n'y a pas de période non exposée qui puisse être définie avant l'exposition (Kuhnert, Hecker et al. 2011) (voir section Self-controlled case series et période d'observation dépendante de l'évènement page 47).

Exemple d'application

Pour illustrer la méthode, nous présentons l'étude de l'association entre la vaccination ROR et le risque de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) (Whitaker, Hocine et al. 2009, Miller,

Waight et al. 2001). L'étude porte sur des enfants âgés 12 à 23 mois, hospitalisés pour PTI entre Octobre 1991 et Septembre 1994 (période d'observation), qu'ils aient ou non été vaccinés. Trois périodes à risque consécutives sont définies entre 0 et 14 jours, entre 15 et 28 jours, et entre 29 et 42 jours après vaccination. La période contrôle comprend le reste de la période d'observation non inclus dans une période à risque. Une incidence relative est calculée par un modèle de Poisson conditionnel, avec ajustement sur l'âge. Au total 35 enfants ont été inclus dans l'analyse (44 évènements). Une sur-incidence significative d'hospitalisations pour PTI est mise en évidence sur les périodes à risque 15-28 jours après vaccination (incidences relatives et intervalle de confiance à 95% sur chaque période respectivement de 1.31 [0.30-5.73], 5.95 [2.52-14.07] et 2.60 [0.75-9.07]).

D'autres exemples d'études utilisant la méthode *self-controlled case series* sont rapportés dans la littérature (Murphy, Gargiullo et al. 2001, Smeeth, Donnan et al. 2006, Kramarz, DeStefano et al. 2000, Grosso, Douglas et al. 2008, Andrews, Miller et al. 2001, Grosso, Douglas et al. 2009a, Weldeselassie, Whitaker et al. 2011, Grosso, Douglas et al. 2009b).

Développements méthodologiques pour la méthode self-controlled case-series

Des développements méthodologiques ont été proposés pour assouplir les conditions d'application et étendre le champ d'application de la méthode, en particulier pour les situations où l'exposition ou la période d'observation sont dépendantes de l'évènement, pour l'étude d'expositions multiples, ou encore pour l'étude d'évènements récurrents quand les récurrences ne sont pas indépendantes.

Self-controlled case series et exposition dépendante de l'évènement

Une condition de validité à remplir concerne l'indépendance entre l'exposition et l'évènement : la survenue de l'événement ne doit pas modifier la probabilité d'exposition ultérieure. Cette hypothèse peut être testée en incluant une période à risque avant l'exposition (période « pré-risque ») et en étudiant l'incidence relative de l'évènement sur cette période pré-risque par rapport à la période contrôle (Farrington and Whitaker 2006). Si l'incidence relative pré-risque est significativement inférieure à 1, cela témoigne d'un « *healthy user effect* » (Remschmidt, Wichmann et al. 2015, Shrank, Patrick et al. 2011) et on peut supposer qu'il existe une dépendance entre l'exposition et l'évènement : c'est le cas par exemple chez des enfants avec PTI qui ne reçoivent pas le vaccin ROR tant qu'ils ne sont pas guéris (exposition retardée après évènement). Dans ce cas, on observe moins de cas de PTI avant la vaccination sur la période pré-risque par rapport au reste de la période contrôle. Si on ne tient pas compte de cette période à moindre risque, la vraisemblance du modèle *case-series* n'est plus valide et l'incidence relative est biaisée. En effet, dans la situation

extrême où l'évènement contre-indique l'exposition de façon absolue, les évènements qui seraient survenus dans la période pré-risque si l'exposition n'était pas contre-indiquée, sont alors considérés dans des périodes contrôles, et ne contribuent pas à l'estimation du risque (puisque l'exposition est contre-indiquée, le sujet reste non exposé). Il en résulte que le taux d'évènement post-exposition est surestimé, et donc l'incidence relative post-exposition est surestimée, tandis que le taux d'évènement en période contrôle est sous-estimé (Hua, Sun et al. 2013). Inversement, l'incidence d'évènement peut être augmentée dans la période pré-risque par rapport à la période contrôle, dans la situation où l'initiation de l'exposition serait la conséquence directe de la survenue d'un évènement. Dans ce cas, le fait de ne pas individualiser cette période pré-risque induit une surestimation du taux d'évènements dans la période contrôle et donc un biais dans l'estimation du risque.

De manière générale, il existe différentes situations où cette condition d'indépendance n'est pas respectée (Farrington, Whitaker et al. 2009) :

- censure ou observation partielle de l'exposition post-évènement : le patient est toujours observé sur la période post-évènement, la probabilité d'exposition n'est pas affectée par l'évènement, mais plutôt le recueil de son information. C'est le cas par exemple lorsque l'exposition est recueillie par interrogatoire auprès des patients au moment de l'évènement (lors de l'hospitalisation pour invagination intestinale aigüe par exemple), mais qu'aucun suivi n'est planifié après l'évènement. Dans cette situation l'exposition est censurée après l'évènement. Cette situation n'est pas rencontrée quand l'étude est menée sur bases de données médico-administratives
- arrêt de l'exposition post-évènement : le patient est toujours observé sur la période post-évènement, mais pas les expositions qui ne sont plus observées. C'est le cas en pharmacoépidémiologie lorsque l'évènement d'intérêt est une contre-indication de la molécule étudiée : par exemple invagination intestinale aigüe et vaccin rotavirus (Murphy, Gargiullo et al. 2001)
- censure de la période d'observation post-évènement : la fin de la période d'observation dépend de la survenue de l'évènement. C'est le cas par exemple quand l'évènement d'intérêt augmente le taux de mortalité à court terme (infarctus du myocarde) ou bien, dans un cas extrême, correspond au décès.

Il existe deux adaptations de la méthode pour corriger la violation de l'hypothèse d'indépendance entre l'exposition et l'évènement :

- une approche *post-exposure case-only* qui restreint l'analyse aux patients exposés avant l'évènement. La période d'observation est définie par un âge à l'exposition. Seuls les patients exposés avant l'évènement sont inclus, les patients non exposés ainsi que les patients avec évènement avant l'exposition ne sont pas inclus (Whitaker, Hocine et al. 2009). Cette méthode corrige le biais surtout pour la première exposition et est donc moins adaptée à l'étude d'expositions multiples. De plus, la puissance peut être impactée par l'exclusion de cas exposés après l'évènement, tandis que l'exclusion de cas jamais exposés réduit la possibilité de contribuer au contrôle de facteurs de confusion variables dans le temps
- une approche de « pseudo-vraisemblance » qui n'utilise que l'information sur l'exposition avant l'évènement, en considérant qu'il ne pourrait pas y avoir d'opportunité d'exposition postérieure à l'évènement. La fin de la période d'observation est définie par un âge donné, et non par une date dépendante de l'évènement. Seules les expositions avant évènement sont utilisées dans la modélisation du risque. En cas d'expositions post-évènement, il s'agit de raisonner de façon contrefactuelle, où les périodes à risque correspondantes sont redéfinies comme faisant partie de la période contrôle et le nombre d'évènements observés pendant ces périodes est ajusté au nombre d'évènements qui aurait été observé si le patient n'avait pas été exposé (risque de base) (Farrington, Whitaker et al. 2009). Contrairement à la méthode précédente, les cas exposés après l'évènement ne sont pas exclus, et l'inclusion des cas non exposés permettent un meilleur contrôle des facteurs de confusion variables dans le temps.

Hua et al. a étudié la performance de ces nouvelles méthodes pour l'étude du risque de syndrome de Guillain-Barré après vaccination antigrippale saisonnière ou H1N1, quand la vaccination peut être contre-indiquée à des degrés variables en cas d'évènement. Les deux méthodes sont comparables en cas d'exposition unique, pour corriger la surestimation d'incidence relative en cas de violation d'hypothèse d'indépendance entre exposition et évènement, mais la méthode de pseudo-vraisemblance est plus performance pour l'étude d'expositions multiples (Hua, Sun et al. 2013).

Self-controlled case series et période d'observation dépendante de l'évènement

Dans les *self-controlled case series,* les individus doivent rester « observables » (c'est-à-dire qu'il doit être possible de déterminer leur statut d'exposition) après la survenue d'un évènement et jusqu'à la fin de la période d'observation théorique, et les censures doivent être indépendantes de l'évènement étudié. Lorsque l'évènement d'intérêt augmente la probabilité de décès à court-terme, l'exposition est censurée après l'évènement et l'hypothèse d'indépendance n'est plus valide. Cette situation est observée par exemple dans l'étude du risque d'infarctus du myocarde (Smeeth, Thomas

et al. 2004) ou du décès. Dans certaines situations, l'étude de décès est possible avec la méthode *case-series* à condition d'être en mesure de déterminer le statut d'exposition après évènement à n'importe quel moment jusqu'à la fin de la période d'observation théorique, ce qui est possible notamment dans l'étude du risque vaccinal, lorsque le schéma vaccinal est standardisé par âge (Farrington and Whitaker 2006). Mais la plupart du temps, le suivi, et donc la mesure de l'exposition jusqu'à la fin de suivi théorique, sont censurés par l'évènement de façon non indépendante. Des simulations montrent que les censures dépendantes de l'évènement introduisent un biais dans l'estimation du risque lié à une exposition, d'autant plus important que la censure apparaît peu de temps après l'évènement et que la période à risque est longue (comparativement à la période d'observation). Dans l'étude de Smeeth *et al.*, l'information sur les décès n'était pas disponible, mais l'hypothèse était faite que l'infarctus du myocarde augmente la probabilité de décès à court terme, et donc que la fin de période d'observation était censurée de façon non-indépendante de l'évènement. Une façon de vérifier cette hypothèse est de réaliser un histogramme du délai entre la date de survenue de l'évènement et la date de fin de suivi. Si les intervalles de courte durée sont plus représentés (distribution asymétrique), il est raisonnable de faire l'hypothèse que ces patients sont décédés précocement après l'évènement. Farrington *et al.* a proposé une méthode d'imputation du statut d'exposition de ces individus s'ils n'étaient pas décédés, c'est-à-dire à partir d'une modélisation du taux d'exposition chez les patients non décédés, et a montré que la méthode *self-controlled case series* classique, par rapport à la méthode avec imputation, était robuste et n'induisait qu'un biais minime (Farrington and Whitaker 2006).

La plupart du temps, la modélisation de l'exposition chez les patients sans évènements ne repose pas sur des éléments empiriques et il n'est pas toujours possible de réaliser des imputations fiables de la mesure d'exposition post-évènement. Une autre approche peut être utilisée qui ne requiert pas d'hypothèses sur l'exposition sans évènement, et qui a été développée pour l'étude d'évènements rares et non récurrents (Farrington, Whitaker et al. 2009) : dans cette approche, Farrington *et al.* propose de considérer chaque exposition comme s'il ne pouvait pas exister d'expositions suivantes (hypothèse contrefactuelle) et de modéliser le risque d'évènement à l'aide d'une méthode de pseudo-vraisemblance en introduisant un terme de correction dans la formule d'estimation de la vraisemblance. Il montre que la méthode corrige le biais au prix d'une perte d'information. La méthode fonctionne également lorsque l'évènement d'intérêt est le décès.

Farrington *et al.* a ultérieurement développé une méthode modifiée de *self-controlled case series* pour pallier au problème de censure dépendante de l'évènement, applicable aux évènements rares et non récurrents, et qui fait intervenir une pondération par l'intervalle entre le temps d'évènement et le temps de censure (Farrington, Anaya-Izquierdo et al. 2011). Il présente une

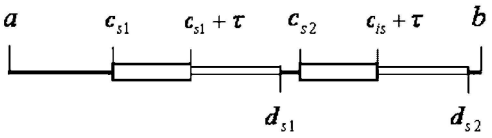
application de la méthode sur le risque d'accident vasculaire cérébral lié à la prescription d'antipsychotiques, dans la base de données GPRD. Les résultats indiquent une surestimation du risque avec la méthode standard, et la correction du biais après ajustement sur la censure dépendante de l'évènement. Par simulations, il montre que lorsque la période à risque est courte et que l'intervalle entre l'évènement et le décès est long, le fait d'ignorer la censure dépendante de l'évènement n'induit qu'un biais faible. Une condition supplémentaire doit être vérifiée pour utiliser cette méthode : la probabilité de censure ne doit pas dépendre de l'exposition avant évènement, et donc l'exposition ne doit pas avoir d'effet direct sur la probabilité de décès. Dans l'exemple proposé, les auteurs considèrent que la censure n'est pas dépendante de l'utilisation d'antipsychotiques. En pharmacoépidémiologie, cette situation où l'exposition aurait un effet direct sur la censure est généralement limitée car un médicament n'aurait pas d'autorisation de mise sur le marché ou ne resterait pas commercialisé s'il était associé à un taux de mortalité élevé. Lorsqu'elle est néanmoins suspectée, il est recommandé d'utiliser la méthode de *sef-controlled case series* modifiée mentionnée ci-dessus (Farrington, Whitaker et al. 2009).

Dans une lettre à l'éditeur, Farrington *et al.* précise que lorsque le risque de décès est indépendant de l'évènement d'intérêt, l'estimation du risque d'évènement par la méthode *self-controlled case series* n'est pas biaisée, même si le taux de mortalité est élevé dans l'échantillon de patients. Mais un taux de mortalité élevé aura un impact sur la durée de la période d'observation et donc réduira le nombre de cas plus âgés, ce qui peut éventuellement avoir pour conséquence une réduction de puissance (Farrington and Whitaker 2012).

La méthode standard de *self-controlled case series* ne permet pas l'étude du risque de décès, car lorsque le décès survient avant l'exposition, le calcul de la vraisemblance du modèle n'est pas possible. Lorsque l'exposition est unique (une seule dose vaccinale par exemple), une adaptation simple de la méthode est de n'inclure que des cas exposés, et de définir le début de la période d'observation à l'âge à l'exposition. Ainsi, le risque d'évènement est connu et la vraisemblance peut être calculée. En cas de doses vaccinales multiples, le fait de débuter la période d'observation à l'âge à la première exposition ne permet plus de calculer la vraisemblance en cas de décès en cours d'observation, car les expositions après l'évènement ne sont pas observées. Censurer la période d'observation à la date de décès et considérer la période post-évènement jusqu'à la fin de la période d'observation comme non exposée induit un biais (voir (Farrington, Whitaker et al. 2009)). Une adaptation de la méthode *self-controlled case series* a été développée dans cette situation particulière d'étude d'une exposition répétée associée au risque de décès (Kuhnert, Hecker et al. 2011). En principe, les multiples doses de vaccin sont séparées par des intervalles de durée recommandée, tels que mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit par exemple. Le

schéma ci-dessous (Figure 6) résume le principe de découpage de la période d'observation bornée par les âges [a ; b]. La période de temps après la première dose de vaccin est divisée en une période à risque (période exposée) qui débute à l'âge c_{s1} (le jour de l'administration du vaccin ou après un délai de latence) et de durée déterminée, suivie d'une période contrôle (période non exposée), qui se termine à l'âge d_{s1}. La deuxième dose de vaccin n'est pas administrée avant un certain âge c_{s2} suivi d'une période à risque et d'une période contrôle.

Figure 6 : principe des self-controlled case series pour l'étude d'expositions multiples et des décès



Tiré de (Kuhnert, Hecker et al. 2011)

Dès lors qu'un patient reçoit une dose de vaccin à l'âge c_{s1}, alors son statut d'exposition est connu sur la première période post-exposition (exposé sur la période (c_{s1}, $c_{s1}+\tau$] et non exposé sur la période ($c_{s1}+\tau$, d_{s1}]), même s'il décède sur cette période post-exposition. De même, s'il reçoit une deuxième dose de vaccin à l'âge c_{s2}, alors son statut d'exposition est connu sur la deuxième période post-exposition (exposé sur la période (c_{s2}, $c_{s2}+\tau$] et non exposé sur la période ($c_{s2}+\tau$, d_{s2}]), même s'il décède sur cette période post-exposition. De manière générale, le décès peut survenir soit sur une période à risque, soit sur une période contrôle, soit en dehors de ces périodes. Dans les deux premières situations, quel que soit le moment du décès, il est toujours possible de reconstituer le statut d'exposition de l'individu sur l'intervalle post-vaccination concerné. Kuhnert *et al.* propose donc d'exploiter cette particularité, en ne sélectionnant que les cas survenus sur des périodes post-exposition (composées des périodes exposées puis non exposées), et non pas sur l'ensemble de la période d'observation [a ; b]. Cette méthode est dénommée *self-controlled case series* avec période d'observation tronquée. Les cas survenus sur la période d'observation [a ; b], mais en dehors des périodes post-exposition, ne sont pas inclus dans l'analyse, ce qui réduit potentiellement le nombre de paires discordantes. Comme la méthode classique, la méthode modifiée avec période d'observation tronquée permet d'estimer le risque associé à chaque dose vaccinale, mais également le risque global. La seule exigence de cette méthode est de définir un intervalle minimal entre deux doses successives.

Self-controlled case series pour évènements récurrents

La méthode *self-controlled case series* est adaptée à l'étude d'évènements récurrents. Dans cette situation, la condition à vérifier est l'indépendance des récurrences, c'est-à-dire que

l'occurrence d'un évènement ne doit pas affecter la probabilité d'occurrences ultérieures. Si la dépendance entre récurrence est ignorée, l'estimation du risque est biaisée. Par exemple, un patient qui a fait un infarctus du myocarde est susceptible de faire des récidives d'évènements. Whitaker *et al.* en 2006 a proposé dans cette situation une stratégie d'analyse se limitant à l'étude de la première occurrence (Whitaker, Farrington et al. 2006). Dans ce cas, on considère que les récurrences sont regroupées en clusters, et que les clusters sont indépendants. Les récurrences au sein du cluster sont donc ignorées et seule la première est étudiée. Toutefois, il peut être intéressant d'exploiter les données de toutes les récurrences, et dans le cas où l'évènement est rare, ne pas se limiter à la première occurrence peut permettre d'augmenter la puissance de l'étude. Farrington et Hocine ont adapté la méthode *self-controlled case series* à l'étude d'évènements récurrents non indépendants (Farrington and Hocine 2010). La vraisemblance du modèle intègre une fonction de dépendance entre les récurrences (fonction de dépendance diagonale). Il est possible de tester si l'indépendance entre récurrences est significative : le principe du test de dépendance diagonale consiste à étudier le nombre de fois où les évènements sont proches dans le temps, par rapport au nombre de fois où ils ne sont pas proches dans le temps (si 2 évènements sont proches dans le temps, ou surviennent dans le même « temps », on considère qu'ils ne sont pas indépendants). En l'absence de dépendance, un modèle standard de *self-controlled case series* peut être utilisé, dans le cas contraire, il convient d'adapter le modèle avec un terme de dépendance diagonale.

Dans l'exemple des récurrences de l'infarctus, et de manière générale en cas d'évènements récurrents non indépendants, les comorbidités, la fragilité du patient, ou d'autres caractéristiques cliniques ne sont plus des facteurs invariables dans le temps, mais évoluent au fur et à mesure des récurrences. Par conséquent, le biais lié aux facteurs de confusion invariables dans le temps, que la méthode *self-controlled case series* était sensée limiter, est réintroduit.

Self-controlled case series pour l'étude d'évènements à début insidieux

La méthode *self-controlled case series* est adaptée à l'étude d'évènements à début brutal survenant dans un court intervalle de temps après une exposition brève, quand les périodes à risques sont courtes par rapport à la période d'observation. L'étude d'évènements à début insidieux est possible en allongeant la durée des périodes à risque, voir en considérant des durées indéfinies. A titre d'exemple, une étude s'est intéressée à l'association entre vaccination ROR et autisme (Taylor, Miller et al. 1999). Le risque d'autisme était étudié 6 mois, 1 an ou 2 ans après vaccination, mais il n'était pas mis en évidence d'association statistiquement significative. Une ré-analyse du risque d'autisme après vaccination sans définir de durée de période à risque (période de durée indéfinie) n'a non plus mis en évidence d'association. Dans cette situation d'allongement de la durée des

périodes ou de périodes de durées indéfinies, il est recommandé d'inclure des cas non exposés afin de contrôler la confusion liée à l'âge ou autres facteurs variables dans le temps (Whitaker, Hocine et al. 2009, Farrington and Whitaker 2006). Cependant, des auteurs ont également montré que l'incidence relative est biaisée lorsque le ratio de la durée de la période à risque sur la durée totale de la période d'observation est proche de 0 (période à risque très courte relativement à la durée totale de la période d'observation) ou de 1 (période à risque infinie) (Zeng, Newcomer et al. 2013).

Self-controlled case series et analyse pour l'étude d'expositions cumulatives à long terme

Les effets d'un médicament peuvent être immédiats, ou bien retardés. Parmi les effets retardés, certains surviennent après un délai de latence, d'autres ont un risque qui augmente progressivement avec une exposition répétée ou prolongée. Les effets carcinogéniques, les mécanismes de tolérance médicamenteuse ou de dépendance, ou bien les insuffisances d'organes progressives, en sont des exemples. Il existe des méthodes pour étudier ces types d'effets, certaines nécessitant des hypothèses sur un risque constant dans le temps (Abrahamowicz, Bartlett et al. 2006, Hauptmann, Wellmann et al. 2000, Berhane, Hauptmann et al. 2008), d'autres non (Cornelius, Sauzet et al. 2012). Schuemie *et al.* a proposé une adaptation du modèle de *case-series*, appelée *exposure-adjusted self-controlled case series,* pour étudier l'effet cumulatif d'expositions prolongées (Schuemie, Trifiro et al. 2016). Le modèle classique de *self-controlled case series* intègre un paramètre multiplicatif qui mesure l'exposition cumulative dans le temps (nombre de jours cumulés d'exposition) et permet de comparer le taux d'évènement selon différents niveaux d'exposition cumulée, que l'individu soit encore exposé ou non. Etant donné que les individus sont suivis sur une période prolongée, il est utile d'ajuster sur les facteurs qui varient sur la période d'observation, tels que l'âge. En outre, sur une période de suivi prolongée, les individus sont susceptibles de présenter plusieurs récurrences d'un évènement, et dans ce cas, il convient de s'assurer de l'indépendance des récurrences ou d'adapter le modèle le cas échéant (voir Self-controlled case series pour évènements récurrents page 50).

Case series cumulative sum charts (CUSUM)

Une adaptation de la méthode *self-controlled case series* a été développée pour la surveillance post commercialisation de la sécurité vaccinale, en utilisant la méthode de CUSUM et des analyses séquentielles menées sur des intervalles de temps pré-définis (Hocine, Musonda et al. 2009, Musonda, Hocine et al. 2008a, Hocine, Musonda et al. 2007). La méthode CUSUM une méthode d'analyse séquentielle, appropriée pour la surveillance de médicaments lorsqu'il est

présumé bien toléré afin de confirmer l'absence de risque. A chaque temps d'analyse, les données cumulées de surveillance sont utilisées pour comparer l'incidence observée à un seuil acceptable prédéterminé.

Self-controlled case series et analyse conjointe de deux évènements potentiellement récurrents

Pour étudier le risque de deux évènements, comme par exemple le risque de colonisation à pneumocoque résistant à la Pénicilline G ou à pneumocoque sensible à la Pénicilline G, chez des patients traités par antibiotique, une première stratégie d'analyse consiste à étudier séparément le risque de l'un ou de l'autre type d'évènement selon la méthode *self-controlled case series* classique, fournissant ainsi deux estimations d'incidence relative. Le rapport de ces deux incidences relatives permet d'étudier le risque relatif d'occurrence des deux évènements l'un par rapport à un autre et après exposition par rapport à l'absence de traitement (Hocine, Guillemot et al. 2005). Néanmoins, l'estimation de la variance de ce rapport n'est possible qu'en faisant l'hypothèse que les deux évènements étudiés sont indépendants. Hocine *et al.* propose une méthode pour tester statistiquement cette indépendance en utilisant un modèle de Poisson multinomial. Le modèle requiert que seuls les individus avec au moins un évènement de chaque type soient inclus dans l'analyse.

Synthèse des développements méthodologiques des *case-crossover* et *self-controlled case series*

Condition d'application	Exemple de situation	Adaptation de la méthode
Case-crossover		
Exposition intermittente ou aigüe, dont les effets ont à court-terme	- Période de latence avant survenue de l'évènement : allongement de la période d'effet, par exemple dans le domaine carcinologique	Allongement de la durée des périodes à risque et contrôle (Wang, Schneeweiss et al. 2004)
Evènement à début brutal, dont la date de début est définie avec précision	- Troubles cognitifs chez les personnes âgées - cancer	
Opportunité d'exposition identique entre les périodes à risque et les périodes contrôle	Dans les études sur la sécurité routière ou sur la consommation d'alcool, les comportements automobiles ou alcoolisés peuvent varier selon les jours de la semaine. Si la période à risque est choisie en semaine, et la période contrôle le week-end (ou vice-versa), l'opportunité d'exposition n'est pas la même sur chaque période, et donc l'estimation du risque est biaisée.	Choisir les périodes contrôle le même jour de la semaine que la période à risque (Maclure and Mittleman 2000, Mittleman and Mostofsky 2014)
Absence de tendance temporelle d'exposition	- Modifications des pratiques médicales, - Arrivée sur le marché d'un nouveau traitement, - Elargissement des indications	- case-time-control (Suissa 1995, Wang, Gagne et al. 2013, Suissa 1998, Wang, Schneeweiss et al. 2014) - case-case time control (Wang, Linkletter et al. 2011) - case-crossover bidirectionnel (Navidi 1998)
	Etudes menées dans des populations de sujets très âgés, souvent polypathologiques et potentiellement exposés simultanément à un grand nombre de médicaments	Etude simultanée d'un grand nombre de facteurs de risque avec sélection des facteurs de risques par une approche LASSO (Avalos, Grandvalet et al. 2012)
	Etude d'un effet-dose : - Etude du risque d'accident de la route lié à la consommation alcoolique	Mesurer la consommation alcoolique selon plusieurs niveaux d'exposition (en fréquence ou en intensité) : calcul de personnes-temps exposées sur les périodes contrôles, basé sur l'estimation du nombre d'intervalles de temps pendant lesquels le

Condition d'application	Exemple de situation	Adaptation de la méthode
	- Etude du risque d'asthme de l'enfant lié à la pollution atmosphérique	patient est susceptible d'être exposé compte-tenu de sa consommation habituelle déclarée (Bond, Ye et al. 2014)
Self-controlled case series		
Exposition intermittente ou aigüe, dont les effets ont à court-terme	- Etude d'effets retardés (mécanismes de tolérance médicamenteuse ou de dépendance) - Etude du risque d'évènement après un délai de latence (effets carcinogéniques) - Etude d'effets progressifs avec une exposition répétée ou prolongée (insuffisances d'organes progressives)	Exposure-adjusted self-controlled case series : le modèle intègre un paramètre multiplicatif qui mesure l'exposition cumulative dans le temps (Schuemie, Trifiro et al. 2016)
Evènement à début brutal, dont la date de début est définie avec précision	Etude du risque d'autisme après vaccination par ROR	Allongement de la durée des périodes à risque, voire durées indéfinies ; inclure des cas non exposés pour contrôler le biais lié aux facteurs de confusion variables dans le temps (Whitaker, Hocine et al. 2009, Farrington and Whitaker 2006)
Indépendance des récurrences (en cas d'évènement récurrent)	Etudes du risque d'infarctus du myocarde, ou de crises épileptiques	- Se limiter à l'analyse de la première occurrence (considérer les récurrences comme un cluster) (Whitaker, Farrington et al. 2006) - Analyser toutes les récurrences en intégrant dans le modèle un paramètre de dépendance entre les récurrences (Farrington and Hocine 2010)
Exposition indépendante d'évènements antérieurs	- Retard à l'exposition : enfants avec purpura thrombopénique idiopathique qui ne reçoivent pas le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole) tant qu'ils ne sont pas guéris - Contre-indication à l'exposition : invagination intestinale aigüe et vaccin rotavirus, syndrome de Guillain-Barré et vaccination anti-grippale saisonnière ou H1N1. - Initiation de l'exposition en conséquence directe de la survenue d'un évènement	- Restriction de l'analyse aux patients exposés avant l'évènement (exclusion des non exposés et patients avec un évènement avant l'exposition). Définir le début de la période d'observation à l'âge à l'exposition (Whitaker, Hocine et al. 2009) - Méthode de pseudovraisemblance (sans restriction de population) (Farrington, Whitaker et al. 2009)
Période d'observation indépendante de l'évènement	- Etudes du risque d'infarctus du myocarde, ou d'accident vasculaire cérébral : l'évènement augmente la probabilité de	- Imputation du statut d'exposition à partir d'une modélisation du taux d'exposition chez les sujets sans évènement (Farrington and Whitaker 2006)

Condition d'application	Exemple de situation	Adaptation de la méthode
	décès à court terme (donc avant la fin de la période d'observation), et l'exposition est censurée après le décès - Etudes du risque de décès	- Méthode de pseudovraisemblance (terme de correction dans l'estimation de la vraisemblance) (Farrington, Whitaker et al. 2009) - SCCS modifié avec pondération par l'intervalle entre le temps d'évènement et le temps de censure (Farrington, Anaya-Izquierdo et al. 2011) - SCCS avec période d'observation tronquée pour la situation particulière d'étude d'une exposition répétée et du risque de décès (Kuhnert, Hecker et al. 2011)
	Surveillance post commercialisation de la sécurité vaccinale par analyses séquentielles	méthode de CUSUM et analyses séquentielles sur des intervalles de temps pré-définis (Hocine, Musonda et al. 2009, Musonda, Hocine et al. 2008a, Hocine, Musonda et al. 2007).
	Etude du risque de plusieurs évènements simultanés (par exemple colonisation à pneumocoque résistant à la Pénicilline G ou à pneumocoque sensible à la Pénicilline G, chez des patients traités par antibiotique)	Etudier du risque relatif d'un évènement par rapport à l'autre après exposition par rapport à l'absence de traitement selon la méthode *self-controlled case series* classique (rapport des deux estimations d'incidence relative) (Hocine, Guillemot et al. 2005) : hypothèse que les deux évènements sont indépendants

Autres plans expérimentaux

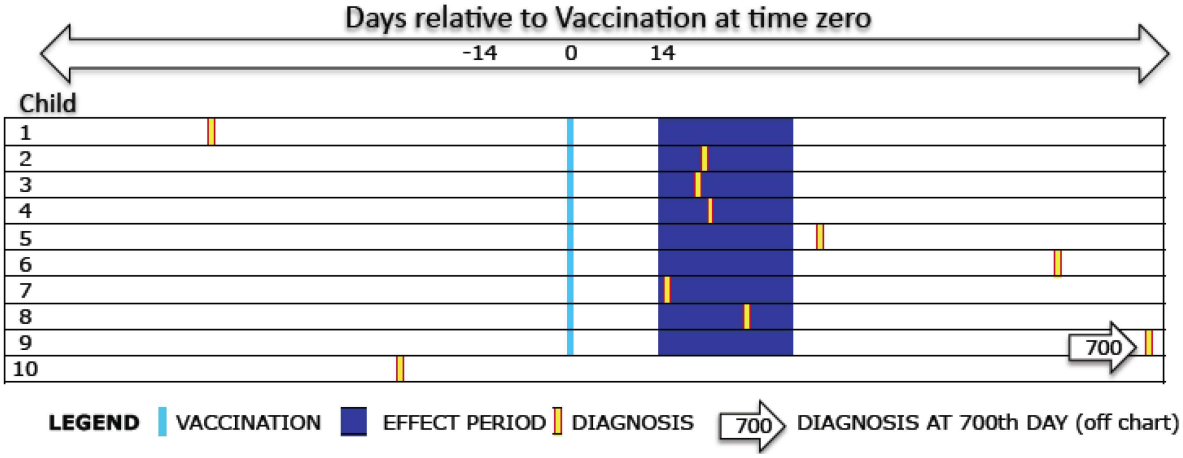
Risk interval

Les plans expérimentaux de type *« risk interval »* ont été développés pour étudier les risques liés à la vaccination, en particulier pour les schémas vaccinaux obligatoires ou universellement recommandés (vaccins infantiles), qui sont des situations où les non-exposés sont rares ou inexistants (Chen, Davis et al. 2005, Glanz, McClure et al. 2006). Comme les méthodes *self-controlled* présentées précédemment, les comparaisons sont réalisées au sein du même individu, mais la différence est que seuls des patients exposés (vaccinés) sont inclus. La période qui suit immédiatement la vaccination est considérée comme la période à risque, et selon que l'évènement survient dans la période à risque ou dans une période contrôle (avant ou après la période à risque), on définit le sujet comme étant un cas exposé ou comme un cas non exposé. Le taux d'incidence, pendant la période à risque, est comparé au taux d'incidence pendant la période contrôle. Le risque relatif d'évènement est modélisé à l'aide d'un modèle de Poisson. Cette méthode se distingue des *self-controlled case series* par le fait que seules des personnes exposées sont incluses, tandis que dans les *self-controlled case series*, seuls des cas sont inclus.

Sequence symmetry analysis

Ce plan expérimental a été introduit initialement en 1988 par Petri et al. (Petri, De Vet et al. 1988), puis utilisé par J. Hallas en 1996 pour l'étude du risque de dépression lié à l'utilisation d'anti-hypertenseurs (Hallas 1996). Il s'agit d'une méthode exploratoire basée sur l'asymétrie de fréquence d'évènement avant et après l'exposition, et permettant la génération d'hypothèses. Dans les bases de données médicoadministratives, le diagnostic peut être approximé par la prescription de médicaments spécifiques, et dans ce cas si une association existe, on observerait, avec une fréquence supérieure à celle attendue du fait du hasard, la séquence de prescription : « médicament index » puis « médicament proxy » (que l'on retrouve plus fréquemment que la séquence « médicament proxy » puis « médicament index »). En l'absence d'association entre exposition et évènement, les incidences d'évènements (ou les taux de prescription de médicament proxy) avant et après exposition devraient être égales (symétrie de prescription), c'est-à-dire avec la même fréquence pour les deux séquences de prescription. Elle est adaptée à l'étude de l'effet d'expositions chroniques. La Figure 7 ci-dessous montre une asymétrie de séquence de prescription, révélant un possible problème de sécurité du médicament index.

Figure 7 : Principe des études de type Sequence Symmetry Analysis



tirée de (Madigan, Fireman et al. 2011)

Wahab et al. a mené une étude de validation de la méthode *sequence symmetry analysis* pour la détection de signal (Wahab, Pratt et al. 2013) et a montré une sensibilité de 61% et spécificité de 93% pour la détection d'effets indésirables mentionnés dans les résumés des caractéristiques produit des médicaments index.

La méthode a été utilisée dans plusieurs études d'applications (Garrison, Dormuth et al. 2012, Vegter and de Jong-van den Berg 2010, van Boven, de Jong-van den Berg et al. 2013, Caughey, Roughead et al. 2011, Pouwels, Visser et al. 2013). Mais elle reste une méthode descriptive pour identifier des clusters d'évènements après exposition ; elle ne permet pas l'ajustement sur des covariables ; elle est utile pour générer un signal, mais moins pour tester une hypothèse d'association entre exposition et évènement (Maclure, Fireman et al. 2012).

Screening method

Cette méthode a été développée par Farrington (Farrington 1993) initialement dans le contexte de surveillance de la sécurité vaccinale, lorsque les données individuelles sur la population sans évènements (non cas) ne sont pas disponibles. Elle ne requière l'inclusion de que patients avec évènement. De façon similaire aux études cas-témoin, la méthode est basée sur la comparaison du taux d'exposition entre les cas et les non cas, mais l'estimation dans le groupe contrôle (non cas) correspond à une estimation de la couverture vaccinale issue de sources externes à l'étude. La validité de cette méthode dépend donc essentiellement de la précision de l'estimation dans le groupe contrôle. Le papier présente également une formule pour calculer la taille d'échantillon de cas nécessaire pour montrer une efficacité vaccinale supérieure à un certain seuil.

Recommandations d'utilisation des self-controlled designs

Le choix du plan expérimental à utiliser dépend du type d'exposition étudiée (intermittente ou chronique), du type d'évènement (début aigu ou insidieux), de la relation entre les deux (temps de latence de développement de la maladie), de l'existence d'une tendance temporelle d'exposition.

La Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a initié en 2008 un programme pilote, Mini-Sentinel, pour mettre en place un système national de surveillance des risques sanitaires (Mini Sentinel , Platt, Carnahan et al. 2012, Forrow, Campion et al. 2012). Les bases de données médico-administratives de 18 organisations partenaires américaines (universités, HMO, établissements de santé), couvrant près de 150 millions de patients, ont été intégrées pour fournir des données utiles à l'amélioration de la détection des risques. Différents groupes de travail ont été constitués dans trois grands domaines : les évaluations (description de l'exposition à des molécules ou traitements, description de la prévalence ou incidence de pathologies, études d'évènements d'intérêts chez des individus exposés, études d'impact de mesures de santé publique), les méthodes (méthodes statistiques et plans expérimentaux, algorithmes d'identification des pathologies dans les bases de données à l'aide des codes diagnostiques et validation de ces algorithmes diagnostiques), et les bases de données (modèle commun de données, contrôles qualité).

En 2010, un de ces groupes de travail de Mini-Sentinel, focalisé sur les méthodes *self-controlled* (*case-based methods workgroup*) – en particulier *case-crossover, self-controlled case series, sequence symmetry analysis* – a émis des recommandations à la FDA pour identifier les situations où ces méthodes devraient être utilisées (Madigan, Fireman et al. 2011, Maclure, Fireman et al. 2012). Ces recommandations sont les suivantes. Les *self-controlled designs* ont l'intérêt d'étudier des individus qui changent de statut d'exposition au cours du temps, tandis que les plans expérimentaux de type cohorte sont plus adaptés à l'étude d'individus exposés en permanence ou non exposés en permanence. Les premiers permettent également, par construction, d'éliminer le biais de sélection lié aux facteurs de confusion invariables dans le temps (souvent non recueillis dans les bases de données, comme l'utilisation de médicaments sans prescription, l'activité physique habituelle, la consommation d'alcool, les comportements de santé, l'habitude à consulter un médecin, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique, l'origine ethnique, l'entourage social, l'emploi, les antécédents, les vaccinations, etc...), au prix d'une plus importante propension au biais de classement de l'exposition (si la date de dispensation ou de remboursement n'est pas le reflet exact du moment de prise du traitement) (Maclure, Fireman et al. 2012). Selon ce groupe de travail, les études de type cohorte ou *self-controlled* sont complémentaires, et le choix de la méthode dépend de la durée d'exposition, de l'importance du risque de biais de classement de l'exposition, de

l'importance des facteurs de confusion invariables dans le temps et non mesurés. **Les méthodes *self-controlled* sont supérieures aux études de type cohorte pour l'étude d'expositions brèves, dont la date d'initiation est recueillie avec précision, et quand il existe des facteurs de confusion invariables dans le temps qui ne sont pas recueillis. Si un *self-controlled design* est utilisé, les *case-crossover* sont plus attractifs que les *self-controlled case series* pour les situations où la date d'exposition est mesurée de façon moins fiable** : dans ce cas en effet, il vaut mieux étudier le profil d'exposition sur des périodes rétrospectivement par rapport à l'évènement, plutôt que l'incidence d'évènements sur des périodes définies par rapport à la date d'exposition.

Un autre groupe de travail de Mini-Sentinel (*taxonomy workgroup*) s'est intéressé à catégoriser les scénarios « exposition – évènement » d'intérêt potentiel pour la FDA selon certaines caractéristiques, en regard de différents plans expérimentaux ou méthodes d'analyses, dans le but de guider les investigateurs dans le choix de la méthodologie la plus adaptée à l'investigation d'un signal (Gagne, Baker et al. 2013, Gagne, Fireman et al. 2010, Gagne, Nelson et al. 2012). Les éléments à considérer pour le choix méthodologique sont l'importance des facteurs de confusion intra et inter-patients, la possibilité de biais de classement de l'exposition ou de l'évènement si les dates de début ne sont pas recueillies avec précision, et la durée d'exposition. **Le groupe de travail recommande l'utilisation des *self-controlled* designs par rapport aux études de type cohorte, quand leurs conditions d'application sont remplies (exposition brève ou intermittente, absence de facteurs de confusion intra-patient variables dans le temps, évènement à début brutal),** car ceux-ci ont l'intérêt de prendre en compte les facteurs de confusion invariables dans le temps sans avoir besoin de les recueillir (Gagne, Fireman et al. 2012). Un outil d'aide à la conception méthodologique, *Prospective Routine Observational Monitoring Program Tool* (PROMPT), a été élaboré à partir des caractéristiques de l'étude (type d'exposition, type d'évènement, facteurs de confusion intra-patient recueillis ou non, groupe comparateur). L'outil est téléchargeable gratuitement sous forme d'un fichier Excel sur le site web de Mini-Sentinel (Mini Sentinel).

Le réseau collaboratif OMOP (*Observational Medical Outcomes Partnership*) a pour mission de mener des recherches méthodologiques dans le domaine de l'évaluation des risques en soutien à l'initiative Mini-Sentinel aux Etats-Unis (Stang, Ryan et al. 2010). Des chercheurs au sein de ce réseau ont étudié la performance de différentes méthodes pour détecter un réel risque médicamenteux, ou l'absence d'association entre un médicament et un effet secondaire quand ce risque n'existe pas (Ryan, Madigan et al. 2012). Les méthodes étudiées concernaient des plans expérimentaux (*case-crossover, self-controlled case series*) ou des méthodes d'analyse statistique (score de propension, méthodes bayésiennes), et ont été testées sur des paires « médicament-évènement » dans différentes bases de données de systèmes de couverture santé non inclus dans l'initiative Mini-

Sentinel. La performance de ces méthodes est variable, toutes rapportent des taux de faux positifs non négligeables (associations mises en évidence alors qu'elles n'existent pas en réalité). Le meilleur modèle identifié est le score de propension à haute dimension dont l'aire sous la courbe (AUC) atteint 0.77. D'autres études ont été menées pour tester la performance de différentes méthodes d'identification des signaux dans différentes bases de données. Des paires « médicament-évènement » ont été classées en contrôles positifs (c'est-à-dire que le médicament augmente le risque d'évènement) ou contrôles négatifs (c'est-à-dire que le médicament n'a pas d'effet sur le risque d'évènement). Différentes méthodes ont été étudiées pour discriminer les contrôles positifs et les contrôles négatifs : *new user cohort*, cas-témoin, *self-controlled case series*, *self-controlled cohort*, *disproportionality analysis*, *temporal pattern discovery*, et *longitudinal gamma poisson shrinker* (LGPS) (Ryan, Schuemie et al. 2013). Les méthodes *self-controlled* ont une meilleure performance que les autres méthodes (cas-témoin, *longitudinal gamma poisson shrinker* LGPS, *disproportionality analysis*) avec une AUC de 0.77 (pour le risque d'insuffisance hépatocellulaire) à 1 (pour le risque d'insuffisance rénale aigüe) (Suchard, Zorych et al. 2013, Ryan, Stang et al. 2013).

Les mêmes associations positives et négatives ont été explorées sur plusieurs bases de données européennes du réseau EU-ADR, avec différentes méthodes : cas-témoin, *new user cohort*, *disproportionality analysis*, *Information Component Temporal Pattern Discovery* (ICTPD), LGPS, *self-controlled cohort*, et *self-controlled case series*. Les méthodes *self-controlled* (ICTPD, *self-controlled cohort*, et *self-controlled case series*) ont une meilleure performance que les autres avec une AUC de 0.73 (pour le risque d'insuffisance hépatocellulaire) à 0.94 (pour le risque d'insuffisance rénale aigüe) (Schuemie, Gini et al. 2013).

Ainsi, il ressort que **les méthodes *self-controlled* sont plus performantes que les méthodes de type cohorte** pour la détection des risques. Devant la multiplication des études visant à reproduire les résultats d'associations selon différentes méthodes et sur différentes sources de données, une littérature apparait pour explorer les sources de discordances entre ces résultats (Pouwels, Mulder et al. 2016, Gruber, Chakravarty et al. 2016, Bell, Chakravarty et al. 2014). Il a été montré en particulier que l'utilisation d'un *self-controlled* lorsque ses conditions d'applications ne sont pas valides est associé à un résultat discordant avec celui retrouvé par une étude de cohorte (Pouwels, Mulder et al. 2016). Par ailleurs, les *self-controlled case series* n'ont pas toujours une puissance équivalente ou supérieure aux études de cohorte : un *self-controlled case series* où les périodes à risque sont longues ou indéfinies est généralement moins puissant qu'une étude de cohorte menée avec les mêmes cas (Farrington and Whitaker 2006). Par rapport aux études cas-témoin, les *self-controlled case series* ont une puissance plus importante dans la situation d'un

témoin par cas, mais cette relation peut s'inverser à mesure que le nombre de témoins par cas (et donc la puissance) augmente (Farrington, Nash et al. 1996).

Un autre argument peut guider le choix de la méthode : si un *case-crossover* est envisagé, il faut s'assurer de l'absence d'autocorrélation entre les périodes. Cette hypothèse n'est pas vérifiée lorsque l'exposition a un effet rémanent, comme dans l'évaluation de l'effet vaccinal (effet persistant après vaccination) (Mittleman and Mostofsky 2014). Par conséquent, la méthode de type *case-crossover* est inappropriée dans cette situation, alors que la méthode *self-controlled case-series* ne requiert pas cette hypothèse d'interchangeabilité (Farrington 1995, Farrington, Pugh et al. 1995, Farrington, Nash et al. 1996).

Problématique et objectifs

Nous avons indiqué l'intérêt des *self-controlled designs* en pharmacoépidémiologie, pour prendre en compte des facteurs de confusions invariables dans le temps, et qui sont le plus souvent non recueillis dans les bases de données médicales non destinées initialement à des objectifs de recherche. Nous avons également indiqué qu'il est préférable d'utiliser ce type de plan expérimental quand leurs conditions d'applications sont remplies.

Des revues systématiques rapportent l'utilisation des *self-controlled* dans la littérature. Nordmann *et al.* a étudié l'usage des *self-controlled* dans les études de pharmacoépidémiologie publiées jusqu'en 2010, et proposé des recommandations de reporting de ces méthodes (Nordmann, Biard et al. 2012). Consiglio *et al.* a décrit l'utilisation et la qualité avec laquelle sont rapportés les résultats d'études utilisant un plan de type *case-crossover* publiées jusqu'en 2012 (Consiglio, Burden et al. 2013) et a montré que ce plan expérimental était utilisé dans 42% des articles étudiés pour l'étude d'expositions à effets prolongés (par exemple des antipsychotiques de seconde génération). Il recommande par ailleurs de rapporter le nombre de paires discordantes (nombre de patients qui passe d'un statut non exposé en période contrôle à exposé en période à risque, ou vice-versa) (Maclure and Mittleman 2000). Weldeselassie et al. a décrit une utilisation le plus souvent appropriée des *self-controlled case series* publiées entre 1995 et 2010, mais les méthodes statistiques utilisées ou le calcul de puissance sont rapportés de façon peu fréquente (Weldeselassie, Whitaker et al. 2011). Pouwels et al. a étudié la concordance d'estimation dans les études publiées jusqu'en 2013 et qui utilisent à la fois un plan expérimental de type *self-controlled* et un plan expérimental à groupes parallèles, et les facteurs associés à une discordance d'estimation (Pouwels, Mulder et al. 2016). L'hypothèse est qu'une différence d'estimation du risque entre deux plans expérimentaux (discordance de résultats) peut s'expliquer par l'influence de facteurs de confusion (invariables dans le temps), mais également par des échantillons sélectionnés différemment (Maclure 2007), une erreur de mesure, des facteurs de confusion variables dans le temps, ou des conditions d'application des *self-controlled* non remplies. Dans l'étude de *Pouwels et al., p*armi 519 comparaisons étudiées dans 53 articles, 43% étaient discordantes. L'exposition intermittente, l'évènement rare, l'évènement à début brutal, la durée de la période à risque, le type de *self-controlled design* utilisé et la taille d'échantillon étaient identifiés comme prédicteurs indépendants de discordance d'estimation. Les auteurs n'ont pas étudié si le fait de réunir toutes les conditions d'applications d'un *self-controlled* était associé à un résultat discordant.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à décrire les opportunités manquées d'utilisation correspondant aux situations où les conditions d'applications sont remplies, et où ils pourraient être utilisés, ou bien les utilisations inappropriées (lorsque les conditions d'applications ne sont pas remplies alors qu'ils sont utilisés).

Dans ce travail, nos objectifs se sont intéressés à l'utilisation des *self-controlled designs* en pharmacoépidémiologie dans les études menées sur bases de données. Nous avons en particulier étudié :

- la fréquence d'utilisation des *self-controlled designs* et son évolution par rapport à la publication des recommandations d'utilisation
- la fréquence de situations où un *self-controlled design* aurait pu être utilisé mais ne l'a pas été (opportunité manquée, au regard des conditions d'application de ces designs)
- leur usage approprié (au regard de leurs conditions d'application)
- la qualité de l'information rapportée dans les articles utilisant un *self-controlled design*, sur une période plus récente que les précédentes revues

Opportunités d'utilisation des méthodes *self-controlled*

Les *self-controlled designs* ont montré leur intérêt pour prendre en compte les facteurs de confusion invariables dans le temps, ce qui représente un avantage majeur notamment dans les études menées sur bases de données médico-administratives. Des recommandations d'utilisation de ces méthodes ont été diffusées en 2012, encourageant leur utilisation lorsque leurs conditions d'application sont remplies.

Les objectifs du premier article étaient d'étudier la place des *self-controlled designs* dans les études de pharmacoépidémiologie menées sur bases de données de santé, l'évolution de leur utilisation entre 2011 et 2014 (avant et après la diffusion des recommandations) et les opportunités manquées d'utilisation de ces méthodes.

Nous avons mené une revue systématique des études observationnelles menées sur bases de données de santé, à partir des articles publiés dans MEDLINE via Pubmed sur une période de 6 mois (second semestre 2011). La même recherche a été menée sur le premier semestre 2014 après la diffusion des recommandations. Les informations générales sur l'article, sur l'exposition, sur l'évènement d'intérêt, et sur le plan expérimental ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé par deux lecteurs indépendants. Les opportunités manquées d'utilisation d'au moins un *self-controlled design* ont été étudiées au regard de conditions d'application majeures, c'est-à-dire l'existence de caractéristiques qui sont requises pour la méthode soit valide. Pour les *case-crossover* il s'agit d'exposition intermittente ou de courte durée, d'évènement à début brutal, et d'évènement rare. Pour les *self-controlled case series*, il s'agit d'exposition intermittente ou de courte durée, d'évènement à début brutal, et d'évènement rare ou récurrent.

Nous avons identifié 94 articles en 2011, et 106 en 2014. Sur la première période, nous avons observé que les cohortes étaient le plan expérimental le plus fréquent (67%), et seuls 2 articles utilisaient un *self-controlled design* (un *case-crossover* et un *self-controlled case series*). Sur la deuxième période, les cohortes représentaient 85% des articles, et seuls 2 articles utilisaient un *self-controlled design* (un *case-crossover* et un *prescription sequence symmetry analysis*). Quinze (16%) articles en 2011 et 17 (16%) en 2014 remplissaient les conditions d'applications majeures pour utiliser au moins un *self-controlled design*. Un seul de ces articles a effectivement utilisé un *case-crossover* en 2014. Nous avons donc identifié 16% des articles en 2011 et 15% des articles en 2014 correspondant à des opportunités manquées d'utilisation d'un *self-controlled design*.

Nous avons donc rapporté une utilisation rare des plans expérimentaux de type *self-controlled* en pharmacoépidémiologie sur bases de données, et des situations d'opportunité où ces méthodes auraient pu être implémentées. Nous encourageons leur utilisation lorsque les conditions d'applications sont remplies.

La perspective de ce premier travail était d'étudier plus spécifiquement les études ayant appliqué un plan expérimental de type *self-controlled*.

Les annexes de cet article sont rapportées à la fin de ce manuscrit.

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2016; **25**: 372–377
Published online 19 January 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) **DOI**: 10.1002/pds.3955

ORIGINAL REPORT

Underuse of self-controlled designs in pharmacoepidemiology in electronic healthcare databases: a systematic review†

Nathalie Gault[1,3,4]*, Johann Castañeda-Sanabria[2,4], Sylvie Guillo[2,3,4], Stéphanie Foulon[1] and Florence Tubach[1,2,3,4]

[1]*APHP, Département d'Epidémiologie et Recherche Clinique, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France*
[2]*APHP, Centre de Pharmacoépidémiologie, 75018 Paris, France*
[3]*Univ Paris Diderot, 75018 Paris, France*
[4]*INSERM UMR 1123 ECEVE, 75010 Paris, France*

ABSTRACT

Purpose The self-controlled (SC) designs offer the advantage of inherently controlling for time-invariant confounders, which may not be collected in electronic healthcare databases. To be valid, the design requires that some characteristics must be present. Recommendations for their use have been published in 2012, which encourage their implementation when these key characteristics are valid. We aimed at describing the potentially missed opportunities for the use of SC in pharmacoepidemiological studies on electronic healthcare databases.
Methods We searched Medline for the articles published in two different 6-month periods before and after the 2012 recommendations. The potentially opportunity for the use of SC design is based on major required characteristics (abrupt onset event, rare or recurrent event, and acute or intermittent exposure).
Results In total, 94 papers in 2011 were analysed and 106 in 2014. SC designs were rarely used (2% in 2011 and 1% in 2014). A potentially missed opportunity for SC use was found in 16% of papers in 2011 and 15% in 2014.
Conclusions We found that SC designs were underused and identified situations in which they could have been applied, but were not. Their use should be encouraged. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—self-controlled designs; databases; systematic review; pharmacoepidemiology

Received 8 June 2015; Revised 24 November 2015; Accepted 8 December 2015

INTRODUCTION

Pharmacoepidemiological studies apply the techniques of epidemiology to the content area of clinical pharmacology, and one of their objectives is to assess the risk and benefit of medication use in real-world populations.[1] Observational studies are widely used in real-life post-marketing surveillance of drugs. In particular, different study designs can be used, with most of them involving a comparison group: cohort, case-control, nested case-control studies.[2] In the early 1990s, self-controlled designs were implemented, based on control periods instead of control patients. The most frequently used self-controlled designs are the case-crossover design,[3,4] the case-time control design[5,6] that is an extension of case-crossover, the self-controlled case-series[7–9] or the prescription sequence symmetry analysis.[10] The main advantage of such designs is that time-invariant confounders are inherently controlled for.

Because real-life post-marketing observational studies usually require thousands of patients (when the event of interest is rare), a growing use of computerized database containing medical data is observed.[11] Their main advantages are (i) the potential for providing a very large sample size; (ii) the inclusion of elderly, children, very poor and patients in nursing homes (who are most often

*Correspondence to: N. Gault, Département Epidémiologie et Recherche Clinique, Hôpital Bichat, APHP, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. E-mail: nathalie.gault@aphp.fr

†This work was partly presented as an abstract at the 29th annual internal conference of pharmacoepidemiology and therapeutic risk management in Montreal, Canada, 25–28 August 2013, and at the 30th annual internal conference of pharmacoepidemiology and therapeutic risk management in Taipei, Taiwan, 25–27 October 2014.

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

under-represented in clinical trials)[12]; (iii) the inclusion of off-label prescriptions; and (iv) the prospectively collected data.[13] However, because data are collected for administrative or healthcare management purposes and not for research issues, they frequently lack information on some potential confounding factors (such as genetic factors, body mass index, smoking status, alcohol consumption, or medical history and comorbidities).[11]

Considering these weaknesses, self-controlled designs appear as an interesting way of controlling for unmeasured time-invariant confounding factors in pharmacoepidemiological research using electronic healthcare databases.[14] Recommendations on the use of study designs in pharmacoepidemiology on electronic healthcare databases were published in 2012, highlighting that self-controlled designs should be preferred when key validity assumptions are fulfilled,[13] and can be superior to designs with comparison groups in such situations.[14] In particular, these designs are suitable to study the short-term effects of a transient exposure on abrupt onset events. Age or other factors with temporal effects can even be taken into account using self-controlled case series for instance.[8]

Several systematic reviews focused on the use of self-controlled designs: Consiglio *et al.* described the use and the reporting of case-crossover designs exclusively[15]; Nordmann *et al.* reported an inappropriate use of the self-controlled designs in pharmacoepidemiology.[16] No study has focused on the potentially missed opportunity to use a self-controlled designs in pharmacoepidemiology on electronic healthcare databases (i.e. situations in which a self-controlled design could have been applied but was not).

Our global objective was to assess the place that self-controlled designs take and could hold in pharmacoepidemiology on electronic healthcare databases. To achieve this goal, we aimed at describing (i) the proportion of pharmacoepidemiology studies using a self-controlled design, the evolution between 2011 (before the recommendations) and 2014 (after the recommendations); and (ii) the potentially missed opportunities for use of a self-controlled design.

METHODS

Search

We first conducted a systematic review of observational studies using electronic healthcare databases (including claims data, electronic health records, prescription and disease registries), published in MEDLINE via Pubmed database in the 6-month period from 1 July 2011 to 31 December 2011 (first period), in English and French. The search keywords are reported in Supporting Information and were related to (i) electronic healthcare databases; (ii) effectiveness or safety of a medical product or device; and (iii) observational study designs. Additional articles were found in the reference lists of selected articles. One author screened the 465 retrieved titles and abstracts. To assess if the frequency and opportunity for use of a self-controlled design had evolved after the publication of the 2012 recommendations, the papers published in the 6-month period from 1 January 2014 to 30 June 2014 (second period) were collected using the same search strategy, and one author screened the 681 retrieved titles and abstracts.

Data collection

The articles published in the second half of 2011 were allocated to two independent readers who collected the data, using a standardized extraction form based on the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology recommendations[17] and on a previous systematic review of designs in pharmacoepidemiology.[16] The form was tested with three articles of the first half of 2011, which were not included in the final analysis.

The collected data focused on the general characteristics of the article, on the exposures and events characteristics, and on the study designs (Supporting Information).

The '*general characteristics*' section included the references (title, first author's name, year of publication and journal).

The '*exposure characteristics*' section contained information about the type, the prevalence and the characteristic of the exposure (i.e. one shot, like vaccines; acute for a few days, like antimicrobial therapy; intermittent on a specified frequency, like chemotherapy or haemodialysis; or sustained, like long term use of hypoglycaemic agents).

The '*event characteristics*' section contained information about the type, the definition, the prevalence or incidence, and the characteristics of the event, such as the potential for recurrence (unique or recurrent), and its onset (abrupt or insidious). An event was considered rare if its prevalence in the study population was less than 5%.

A random selection of 16 (15%) articles was read in common by both readers and resulted in a good agreement for the selected major items (type of exposure: 88%, event onset: 75%). Nevertheless, those subjective items were then systematically discussed to reach a consensus.

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/pds

The '*design*' section included information about the type and characteristics of the study design. Studies using a self-controlled approach (such as case-crossover, self-controlled case series, case-time-control or prescription sequence symmetry analysis) may also use in parallel a cohort or a case-control design: in these cases, we considered that the study had used a self-controlled design.

To study the potentially missed opportunity for use of at least one self-controlled design (either case-crossover or self-controlled case series designs), we focused on the major validity assumptions for their use (i.e. required characteristics that must be present in order for the self-control design to be valid), based on the methodological papers of the corresponding designs.[3,4,7,8] For case-crossover, those characteristics consist in an acute or transient exposure, an abrupt onset event and a rare event. For self-controlled case series, they consist in an acute or transient exposure, an abrupt onset event and a rare or recurrent event. Other characteristics of the design exist and may be required, but we considered them as minor assumptions, because the design can be adapted when they are violated. Such assumptions are for instance the absence of time trend in exposure,[5,6] the independence between two consecutive events (when recurrent),[8,18] the event-independent exposure assumption,[9,19,20] or the independence between the event and the short-term mortality probability.[9,19,21]

To assess if the proportion of potentially missed opportunities for use of at least one self-controlled design has evolved after the publication of the 2012 recommendations, the data concerning the major validity assumptions were collected for the papers published in the first half of 2014, using the same form.

Statistics

The data were described using count and percentages. Concerning the exposure characteristics, 'one shot', 'acute' and 'transient' exposure categories were collapsed into an 'transient' category, as suggested by Gagne *et al.*[13] who considered the exposure as either transient or sustained. We described successively the proportion of pharmacoepidemiology studies using at least one self-controlled design; the situations in which a self-controlled design could have been applied (i.e. opportunity for use: whether the major required characteristics were fulfilled), as well as the potentially missed opportunities for use (i.e. situations where a self-controlled design could have been applied but was not) for papers published in the second half of 2011, on the one hand, and in the first half of 2014, on the other hand, to study the change before and after the 2012 recommendations. The potentially missed opportunities for use of a self-controlled design were computed among studies that had not used these designs.

Analyses were performed using R 2.15.2 (The R Foundation for Statistical Computing).

RESULTS

In total, 94 articles were identified in the first period, before the publication of the 2012 recommendations, and 106 in the second period (Figure 1). The list of included papers is reported in Supporting Information, and their characteristics are reported in Table 1. In the first period, 64 (68%) articles were published in specialized medicine journals, 14 (15%) in journals of pharmacology, 9 (10%) in general medicine journals and 7 (7%) in journals of epidemiology. We found 49 (52%) papers studying drug or device safety, the others focused on effectiveness. The cohort design was the most often used design (67, 71%), followed by the nested case-control design (25, 27%). Only 2 articles (2%) used a self-controlled design: 1 (1%) case-crossover and 1 (1%) self-controlled case series. In the second period, we found 90 (85%) articles using a cohort design, 14 (13%) using a nested case-control design, 1 (1%) using a case-crossover design and 1 (1%) using a prescription sequence symmetry analysis. None of the articles using a case-crossover reported the use of case-time-control design. One paper in 2011 and another one in 2014 used a cohort associated with a nested case-control study, but none of the self-controlled studies reported a concomitant use of a complementary design.

The fulfilment of the major validity assumptions for the use of a self-controlled design is described in Table 2. Overall, at least one self-controlled design could have been used in 15 (16%) articles in the first period, none of which actually applied such a design, and in 17 (16%) in the second period, one of which actually applied a case-crossover design.

Therefore, an opportunity for use of at least one self-controlled design was potentially missed in 15 (16%) of the papers in the first period, and in 16 (15%) in the second period, among those that had not used these designs. For instance, such papers studied the association of transient exposure (vaccine, antibiotic treatment or haemodialysis) with abrupt onset events (death, gastro-intestinal bleeding or stroke).

Situation in which a self-controlled design was not applicable mainly corresponded to studies of sustained exposures.

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/pds

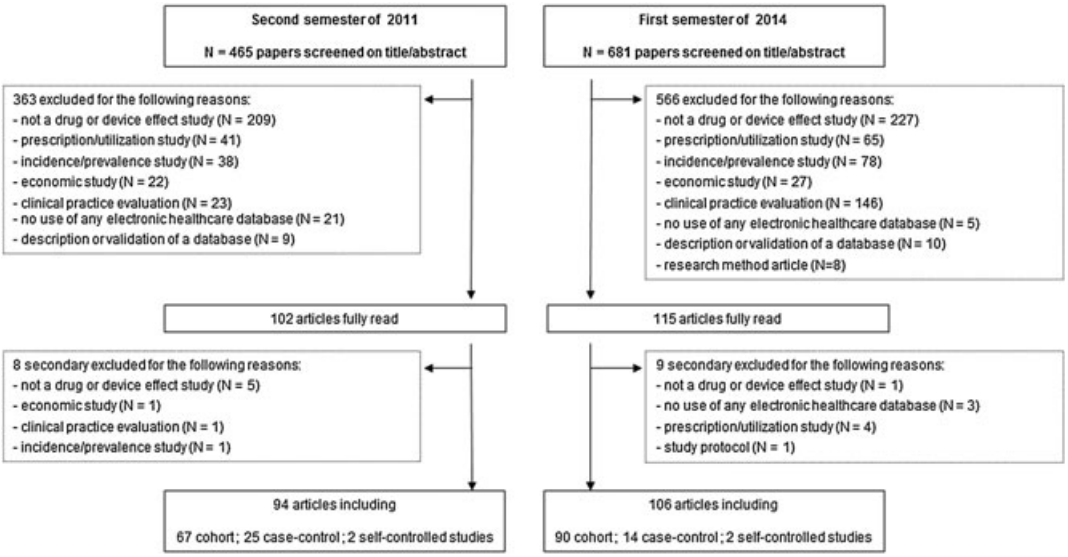


Figure 1. Papers' selection

DISCUSSION

In this article, we have quantified the use of self-controlled designs in pharmacoepidemiological studies using electronic healthcare databases, and we have assessed the potential for their increasing use in this context. We focused on studies in electronic healthcare databases in a context of a growing interest in the use of big data in healthcare research.[22] We have shown that self-controlled designs remain rare (1% or 2%) over the two observation periods. Moreover, a significant proportion of studies met the requirements for a self-controlled design: the opportunity to use them was potentially missed in 16% of the papers in our sample from 2011, and did not change in 2014 (15% of those from 2014), indicating that they could have been employed more frequently. These proportions can seem large, but our definition of the opportunity for use was based on major requirements only. Other requirements such as the absence of exposure time trend, the independence of consecutive events, the absence of censored exposure, an event that does not influence further exposure, or event-dependant observation periods are now manageable, thanks to recent methodological developments.[5,6,18–21] They were considered as minor requirements, because the design can be adapted in case of violation of such requirement. Moreover, we considered the opportunity for use of at least one self-controlled design as soon as either the case-crossover design or the self-controlled case series could have been applied.

As examples of potentially missed opportunities, we identified studies of vaccines with the risk of convulsion, studies of antibiotics or bolus dose of methylprednisolone with the risk of acute eye disorders, and studies of dialysis with stroke. In these situations, the authors potentially missed the opportunity to use a self-controlled analysis that would have reduced the issue of residual confounding by unmeasured confounders, as recommended.[14] However, within-person comparison (self-controlled designs) may be considered as complementary to between-person comparisons, and several study designs can be applied to obtain valid inferences. As Maclure has stated, the addressed questions are slightly different between the designs: in a case-control study, the analysis is made versus a control group, and the question answered is 'Why me?'; on the other side, in self-controlled studies, the analysis is made versus a control period within the same subject, and the question answered is 'Why now?'.[23]

Other systematic reviews on the self-controlled designs have been published,[15,16] but our study is the first systematic review exploring the designs used in pharmacoepidemiology studies in electronic healthcare databases: the potentially missed opportunities for the use of self-controlled designs and the room for improvement in their implementation.

Our study has some limitations. First, a potential paper selection bias could exist, which we tried to limit with a comprehensive literature search using keywords, title and abstract terms, and few limits. Second, the definition of abrupt versus insidious onset of the event is a classification, which is somewhat subjective, as well as that of transient versus sustained exposure. We tried to limit this issue by consensus. Third, we built our definition of the potentially missed opportunities for use of a

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/pds

Table 1. Characteristics of papers

N (%)	2nd half of 2011 *N* = 94 articles	1st half of 2014 *N* = 106 articles
Journal topic categories		
Specialized journal	64 (68)	58 (78)
Pharmacology	14 (15)	8 (8)
General medicine	9 (10)	11 (10)
Epidemiology	7 (7)	4 (4)
Safety study	49 (52)	40 (38)
Studied exposure		
Medical device	5 (5)	13 (12)
Cardiovascular drugs (including anticoagulant, antihypertensive, lipid lowering and hypoglycaemic drugs)	37 (39)	33 (31)
Psychotropic medications	15 (16)	14 (13)
Anti-infective agents	7 (7)	9 (8)
Chemotherapies	6 (6)	10 (9)
Rheumatologic drugs	6 (6)	5 (5)
Gastro-enterologic medications	5 (5)	1 (1)
Analgesics	1 (1)	0 (0)
Vaccine	1 (1)	5 (5)
Other drugs	11 (12)	16 (15)
Studied event[1]		
Cardiovascular event	18 (19)	23 (22)
Deep vein thrombosis/pulmonary embolism	6 (6)	3 (3)
Death	16 (17)	26 (25)
Fall	1 (1)	1 (1)
Fractures	5 (5)	1 (1)
Gastro-intestinal event	3 (3)	8 (8)
Neuro/psychological event	5 (5)	6 (6)
Infectious event	5 (5)	2 (2)
Car crash	1 (1)	0
Other	24 (26)	48 (45)

[1]Total can be more than 100% when several outcomes could be studied in the same paper.

self-controlled design on a framework based on the recommendations as well as the methodological papers of the corresponding designs. However, each of the exposure-event associations assessed in the situations identified as 'opportunity for use' has been secondarily reviewed by two authors to ensure that such a design could have been applied. But we cannot exclude that in some specific cases, a self-controlled design may not have been preferable for some reason (to explore this point, a very good knowledge of the clinical question from both a clinical and pharmacological point of view would have been necessary). For instance, the possible presence of time-dependent confounders in the study hypothesis could lead to use case-control designs, especially if the authors are unfamiliar with self-controlled designs and the possibility of adjusting for these factors. Fourth, the width of the time interval used for the research (6 months) eventually yielded low

Table 2. Major validity assumptions for the use of a self-controlled design for all papers included in this systematic review

	2nd half of 2011 *N* = 94	1st half of 2014 *N* = 106
Transient exposure	26 (28%)	41 (38%)
Abrupt onset event	68 (72%)	71 (67%)
Rare event	62 (66%)	47 (44%)
Rare or recurrent event	74 (79%)	71 (67%)
Major validity assumptions for CCO[1]	12 (13%)	13 (12%)
Major validity assumptions for SCCS[2]	15 (16%)	17 (16%)
Major validity assumptions for the use of at least one self-controlled design (among papers that had not used these designs)	15/92 (16%)	16/105 (15%)

CCO, case-crossover; SCCS, self-controlled case series.
[1]Abrupt onset and rare event and transient exposure.
[2]Abrupt onset and rare or recurrent event and transient exposure.

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/pds

numbers of studies with a self-control design identified both in 2011 and in 2014. However, the percentage of such studies may not be noticeably affected by a larger search period (but a better precision would be obtained). Finally, we found no change in the proportion of potentially missed opportunities between 2011 and 2014, but the delay left between the recommendations of 2012 and the second research period 2014 is slightly short, and we probably lack perspective since the publication of the 2012 recommendations to expect any impact to be shown. Notably, researchers are probably insufficiently familiar with these guidelines, or some authors may be reluctant to use a one-group design. A change in practice takes some time, and this work ought to be reproduced in a few years.

CONCLUSION

Self-controlled designs have many advantages, including their ability of inherently adjusting for intra-individual time-invariant factors, which is particularly important in electronic healthcare databases, where confounders are usually neither collected nor available. Currently, self-controlled designs are barely used in pharmacoepidemiologic studies on electronic healthcare databases, and they are not used as much as they could be. Their implementation should be encouraged.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KEY POINTS

- SC designs offer the advantage of inherently controlling for time-invariant confounders; their use is recommended in databases studies to control for unmeasured confounders.
- Key validity assumptions for SC designs are transient exposure and rare events with an abrupt onset.
- SC designs are rare in pharmacoepidemiology studies in electronic healthcare databases. Their implementation, in addition to designs with comparative groups, should be encouraged when key validity assumptions are fulfilled.

ETHICS STATEMENT

Our paper reports data of published studies and does not constitute human subject research.

REFERENCES

1. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? In Pharmacoepidemiology (4th edn), Strom BL (ed.). John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, England, 2005; 3–15.
2. Strom BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. In Pharmacoepidemiology (4th edn), Strom BL (ed.). John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, England, 2005; 17–28.
3. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; **133**(2): 144–153.
4. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Publ Health* 2000; **21**: 193–221. doi:10.1146/annurev.publhealth.21.1.193.
5. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology* 1995; **6**(3): 248–253.
6. Suissa S. The case-time-control design: further assumptions and conditions. *Epidemiology* 1998; **9**(4): 441–445.
7. Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics* 1995; **51**(1): 228–235.
8. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006; **25**(10): 1768–1797. doi:10.1002/sim.2302.
9. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res* 2009; **18**(1): 7–26. doi:10.1177/0962280208092342.
10. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology* 1996; **7**(5): 478–484.
11. Strom BL. Overview of automated databases in phamacoepidemiology. In Pharamcoepidemiology (4th edn), Strom BL (ed.). John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, England, 2005; 219–222.
12. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005; **58**(4): 323–337. doi:10.1016/j.jclinepi.2004.10.012.
13. Gagne JJ, Fireman B, Ryan PB, *et al.* Design considerations in an active medical product safety monitoring system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**(Suppl 1): 32–40. doi:10.1002/pds.2316.
14. Maclure M, Fireman B, Nelson JC, *et al.* When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**(Suppl 1): 50–61. doi:10.1002/pds.2330.
15. Consiglio GP, Burden AM, Maclure M, McCarthy L, Cadarette SM. Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**(11): 1146–1153. doi:10.1002/pds.3508.
16. Nordmann S, Biard L, Ravaud P, Esposito-Farese M, Tubach F. Case-only designs in pharmacoepidemiology: a systematic review. *PLoS One* 2012; **7**(11): e49444. doi:10.1371/journal.pone.0049444.
17. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology* 2007; **18**(6): 805–835.
18. Farrington CP, Hocine MN. Within-individual dependence in self-controlled case series models for recurrent events. *J R Stat Soc C-Appl* 2010; **59**: 457–475.
19. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. *Biostatistics* 2009; **10**(1): 3–16. doi:10.1093/biostatistics/kxn013.
20. Kuhnert R, Hecker H, Poethko-Muller C, *et al.* A modified self-controlled case series method to examine association between multidose vaccinations and death. *Stat Med* 2011; **30**(6): 666–677. doi:10.1002/sim.4120.
21. Farrington CP, Anaya-Izquierdo K, Whitaker HJ, Hocine MN, Douglas I, Smeeth L. Self-controlled case series analysis with event-dependent observation periods. *J Am Stat Assoc* 2011; **106**(494): 417–426. doi:10.1198/jasa.2011.ap10108.
22. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA* 2013; **309**(13): 1351–1352. doi:10.1001/jama.2013.393.
23. Maclure M. 'Why me?' versus 'why now?' Differences between operational hypotheses in case-control versus case-crossover studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; **16**(8): 850–853.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Utilisation appropriée des méthodes *self-controlled*

Nous avons montré dans le premier travail que les *self-controlled designs* étaient rarement utilisés, alors qu'il existe des situations où leur utilisation pourrait être encouragée. Nous avons souhaité dans un deuxième temps étudier l'usage approprié des *self-controlled designs* au regard de leurs conditions d'application, et la qualité dont les méthodes et les résultats sont rapportés dans les études qui utilisent ces plans expérimentaux.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons recherché tous les articles utilisant un *case-crossover ou un self-controlled case series* dans une base de données de santé, et publiés entre 2011 et 2014. Les données générales sur l'article, sur le plan expérimental, sur les caractéristiques d'exposition et d'évènement ont été recueillies par 3 lecteurs à l'aide d'un formulaire standardisé. Le type d'exposition, le début d'évènement ou le caractère récurrent d'un évènement ont fait l'objet d'un consensus entre les lecteurs. Nous avons défini les conditions d'application majeures d'un *case-crossover* comme une exposition transitoire ou intermittente, un évènement à début brutal et un évènement rare ; et celles d'un *self-controlled case series* comme une exposition transitoire ou intermittente, un évènement à début brutal et un évènement rare ou récurrent. Les conditions d'applications mineures ont été définies par des caractéristiques pour lesquelles il existe des développements méthodologiques des plans expérimentaux permettant d'adapter la méthode pour qu'elle reste valide. Pour les *case-crossover,* l'opportunité d'exposition doit être la même sur chaque période, et il ne doit pas exister de tendance temporelle d'exposition ou bien cette tendance doit être prise en compte par une adaptation appropriée de la méthode (par exemple un *case-crossover* bidirectionnel ou bien un *case-time-control*). Pour les *self-controlled case series*, deux récurrences consécutives du même évènement doivent être indépendantes, ou bien la méthode doit être adaptée de façon appropriée (comme par exemple ne considérer que la première récurrence) ; la probabilité d'exposition ultérieure ne doit pas être influencée par la survenue d'un évènement antérieur, ou bien la méthode doit être adaptée de façon appropriée (par exemple exclure les personnes-temps avant l'exposition) ; enfin, la survenue d'un évènement ne doit pas affecter la probabilité de censure de la période d'observation (notamment en augmentant la mortalité à court terme), ou bien la méthode doit être adaptée de façon appropriée (par exemple en tenant compte du délai entre la date de survenue de l'évènement et la date de censure de la période d'observation). Concernant la qualité de l'information rapportée, nous nous sommes intéressés en particulier dans les méthodes, au fait de remplir les conditions d'application d'un *self-controlled design*, à la

définition des périodes « cas » (pour les *case-crossover*) ou « à risque » (pour les *self-controlled case series*), et des périodes contrôles, au modèle statistique utilisé, à l'existence d'une justification de la taille d'échantillon ou calcul de puissance *a priori*, et dans les résultats, à la mesure d'association et sa mesure de variabilité, aux personnes-temps dans chaque période pour les *self-controlled case series*, et à la réalisation d'analyses de sensibilité.

Nous avons inclus 107 articles utilisant un *self-controlled design* entre 2011-2014, dont 53 *case-crossover* et 55 *self-controlled case-series*. Certains articles ne remplissaient pas les conditions d'applications majeures des *self-controlled designs* (34% des *case-crossover*, et 13% des *self-controlled case-series*), soit du fait que l'exposition étudiée était prolongée, soit que l'évènement étudié avait un début insidieux. Parmi les 35 *case-crossover* dont les conditions d'application majeures étaient valides, 4 ne remplissaient pas les conditions mineures (tendance d'exposition non prise en compte ou opportunité d'exposition variable selon les périodes). Parmi les 48 *self-controlled case-series* dont les conditions majeures étaient valides, 14 ne remplissaient pas les conditions mineures (récurrences non indépendantes, violation de l'hypothèse d'indépendance entre exposition et évènement, étude d'un évènement à risque de censure de la période d'observation). L'ensemble des conditions majeures et mineures étaient remplies pour 58% des *case-crossover* et pour 62% des *self-controlled case-series*. La moitié des articles rapportaient les conditions d'application du plan expérimental utilisé, mais dans 9 articles rapportant que les conditions d'applications étaient valides, le plan expérimental était appliqué dans une situation inappropriée (exposition prolongée). Les caractéristiques du plan expérimental étaient fréquemment rapportées, contrairement à la justification de la taille d'échantillon ou calcul de puissance a posteriori. Seuls 3 articles avaient rapporté l'ensemble des items recommandés.

Nous avons donc identifié que 34% des *case-crossover*, et 13% des *self-controlled case-series* étaient appliqué de façon inapproprié, et que pour 16% des articles la méthode aurait pu être adaptée pour être valide. La justification de l'utilisation d'un *self-controlled design* devrait être rapportée de façon plus précise au regard des conditions d'application majeures et mineures. Un usage plus approprié de ces plans expérimentaux permettrait de contribuer à l'investigation en pharmacoépidémiologie tout en bénéficiant des avantages de ces méthodes en particulier sur bases de données de santé.

Les annexes de cet article sont rapportées à la fin de ce manuscrit.

Gault et al. BMC Medical Research Methodology (2017) 17:25
DOI 10.1186/s12874-016-0278-0

BMC Medical Research Methodology

RESEARCH ARTICLE Open Access

Self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases: a systematic review

Nathalie Gault[1,2,3*], Johann Castañeda-Sanabria[2,4], Yann De Rycke[2,4], Sylvie Guillo[2,4], Stéphanie Foulon[5,6] and Florence Tubach[2,4,7]

Abstract

Background: Observational studies are widely used in pharmacoepidemiology. Several designs can be used, in particular self-controlled designs (case-crossover and self-controlled case series). These designs offer the advantage of controlling for time-invariant confounders, which may not be collected in electronic healthcare databases. They are particularly useful in pharmacoepidemiology involving healthcare database. To be valid, they require the presence of some characteristics (key validity assumptions), and in such situations, these designs should be preferred. We aimed at describing the appropriate use and reporting of the key validity assumptions in self-controlled design studies.

Methods: Articles published between January 2011 and December 2014, and describing a self-controlled study design involving electronic healthcare databases were retrieved. The appropriate use (fulfilment of key assumptions) was studied in terms of major (abrupt onset event, rare or recurrent event, and intermittent exposure) and minor assumptions (those for which the design can be adapted).

Results: Among the 107 articles describing a self-controlled design, 35/53 (66%) case-crossover studies, and 48/55 (87%) self-controlled case series fulfilled the major validity assumptions for use of the design; 4/35 and 14/48 respectively did not fulfill the minor assumptions. Overall, 31/53 (58%) case-crossover studies and 34/55 (62%) self-controlled case series fulfilled both major and minor assumptions. The reporting of the methodology or the results was appropriate, except for power calculation.

Conclusions: Self-controlled designs were not appropriately used in34% and 13% of the articles we reviewed that described a case-crossover or a self-controlled case series design, respectively. We encourage better use of these designs in situations in which major validity assumptions are fulfilled (i.e., for which they are recommended), accounting for situations for which the design can be adapted.

Keywords: Pharmacoepidemiology, Self-controlled designs, Observational studies, Databases, Systematic review

Background

Pharmacoepidemiology aims at assessing the risk and benefit of pharmaceuticals in real-world populations [1]. Computerized medical databases are increasingly being used for real life post-marketing observational studies [2], and have several advantages: (i) the potential for studying a very large sample size, thereby allowing for study of rare events or exposures; (ii) the availability of data for older adults, children, patients with low resources, and nursing-home residents, who are most often under-represented in clinical trials [3]; (iii) the inclusion of off-label prescriptions; and (iv) data are prospectively collected [4]. However, data are usually collected for purposes other than research (administrative or healthcare management), so the databases frequently lack information on some potential confounding factors (e.g., genetics, body mass index, smoking

* Correspondence: nathalie.gault@aphp.fr
[1]APHP, Département d'Epidémiologie Biostatistiques et Recherche Clinique, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France
[2]Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR 1123 ECEVE, 75018 Paris, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

status, alcohol consumption, or medical history and comorbidities) [2]. In this context, in which many confounders may not be collected, self-controlled designs are an interesting option in observational studies of pharmaceuticals [5]. Self-controlled designs are based only on cases, which then act as their own control (i.e., they consist in within-patient comparison between different periods of time). Their main advantage is that time-invariant confounders that act multiplicatively on the baseline rates are inherently controlled for. As Nordmann et al. reported in a systematic review [6], these designs mainly include the case-crossover design [7, 8] and the self-controlled case-series [9–11] and were developed to study the short term effect of transient-exposures and abrupt onset events. Indeed, because of the self-matched design, the risk estimation includes only data for patients who switch their exposure status over time (i.e., from exposed to unexposed, or vice versa). With sustained exposure, the opportunity for exposed patients to become unexposed is reduced, therefore leading to a smaller number of patients with "discordant" exposure status, and reduced power. Moreover, the study of sustained exposures over longer periods is subject to time-varying confounding that needs to be addressed. Studies of insidious-onset events (e.g., depression, cancer, autism) are subject to misclassification bias because of uncertainty in the onset date of the outcome. Self-controlled designs require that some other validity assumptions be fulfilled. For case-crossover design, the opportunity for exposure should be the same during the case and control time periods (e.g., for car crashes or the risk of alcohol consumption, the control period should be the same day of the week, because driving or drinking behaviour may vary from weekdays to weekends [8, 12, 13]), and there should not be any time trend in exposure. For self-controlled case series, two consecutive events should be independent if they are recurrent; the probability of further exposure should not be affected by a previous event; and the event should not affect the short-term mortality probability. Because of methodological developments, these designs have become applicable in more situations, by weakening the assumptions they require, such as the possibility to study time trend in exposure [14, 15], event-dependant exposure [16, 17], inter-dependant recurrences [18], or event-dependant observation periods [16, 19].

Several systematic reviews have examined the use and reporting of case-crossover designs only [20], self-controlled case series only [21] or self-controlled studies in general [6]. Recently, we showed that self-controlled designs are rarely used in pharmacoepidemiology [22]. We did not find any recent study focusing on the appropriate use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases, with regard to major and minor validity assumptions.

Here we aimed to assess the appropriate use of self-controlled designs, in terms of their validity assumptions in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases and to update the Nordmann et al. review [6]. To achieve this goal, we performed a systematic review to describe whether the required characteristics for the use of the designs were fulfilled and adequately reported in published articles.

Methods

Search

For the systematic review, we searched MEDLINE via Pubmed for English and French articles of self-controlled studies (case-crossover or self-controlled case series) involving electronic healthcare databases that were published from January 1, 2011 to December 31, 2014. The search keywords are reported in Additional file 1: S1. Papers reporting the study of safety or efficacy of a medical product that used a self-controlled design and involving electronic healthcare databases were included. We excluded articles of studies not examining a drug or device, methodological articles (design development or study protocol), drug utilization or prescription studies (drug utilization or drug prescription patterns), descriptive or case-series studies (prevalence or incidence of disease), clinical practice evaluation (quality improvement in clinical practice), and articles not describing a self-controlled design or not involving electronic healthcare databases.

Data collection

The data were collected by three readers who used a standardized extraction form (Additional file 1: S2) based on the STROBE recommendations [23] and on previous systematic reviews of designs in pharmacoepidemiology [6, 22].

The collected data focused on the characteristics of exposures and events and on the study designs. The *"exposure characteristics"* section contained information about the type, prevalence and characteristic of the exposure (*i.e.* one shot, such as vaccines; transient for a few days, such as antimicrobial therapy or analgesics; intermittent on a specified frequency, such as chemotherapy; or sustained, such as long term use of hypoglycaemic agents). In several cases, we reclassified the sustained exposures as transient, when the event of interest was explicitly hypothesised to occur shortly after the drug initiation (product initiation for incident user designs), or intermittent, when we considered that a high opportunity of switch from exposed to unexposed status (or vice versa) can be assumed over the observation period (especially when the risk period was equal and non-inferior[1] to the prescription period). When no classification was possible after consensus, the exposure

classification was considered unclear. The *"event characteristics"* section contained information about the type, definition, prevalence or incidence, and characteristics of the event, such as the potential for recurrence (unique, such as hip fracture, or recurrent, such as seizures), and its onset (abrupt, such as car crash, or insidious, such as depression). An event was considered recurrent if it was likely to occur several times within the same patient during the observation period (because recurrence was clearly reported in the article or such an event is usually considered recurrent, such as febrile convulsions). An event was considered rare if its prevalence in the source study population was less than 5%. Subjective items (*i.e.* type of exposure, event onset or recurrence) were discussed among the authors to reach consensus. The *"design"* section included information about the type (self-controlled case series or case-crossover) and characteristics of the study design: for case-crossover studies, definition of time windows; opportunity for exposure during the case and control periods, existence, reporting and consideration in the analysis of a time trend in exposure; and for self-controlled case series, independent recurrences in case of recurrent events, independence of exposure with respect to the event, and independence of the short-term mortality risk with respect to the event).

Major validity assumptions

For self-controlled designs (*i.e.* required characteristics that must be fulfilled for the self-controlled design to be valid) were based on the methodological studies for the corresponding designs [7–10]. For case-crossover studies, these characteristics are a transient or intermittent exposure, an abrupt-onset event, and a rare event. For self-controlled case series, they are a transient or intermittent exposure, an abrupt-onset event, and a rare and/or recurrent event.

Minor validity assumptions

For self-controlled designs (*i.e.* situations that can threaten the design validity but when the design can be adapted to be valid in light of recent methodological developments) were as follows: for case-crossover studies, the opportunity for exposure should be the same during the case and control time periods, and there should not be any time trend in exposure. We considered that a time trend existed if it was clearly reported by the authors or, when not clearly reported, if we considered that such trend could be suspected in the study setting (e.g., in the study of a drug shortly after market authorization (24) or the study of drugs during pregnancy especially when control periods are chosen before pregnancy because prescription patterns change after conception). For exposures with a time trend, we considered that the time trend was accounted for when the authors used a case-time control design or another appropriate design (such as bidirectional case-crossover design or case-case-time-control design) [14, 15, 24, 25]. For self-controlled case series, two consecutive events should be independent if they are recurrent; otherwise the design should be adapted as appropriate, as in considering only the first event [10, 18]. Also, the probability of further exposure should not be affected by a previous event (*i.e.* event-independent exposure assumption) or the design should be adapted as appropriate, as in excluding person-times before exposure [11, 16, 17]. Finally, the event should not affect the short-term mortality probability, or the analysis should be adapted by involving the time interval between the event and end of the actual observation period [11, 16, 19].

All assumptions were mainly assessed on what the authors reported in their paper. With no mention of these assumptions in the article, the assessment was based on our own judgement, after consensus: in particular, the appropriateness of these assumptions can be deduced for particular studied events (e.g., myocardial infarction, falls, or febrile convulsions) by referring to several methodological studies with applications to such events [7, 26, 27]. When we could establish no clear conclusion, the assumption was considered unclear.

Of note, we did not consider that the design adaptation proposed by Wang et al. to study sustained exposures or insidious-onset outcomes (i.e., prolonged exposure windows) [28] allows for consider them minor validity assumptions in all situations. In fact, there is still a validity threat when there is a small probability of switching between exposure statuses within the observation window or when the hypothesised effect is of a cumulative nature with a delayed onset. In the former setting, this design adaptation could lead to loss of statistical power (increasing type II error and false negatives) because of too many rare discordant cases in case-crossover studies or unexposed cases in self-controlled case series. Also, the probability for the occurrence of time-varying within-person confounders is high, so self--controlled designs not recommended as compared to cohort-based approaches in such situations.

For articles with several outcomes, we considered the assumptions valid if they were fulfilled for at least one outcome. Finally, we considered that a study did not fulfil minor assumptions if at least one of the assumptions was violated.

Quality of reporting

We examined whether the recommendations from Nordmann *et al.* [6] were applied for quality of reporting. These recommendations include the reporting of the fulfilment of key assumptions (whether the setting was valid for the design implementation in terms of

major and minor assumptions); the definition (number and duration) of the case period (for case-crossover) or risk period (for self-controlled case series) and the control periods; the appropriate statistical model (*i.e.* conditional logistic regression model or conditional Poisson regression model for case-crossover [29, 30], and conditional Poisson regression model, Cox's stratified proportional hazards model or conditional logistic regression model for self-controlled case series [30]), an *a priori* sample size calculation (or power calculation, because sample size cannot be chosen in healthcare database research); the appropriate effect estimator (*i.e.* odds ratio for case-crossover and incidence rate ratio for self-controlled case series) with a measure of variability (confidence interval or standard deviation); unadjusted and adjusted estimators; the person-time in each risk and control period for self-controlled case series; and finally, the reporting of any sensitivity analyses.

Statistics

The data are described as number (%). Concerning the exposure characteristics, "one shot", "transient" and "intermittent" exposure categories were grouped as "intermittent". To describe the appropriate of use of the self-controlled designs, we determined whether the major validity assumptions were fulfilled. Furthermore, we determined whether fulfilment of the minor validity assumptions was reported in articles reporting valid major assumptions and also overall. When the fulfilment of the assumptions was unclear, we considered them valid in our main analysis. We further performed a sensitivity analysis considering such unclear assumptions as invalid. Another sensitivity analysis was performed considering only one article in case of several papers from the same author(s) with similar objectives. The quality of reporting was also reported. Analyses involved use of R 2.15.2 (The R Foundation for Statistical Computing). The results of our systematic review were reported according to the PRISMA guidelines [31].

Results

We identified 107 articles describing self-controlled designs: 53 case-crossover and 55 self-controlled case series (one study used both designs, Fig. 1). The list of included articles is reported in Additional file 1: S3. Their characteristics are reported in Table 1. All papers were of drug safety.

The fulfilment of the major and minor validity assumptions for the use of a self-controlled design is described in Table 2 and reported in details in Additional file 1: S4a and S4b. Overall, 18 (34%) articles using a case-crossover design and 7 (13%) articles using a self-controlled case series did not fulfil all of the major validity assumptions for their use: most frequently, the studies examined the effect of a sustained exposure (e.g., antihypertensive drugs or platelet aggregation inhibitors in cardiovascular primary prevention), and 3 examined an event with an insidious onset (e.g., depression, chronic fatigue syndrome or congenital malformation). Classification of exposure was unclear in 8 articles using a case-crossover design and 1 article using a self-controlled case series design. Among the 35 case-crossover studies with valid major assumptions, 4 did not fulfil the minor ones: a time trend in exposure was not accounted for in 3, and the opportunity of exposure could vary between case and control periods in another. Among the 48 self-controlled case series with valid major assumptions, 14 did not fulfil the minor ones: 1 study examined an event with recurrences that were not independent (i.e., migraine), 6 studies violated the assumption of event-independent exposure and 8 studies examined an outcome that could censor the observation period (such as myocardial infarction, stroke, heart failure). An exposure temporal trend was unclear or not reported in 22 articles using a case-crossover design. Overall, all the assumptions were fulfilled in 31 (58%) case-crossovers studies and 34 (62%) self-controlled case series. Considering unclear assumptions as invalid led to smaller proportions of appropriate studies, especially for case-crossover designs (Additional file 1: S5). Of note, a sensitivity analysis considering only one article when several from the same author(s) with similar objectives were included in the systematic review showed similar results (Additional file 1: S6).

Considering the quality of reporting (Table 3), the assumptions for use of a self-controlled design were reported in 53 (50%) papers (at least one major assumption reported in 41, at least one minor assumption in 8, and both major and minor assumptions reported in 4). In 9 papers stating that the use of a self-controlled design was adequate with regard to major assumptions, the studied exposure was actually sustained. Overall, 94 (88%) papers reported a rationale for using a self-controlled design (i.e., to account for confounding factors that do not change over time). The definition of the control periods was unreported in 3 (6%) papers describing a case-crossover design and 6 (11%) a self-controlled case series. The model used was reported in 93% of articles and was appropriate in 100% of these. The sample size or post-hoc power calculation was reported in 12% of articles. The results were always displayed with a measure of variability, but in 37 (66%) of the self-controlled case series, the person-time in each period was not reported. Two thirds of articles reported adjusted estimates (with or without unadjusted estimates). Sensitivity analyses were described in half of the articles and well reported. Three articles reported all the recommended quality items.

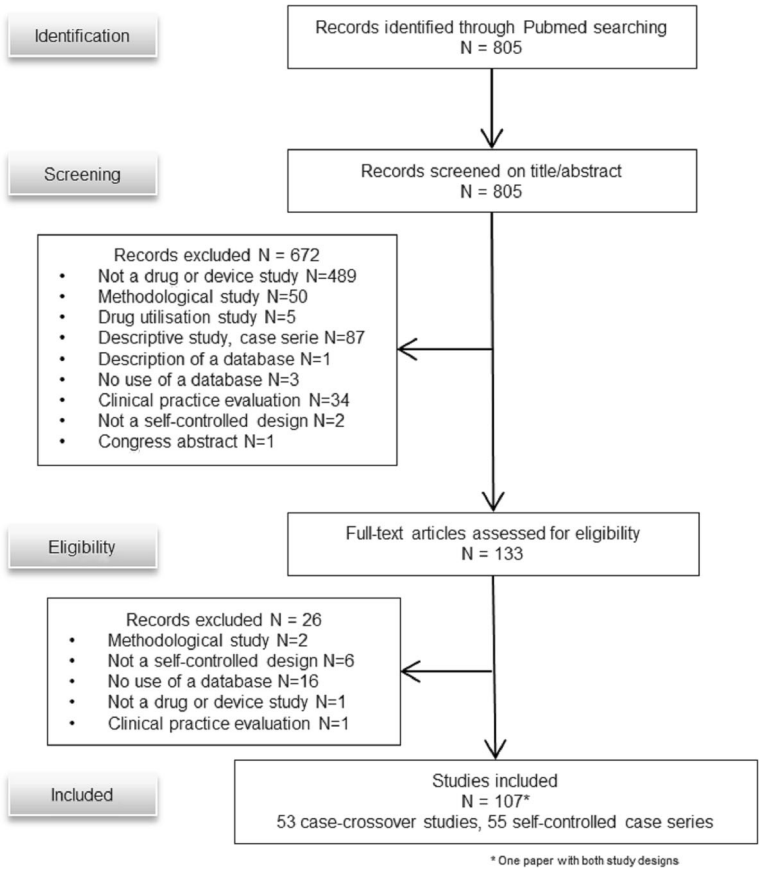


Fig. 1 Flow chart of the selection of articles

Discussion

In this review of articles, we quantified the appropriate use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases in terms of major and minor validity assumptions for the use of the designs. We focused on studies involving medical databases, in which self-controlled designs are particularly useful to adjust for time-invariant confounders that may not be collected. Self-controlled designs were not appropriately used in 34% and 13% of the articles we reviewed that described a case-crossover or self-controlled case series design, respectively. We encourage better use of these designs for situations in which major validity assumptions are fulfilled (i.e., for which they are recommended), accounting for situations for which the design can be adapted.

Our study updated the Nordmann et al. review [6] and is the first systematic review exploring the appropriate use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology involving electronic healthcare databases, in terms of major and minor validity assumptions, in accordance with recent recommendations. The fulfilment of major assumptions is the minimum requirement for self-controlled designs to be valid, as they can be superior to designs with comparison groups in such situations (more powered and less biased) [5]. Moreover, recent recommendations state that the self-controlled designs should be preferred to designs with comparison groups in studies performed on healthcare databases, when key validity assumptions are fulfilled [4]. For articles that did not fulfil all of the major validity assumptions, it was essentially due to the study of sustained exposure (e.g., antihypertensive drugs or prophylaxis for cardiovascular events) or events with an insidious onset (depression or chronic fatigue). The intermittency of exposure is a requirement for both case-crossover and self-controlled case series to ensure that the number of patients with varying exposure statuses is not too small [4]. The acuteness of the event onset is a validity assumption that reduces the likelihood of misclassification bias [32]. However, some have proposed an adaptation of the case-crossover design for studying prolonged exposures and insidious-onset outcomes [28] and an adaptation of the self-controlled case series (towards the end of our observation period) for studying cumulative exposure [33]. The design adaptation Wang et al. proposed consists of lengthening exposure assessment windows [28]. Despite these adaptations, self-controlled designs are usually less

Table 1 Characteristics of 107 studies with self-controlled designs

Publication journal topic categories	
Specialized journal	48 (45)
Pharmacology or epidemiology journal	43 (40)
General medicine journal	16 (15)
Studied exposure	
Vaccines	30 (28)
Psychotropic medications	25 (23)
Cardiovascular drugs (including anticoagulant or anti-platelet, antihypertensive and hypoglycaemic drugs)	15 (14)
Anti-infective agents	9 (8)
Analgesics	7 (7)
Gastroenterologic medications	6 (6)
Others	15 (14)
Studied event[a]	
Cardiovascular event	29 (27)
Neuro / psychological event	16 (15)
Hospital admission or emergency visit	13 (12)
Gastrointestinal event	12 (11)
Fractures, injury	8 (7)
Pneumological event	7 (7)
Traffic accident	6 (6)
Fall	4 (4)
Nephrological event	4 (4)
Deep vein thrombosis / pulmonary embolism	3 (3)
Other	10 (9)

Data are reported as n (%)
[a]Total can be more than 100% if several outcomes were studied in the same study

powered than between-person comparisons when studying sustained exposures, because discordant pairs seldom arise when exposures are actually sustained and the observation period is short as compared to the risk and control period durations. Thus, both case-crossover and self-controlled case series designs would fail: the former because of a too-small number of discordant pairs and the latter because cases would be seldom unexposed. Hence, self-controlled designs are not recommended for situations of sustained exposure because they could lead to a loss of power [4]. In fact, few statistical power (or sample size) calculations were carried out in the included studies so the impact of studying long-term exposures when there is a low probability of switching is uncertain. In addition, lengthening exposure assessment windows increases the risk of bias due to within-person time-varying confounders (the absence of which is the main advantage of using self-controlled designs). Even if lengthening exposure assessment windows reduces misclassification bias, it does not answer the issue of reverse causality that could arise when an exposure occurs after the true time of outcome onset, thereby leading to a spurious association. More generally, failure to meet important assumptions of self-controlled designs has been associated with increased risk of discrepant results between case-only and cohort-based approaches (which can occur even in the absence of unmeasured confounders) [30].

For all these reasons, we considered that studies involving a self-controlled design were invalid in situations of sustained exposure when there was a small probability of switching between exposure status within the observation window or when the outcome has an insidious or delayed onset or results from a cumulative effect. Of note, we classified drugs that are usually used chronically as "intermittent exposures" when a high opportunity for a switch from exposed to unexposed status (or vice versa) can be assumed over the observation period. Several examples can be cited: methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (the treatment is usually discontinued during holidays) and palivizumab, an anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibody for prophylaxis of severe lower respiratory tract infection in children (usually administered during the high-risk season of RSV infection).

In a sensitivity analysis, considering studies examining a sustained exposure as appropriate (without accounting for the probability of switching exposure status), 45 (85%) case-crossover and 53 (96%) self-controlled case series studies fulfilled all major assumptions. In this analysis, the most frequent validity threats were insidious or common events.

In terms of event frequency, we considered rare and/or recurrent events as appropriate for self-controlled case series and only rare events for case-crossover designs. However, in situations when the event is both non-recurrent and non-rare, a self-controlled design can still be used. Nevertheless, this use would imply that the number of strata (here, the number of cases) would increase but not their size (here, the number of periods within the same patient), thereby leading to poor estimation of the variance when using stratified models. Therefore, we considered the rare or recurrent event as a major assumption. Moreover, in the study of Pouwels et al., the rareness of the outcome was a factor associated with fewer discrepancies [30].

We found that minor assumptions were most often valid when major ones were valid. As a reminder, those assumptions were considered minor because the design can be adapted if they are not fulfilled, which allows for a self-controlled design. A small proportion of the self-controlled designs, 18 (16%), could have been improved by applying those adaptations. For instance, 3 studies with a case-crossover design did not adjust for a time

Table 2 Fulfilment of the validity assumptions for the use of a self-controlled design

	Case-crossover	Self-controlled case-series
	N = 53	*N* = 55
Major assumptions:		
Type of studied exposure		
Intermittent/transient	34 (64)	49 (89)
Sustained	11 (21)	5 (9)
Unclear	8 (15)	1 (2)
Event onset		
Abrupt	52 (98)	53 (96)
Insidious	1 (2)	2 (4)
Rare event	46 (87)	48 (87)
Recurrent event (for self-controlled case series only)	-	42 (76)
Rare and/or recurrent event (for self-controlled case series only)	-	55 (100)
All major validity assumptions fulfilled[a]	35 (66)	48 (87)
Minor assumptions:		
Same opportunity of exposure[b]	34/35 (97)	-
Time trend in exposure		
Yes	8/35 (23)	-
In case of exposure time trend, the design is adapted	*5/8 (63)*	
No	5/35 (14)	-
Unclear	22/35 (63)	-
Absence of exposure time trend (or design adapted)	32/35 (91)	
Independence of consecutive events		
Yes	-	5/48 (10)
No	-	17/48 (35)
For non-independent recurrences, the design is adapted		*16/17 (94)*
Unclear	-	14/48 (29)
Not applicable (for non-recurrent events)	-	12/48 (25)
Independence of consecutive events when recurrent (or design-adapted)[c]	-	47/48 (98)
Event-independent exposure		
Yes	-	5/48 (10)
No	-	38/48 (79)
For non-event-independent recurrences, the design is adapted		*32/38 (84)*
Unclear	-	5/48 (10)
Event-independent exposure (or design-adapted)[d]	-	42/48 (88)
The event affects the short-term mortality probability (censoring of the observation period)	-	
Yes	-	12/48 (25)
For event-dependent censoring, the design is adapted		*4/12 (33)*
No	-	36/48 (75)
Absence of censoring the observation period (or design-adapted)[e]	-	40/48 (83)
All minor validity assumptions fulfilled for use of a self-controlled design (among articles with valid major assumptions)[f]	31/35 (89)	34/48 (71)
All major and minor validity assumptions fulfilled for use of a self-controlled design (among all articles)	31/53 (58)	34/55 (62)

Data are reported as n (%)
[a]For case-crossover design, a transient or intermittent exposure, an abrupt onset event, and a rare event. For self-controlled case series, a transient or intermittent exposure, an abrupt onset event, and a rare and/or recurrent event. Unclear exposures were considered intermittent
[b]Same opportunity of exposure during case and control time periods
[c]This assumption is fulfilled for studies examining non-recurrent events, recurrent events with independence between consecutive events, or non-independent recurrences when the design is adapted, or recurrent events for which independence is unclear
[d]This assumption is fulfilled for studies examining exposure whose probability is not affected by previous events, with an adapted design when probability of exposure is affected by a previous event, or with unclear event-independent exposures
[e]This assumption is fulfilled for studies examining outcomes that do not censor the observation period by affecting the short-term mortality probability or with an adapted design when the observation period can be censored by the outcome
[f]For case-crossover design, the opportunity for exposure should be the same during the case and control time periods, and there should not be any time trend in exposure. For self-controlled case series, two consecutive events should be independent if they are recurrent; the probability of further exposure should not be affected by a previous event; and the event should not affect the short-term mortality probability nor censor the observation period. In case of violation of one of these assumptions, the design should be adapted

trend in exposure, even though the paper clearly stated that such a trend existed. It has been shown that lack of adjustment for exposure time-trends in case-crossover studies led to biased estimations [14, 25, 34], and hence several extensions of the case-crossover design have been developed to take into account a temporal trend in exposure [14, 15, 24, 25]. Of note, in 22 additional papers from our systematic review, the existence of an exposure time-trend was not discussed by the authors nor could be assessed from the reported information, but we still considered them appropriate. Thus, the proportion of case-crossover studies that could have used the design more adequately may be underestimated. Researchers must keep in mind that the exploration and reporting of such a trend in case-crossover studies is crucial for design validity. Concerning the event-independent exposure assumption, we found that it was fulfilled in 88% of articles involving a self-controlled case series. A simulation study reported that relative incidence is almost always overestimated when

Table 3 Quality of reporting

Required items to be reported in the	
Method section	
Assumptions for the use of a self-controlled design (whether the setting is valid for the design implementation, with regard to major assumptions)	53 (50)
Case and control period definition (including number and duration) for case-crossover studies	50/53 (94)
Risk and control period definition (including number and duration) for self-controlled case-series	49/55 (89)
Sensitivity analyses conducted (varying periods duration)	54 (50)
Statistical model	99 (93)
With the appropriate model[a]	*99/99 (100)*
Effect estimator	107 (100)
Sample size or power calculation	13 (12)
Result section	
Appropriate effect estimator with a measure of variability	102 (95)
Person-time in the different periods (for self-controlled case series)	18/55 (33)
Estimate displayed	
Unadjusted effect estimators	36 (34)
Adjusted effect estimators	38 (36)
Both unadjusted and adjusted effect estimators	33 (31)

Data are reported as n (%)
[a]Conditional logistic regression or conditional Poisson regression model for case-crossover studies, conditional Poisson regression model, Cox's stratified proportional hazards model or conditional logistic regression model for self-controlled case series

the event-independent exposure assumption is violated in self-controlled case series studies (except for the situation of extreme dependence), but the bias is corrected when the design is adapted [35]. The corresponding methodological developments were published in the late 2000s [11, 16], perhaps too recently to be applied in the studies we reviewed.

Of note, a simulation study explored the validity of the case-time-control design in situations of within-individual exposure dependency over several control periods but showed that the method is robust to deviation of this assumption [36]. We did not explore this assumption the studies included in our review.

The previous systematic review by Nordmann et al. reported the validity assumptions of self-controlled designs in pharmacoepidemiology between 1995 and 2010 (before the development of the previously cited recommendations) [6]. The authors reported an inappropriate use of self-controlled designs: validity assumptions were not fulfilled for 76% of the articles describing a case-crossover design and 60% self-controlled case series. Concerning major assumptions, our review, which covered healthcare database studies published recently, shows that these data have improved. Moreover, major and minor validity assumptions were not distinguished in the Nordmann et al. review. Nevertheless, we found the same main reasons for the inappropriate use of these designs (i.e., the study of sustained exposure and the absence of considering exposure time-trend).

Self-controlled designs can control for intra-individual time-invariant confounders. Many design extensions that weaken the validity assumptions have been developed, and these designs still are under development, such as for the study of multiple exposures [37], or the study of recurrent events when recurrences are not independent [27]. However, the designs are subject to several biases (e.g., residual confounding due to unmeasured within-person time-varying factors or misclassification of exposure [32]). Moreover, self-controlled designs explore the triggers that precede abrupt-onset events, and answer the questions "Why now?" or "What happened just before?", which is slightly different from the question raised with between-person comparisons ("Why me?") [38]. Nevertheless, they are complementary to cohort-based approaches [4], and both designs should be applied, especially when one or more assumptions are not fulfilled [30].

Regarding the quality of reporting, we found 9 studies examining sustained exposures (e.g., antihypertensive treatments or low-dose aspirin for secondary prevention of cardiovascular events), which indicates the reporting of the design being appropriate to study abrupt-onset outcome and transient drug exposure. This high number underlines that authors and reviewers should be aware of the design's validity assumptions, recommendations for use and the need to report validity assumptions fulfilled (or not). Indeed, the minor assumptions were rarely reported in the papers we reviewed. In addition, the sample size or power calculation was rarely reported, with no improvement compared to a previous review [6]. However, studies involving electronic healthcare databases usually have very large sample sizes and perhaps the sample size calculation is not needed in this context, because the sample size cannot be chosen. However post-hoc power calculation in the database study sample is important to decide which healthcare database should be used and to interpret the absence of a statistical association, especially in the context of a very rare event. Post-hoc power calculation indicates how easily an effect that is fixed a priori can be shown (accounting for the observed number of patients/cases and the observed variability). Even if confidence intervals (which represent how accurate the results are estimated) are reported, the power calculation is more related to the number of observed events, and is information that is easier for the reader to understand: in case of non-significant associations, power can be quite difficult to interpret on the basis of the sole confidence interval.

With respect to other elements of reporting quality, a measure of variability of the estimate was always reported, which we considered adequate if the number and duration of different periods were also reported. The effect estimator was not always appropriately reported, but reported statistical models were all considered as appropriate. Valid models other than the conditional logistic regression or the conditional Poisson regression can still be applied, such as the Cox stratified proportional-hazards model for case-crossover studies and the Cox stratified or conditional logistic regression models for self-controlled case series [30], even if unusual. However, it has been shown that in case-crossover studies, for instance, conditional logistic regression model and conditional Poisson model give identical estimates [29]. In case-crossover studies, times to event are the same for case and control periods (because periods are defined similarly within strata) and even if a stratified Cox model can be used, it does not assess and compare a time to event. Therefore, the estimator computed (even if called a "hazard ratio") still represents an "odds ratio" and should be interpreted as such. One third of the included papers reported both adjusted and unadjusted estimates, which is quite low when they allow for assessing the importance of bias. Nordmann et al. recommended that the number of discordant pairs in case-crossover designs (i.e., number of patients who crossed from unexposed in the control period to exposed in the case period, or vice versa [8]), or the count of events in the different time periods for self-controlled case series should be reported [6]. We considered that these items need to be reported, except if a measure of variability of the estimate is reported along with a clear description of the number and duration of different periods. However, only a small number of self-controlled case series reported the duration of control period along with the person-times in risk and control periods, but this was appropriately reported for case-crossover studies. Consequently, the quality of reporting in self-controlled studies can still be improved, in accordance with the recommendations provided by Nordmann et al. [6].

Our study has some limitations. First, a potential paper selection bias could exist, which we tried to limit with a comprehensive literature search using keywords, title and abstract terms, and few limits, that were already used in previous systematic reviews [6, 30, 39]. Moreover, the definition of abrupt versus insidious onset of the event is somewhat subjective, as is transient versus sustained exposure, or some minor assumptions for the self-controlled case series. We tried to limit this issue by consensus. Some strengths of this study are worth noting. We focused on studies involving medical databases because of a growing interest in the use of "big data" in healthcare research [40]. We updated Nordmann et al. review [6] up to 2014, and to ensure that no indexing issue in PubMed can be suspected, we updated our literature search in July 2016.

Conclusion

Self-controlled designs have many advantages, including their ability to inherently adjust for time-invariant factors, which is important when using electronic healthcare databases, where some confounding factors are usually not collected or nor available. We found that in terms of fulfilling the major assumptions of the designs, the designs for one-third of the case-crossover studies and less than one-fifth of self-controlled case series we reviewed were not appropriately used in these pharmacoepidemiology studies involving electronic healthcare databases. We encourage a better justification of the design validity in terms of major and minor assumptions in accordance with recommendations for their use and more accurate reporting of self-controlled case series. Addressing these issues will contribute to a wiser use of these self-controlled designs, which is advantageous for pharmacoepidemiology involving large healthcare databases.

Endnotes

[1]In some articles of self-controlled case series, the risk period was defined arbitrarily in the same way for all patients without accounting for the actual duration of prescription. For drugs used chronically, this situation can result in misclassification bias, because the subject is considered unexposed when a prescription period was still ongoing. Such exposures were considered sustained and the design was considered as inappropriate in these situations. In contrast, when risk period was equal to the prescription period and when the observation period was large enough to observe a switch in exposure status, we considered the exposure as transient even if it was used chronically

Additional file

Additional file 1: S1. MEDLINE search algorithm. **S2.** Standardized extraction form and specific validity assumptions. **S3.** Articles included in the review. **S4.** Validity assumptions for each article describing a case-crossover (4a) or a self-controlled case-series design (4b). **S5.** Validity assumptions for the use of a self-controlled design. Sensitivity analysis when unclear assumptions are considered invalid. **S6.** Validity assumptions for the use of a self-controlled design. Sensitivity analysis after excluding articles for the same series. (DOC 797 kb)

Abbreviations

PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; RSV: Respiratory syncytial virus; STROBE: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

None.

Availability of data and materials
The dataset supporting the conclusions of this article is included within the article's Additional file 1.

Authors' contributions
Study conception NG and FT, data collection instrument NG and FT, search for articles NG JCS and SG, data collection NG, SF and JCS, data analysis NG, results interpretation NG JCS YDR and FT, writing the article NG JCS and FT, approval of the final version of the article NG, SF, YDR, SG, JCS and FT.

Competing interests
The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication
Not applicable.

Ethics and consent to participate
Not applicable.

Author details
[1]APHP, Département d'Epidémiologie Biostatistiques et Recherche Clinique, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France. [2]Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR 1123 ECEVE, 75018 Paris, France. [3]INSERM CIC-EC 1425, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France. [4]APHP, Département Biostatistiques Santé Publique et Information Médicale, Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP, Hôpital Pitié-Salpétrière, 75013 Paris, France. [5]Biostatistics unit, Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France. [6]CESP, Université Paris-Sud, UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, 94800 Villejuif, France. [7]Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, 75013 Paris, France.

Received: 7 June 2016 Accepted: 15 December 2016
Published online: 08 February 2017

References

1. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology, vol. 6. 4th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2005. p. 3–15.
2. Strom BL. Overview of automated databases in phamacoepidemiology. In: Strom BL, editor. Pharamcoepidemiology. 4th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2005. p. 219–22.
3. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. J Clin Epidemiol. 2005;58(4):323–37.
4. Gagne JJ, Fireman B, Ryan PB, Maclure M, Gerhard T, Toh S, Rassen JA, Nelson JC, Schneeweiss S. Design considerations in an active medical product safety monitoring system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21 Suppl 1:32–40.
5. Maclure M, Fireman B, Nelson JC, Hua W, Shoaibi A, Paredes A, Madigan D. When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21 Suppl 1:50–61.
6. Nordmann S, Biard L, Ravaud P, Esposito-Farese M, Tubach F. Case-only designs in pharmacoepidemiology: a systematic review. PLoS One. 2012;7(11):e49444.
7. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. Am J Epidemiol. 1991;133(2):144–53.
8. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? Annu Rev Publ Health. 2000;21:193–221.
9. Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. Biometrics. 1995;51(1):228–35.
10. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. Stat Med. 2006;25(10):1768–97.
11. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. Stat Methods Med Res. 2009;18(1):7–26.
12. Marshall RJ, Jackson RT. Analysis of case-crossover designs. Stat Med. 1993;12(24):2333–41.
13. Redelmeier DA, Tibshirani RJ. Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions. N Engl J Med. 1997;336(7):453–8.
14. Suissa S. The case-time-control design. Epidemiology. 1995;6(3):248–53.
15. Suissa S. The case-time-control design: further assumptions and conditions. Epidemiology. 1998;9(4):441–5.
16. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN. Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures. Biostatistics. 2009;10(1):3–16.
17. Kuhnert R, Hecker H, Poethko-Muller C, Schlaud M, Vennemann M, Whitaker HJ, Farrington CP. A modified self-controlled case series method to examine association between multidose vaccinations and death. Stat Med. 2011;30(6):666–77.
18. Farrington CP, Hocine MN. Within-individual dependence in self-controlled case series models for recurrent events. J R Stat Soc C-Appl. 2010;59:457–75.
19. Farrington CP, Anaya-Izquierdo K, Whitaker HJ, Hocine MN, Douglas I, Smeeth L. Self-controlled case series analysis with event-dependent observation periods. J Am Stat Assoc. 2011;106(494):417–26.
20. Consiglio GP, Burden AM, Maclure M, McCarthy L, Cadarette SM. Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(11):1146–53.
21. Weldeselassie YG, Whitaker H, Farrington CP. Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice. Epidemiol Infect. 2011;139(12):1805–17. doi: 10.1017/S0950268811001531.
22. Gault N, Castaneda-Sanabria J, Guillo S, Foulon S, Tubach F. Underuse of self-controlled designs in pharmacoepidemiology in electronic healthcare databases: a systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(4):372–7.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007;370(9596):1453–7.
24. Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. Biometrics. 1998;54(2):596–605.
25. Wang S, Linkletter C, Maclure M, Dore D, Mor V, Buka S, Wellenius GA. Future cases as present controls to adjust for exposure trend bias in case-only studies. Epidemiology. 2011;22(4):568–74.
26. Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, Rush M, Miller E. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. Lancet. 1995;345(8949):567–9.
27. Luo X, Sorock GS. Analysis of recurrent event data under the case-crossover design with applications to elderly falls. Stat Med. 2008;27(15):2890–901.
28. Wang PS, Schneeweiss S, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Use of the case-crossover design to study prolonged drug exposures and insidious outcomes. Ann Epidemiol. 2004;14(4):296–303.
29. Armstrong BG, Gasparrini A, Tobias A. Conditional Poisson models: a flexible alternative to conditional logistic case cross-over analysis. BMC Med Res Methodol. 2014;14:122.
30. Pouwels KB, Mulder B, Hak E. Moderate concordance was found between case-only and parallel group designs in systematic comparison. J Clin Epidemiol. 2016;71:18–24.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
32. van Staa T-P, Abenhaim L, Leufkens HGM. A study of the effects of exposure misclassification due to the time-window design in pharmacoepidemiologic studies. J Clin Epidemiol. 1994;47(2):183–9.
33. Schuemie MJ, Trifiro G, Coloma PM, Ryan PB, Madigan D. Detecting adverse drug reactions following long-term exposure in longitudinal observational data: The exposure-adjusted self-controlled case series. Stat Methods Med Res. 2016;25(6):2577–2592. doi: 10.1177/0962280214527531.
34. Wang SV, Schneeweiss S, Maclure M, Gagne JJ. "First-wave" bias when conducting active safety monitoring of newly marketed medications with outcome-indexed self-controlled designs. Am J Epidemiol. 2014;180(6):636–44.
35. Hua W, Sun G, Dodd CN, Romio SA, Whitaker HJ, Izurieta HS, Black S, Sturkenboom MCJM, Davis RL, Deceuninck G, et al. A simulation study to compare three self-controlled case series approaches: correction for violation of assumption and evaluation of bias. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(8):819–25.
36. Jensen AK, Gerds TA, Weeke P, Torp-Pedersen C, Andersen PK. On the validity of the case-time-control design for autocorrelated exposure histories. Epidemiology. 2014;25(1):110–3.
37. Simpson SE, Madigan D, Zorych I, Schuemie MJ, Ryan PB, Suchard MA. Multiple self-controlled case series for large-scale longitudinal observational databases. Biometrics. 2013;69(4):893–902.

38. Maclure M. 'Why me?' versus 'why now?' Differences between operational hypotheses in case–control versus case-crossover studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(8):850–3.
39. Carnahan RM, Moores KG. Mini-Sentinel's systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative and claims data: methods and lessons learned. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(S1):82–9.
40. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. JAMA. 2013;309(13):1351–2.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

Discussion

Nous avons exploré l'utilisation de plans expérimentaux de type *self-controlled* permettant la prise en compte de facteurs de confusion invariants dans le temps qui ne sont pas nécessairement recueillis dans les bases de données de santé. Nous avons rapporté que ces méthodes, développées dans les années 1990, restent peu utilisées y compris après la diffusion de recommandations d'utilisation de ces méthodes, et lorsque c'est le cas, leur application et la façon dont les méthodes et les résultats sont rapportés ne sont pas toujours appropriées.

Les originalités de notre travail concernent l'actualisation d'une revue systématique sur les *self-controlled designs* entre 2010 et 2014, l'identification de situations d'opportunités d'utilisation d'un *self-controlled*, et la définition de conditions d'application majeures et mineures pour ces plans expérimentaux.

Certains points de notre travail méritent d'être discutés. La classification de l'exposition (intermittente ou prolongée) et de l'évènement (début brutal ou insidieux, et potentiel de récurrence) qui pouvait prêter à la subjectivité a fait l'objet d'une double lecture et d'un consensus entre les lecteurs. Certains médicaments utilisés habituellement de façon prolongée ont été classés comme exposition intermittente lorsque l'opportunité de changer de statut d'exposition sur la période d'observation était importante (par exemple le méthylphénidate pour traiter le trouble hyperactivité avec déficit de l'attention, dont le traitement peut être interrompu pendant les vacances scolaires, ou bien le palivizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le virus respiratoire syncytial, administré de façon saisonnière pour la prévention des infections sévères du bas appareil respiratoire chez les enfants). Nous avons considéré les conditions majeures comme les caractéristiques nécessaires pour pouvoir appliquer un plan expérimental de type *self-controlled*, et les conditions mineures, comme celles pour lesquelles il existe des adaptations de la méthode pour qu'elle soit valide. Les situations d'opportunités d'utilisation d'au-moins un *self-controlled design* étaient basées sur les conditions d'application majeures uniquement, et définies à partir des recommandations d'utilisation ou des développements méthodologiques pour ces méthodes. Elles correspondaient par exemple à l'étude du risque de convulsions après vaccination, du risque d'accident vasculaire cérébral après dialyse, ou encore du risque d'affections ophtalmiques aigües après un bolus de methylprednisone. Les associations exposition-évènement étudiées dans ces situations d'opportunité d'utilisation ont été revues après classification afin de s'assurer qu'un plan expérimental *self-controlled* pouvait réellement s'appliquer. Néanmoins on ne peut pas exclure une

autre raison non rapportée dans l'article, pour laquelle les auteurs n'ont pas utilisé un *self-controlled*. De plus, les développements méthodologiques de ces plans expérimentaux sont nombreux, permettant d'assouplir les conditions d'application de ces méthodes et de nouvelles propositions sont régulièrement publiées : ainsi certaines conditions majeures pourraient aujourd'hui être considérées comme des conditions mineures (évènement à début insidieux, exposition prolongée). Enfin, les méthodes self-controlled sont actuellement encore peu diffusées et utilisées dans des domaines spécifiques (vaccins, sécurité routière), ou par les mêmes équipes. Dans une analyse de sensibilité, les articles d'une même série portant sur la même thématique par la même équipe ont été exclus (1 seul article par série a été analysé), et cela ne modifiait pas nos résultats.

Nous avons montré que les méthodes *self-controlled* étaient peu utilisées. Une explication peut être que parmi les articles parus après la diffusion des recommandations, une partie correspondait possiblement à des études conçues antérieurement à ces recommandations. Il est possible que notre revue sur la deuxième période manquait de recul pour montrer un tel impact. Parmi les études utilisant un *self-controlled,* lorsque les conditions majeures n'étaient pas remplies, il s'agissait souvent de l'étude d'exposition prolongée ou d'évènement à début insidieux. Le caractère intermittent de l'exposition est une condition d'application des plans expérimentaux de type *self-controlled* afin de garantir un nombre suffisant de patients qui changent de statut d'exposition au cours de la période d'observation (Gagne, Fireman et al. 2012). Une autre condition d'application concerne les évènements à début brutal, ce qui permet de limiter le risque de biais de classement (van Staa, Abenhaim et al. 1994), conséquence de périodes à risque ou périodes contrôles définies de façon erronée. Des auteurs ont proposé une adaptation des *case-crossover* pour l'étude d'expositions prolongées ou évènements à début insidieux (Wang, Schneeweiss et al. 2004), en allongeant la durée des périodes. Nous n'avons pas tenu compte de ce développement méthodologique dans notre revue systématique, car cette méthode réduit notablement le taux de paires discordantes si l'exposition est réellement prolongée et la durée de la période d'observation est courte par rapport à la durée des périodes à risque et des périodes contrôles (Gagne, Fireman et al. 2012). De plus, l'allongement de la durée des périodes augmente le risque de biais lié à des facteurs de confusion variables dans le temps. Or éviter ce biais constitue le principal avantage des méthodes de type *self-controlled*.

Lorsque les conditions mineures n'étaient pas remplies, il s'agissait par exemple de l'absence de prise en compte d'une tendance temporelle d'exposition, ou de violation de l'hypothèse d'indépendance entre l'exposition et l'évènement. Il a été montré que l'absence de prise en compte d'une tendance temporelle d'exposition conduisait à des estimations du risque biaisées (Suissa 1995, Wang, Linkletter et al. 2011, Wang, Schneeweiss et al. 2014), et que la violation de l'hypothèse

d'indépendance entre l'exposition et l'évènement conduisait le plus souvent à une surestimation de l'incidence relative (Hua, Sun et al. 2013).

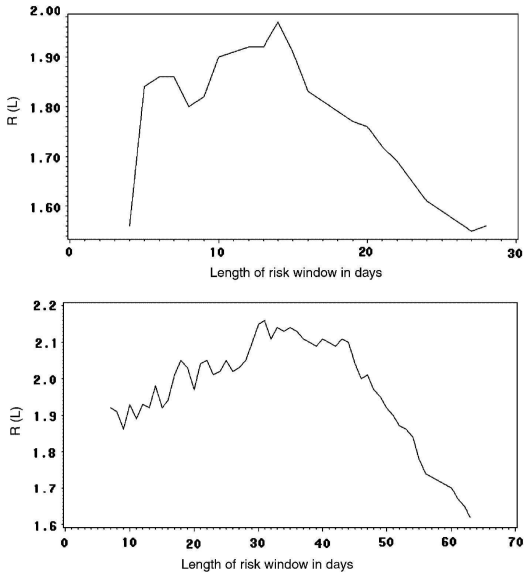
Les méthodes *self-controlled* sont complémentaires des études à groupes parallèles et sont de plus en plus souvent envisagées de façon conjointe. Comme nous l'avons vu plus haut, les estimations obtenues avec les deux types de plans expérimentaux peuvent être discordantes (en termes de direction ou de significativité) (Pouwels, Mulder et al. 2016), mais montrent généralement que la force d'association (l'estimation du risque) est plus faible, et que la taille d'effet est plus importante avec les *self-controlled designs* qu'avec les plans expérimentaux classiques (cohortes ou cas-témoin) (Madigan, Ryan et al. 2013, Hubbard, Farrington et al. 2003, Dixon 1997, Hebert, Delaney et al. 2007, Viboud, Boëlle et al. 2001). Les différences d'estimation du risque s'expliquent notamment par le fait que les facteurs de confusion inter-patients peuvent faire surestimer une association et que les facteurs de confusion intra-patient et invariants dans le temps sont pris en compte par construction dans les plans expérimentaux *self-controlled.* Les différences sur la taille d'effet s'expliquent par le fait que la variance est généralement plus faible dans les études *self-controlled* (car le patient est son propre témoin). Par ailleurs, rappelons que ces méthodes *self-controlled* ont été conçues pour explorer les facteurs déclenchants d'évènements à début brutal, et permettent de comprendre ce qui s'est passé « juste avant » l'évènement par rapport à une période plus éloignée (« pourquoi maintenant ? »), au contraire des méthodes de type cohorte ou cas-témoin qui permettent de comprendre ce qui différencie les patients avec et sans évènement (« pourquoi moi ? ») (Maclure 2007).

Concernant la qualité dont les méthodes et résultats sont rapportés, nous avons identifié 9 articles utilisant un *self-controlled* pour étudier les effets d'une exposition prolongée, mais où les auteurs justifiaient pourtant l'applicabilité du plan expérimental aux expositions intermittentes. Il s'agissait par exemple de l'étude de traitements antihypertenseurs, ou bien de prévention secondaire des évènements cardio-vasculaires par aspirine à faible dose. Ce résultat souligne l'importance pour les auteurs et relecteurs d'études de pharmacoépidémiologie utilisant ces méthodes de connaître les conditions d'applications de ces plans expérimentaux, les situations dans lesquelles ils sont recommandés par rapport à des plans expérimentaux de type cohorte, et enfin l'intérêt de rapporter dans l'article les conditions d'applications valides ou non pour l'utilisation du plan expérimental choisi.

Les plans expérimentaux *self-controlled* ont de nombreux avantages, mais restent contraints par des conditions d'applications, que les récents développements méthodologiques ont en partie assouplies. Néanmoins, ces développements méthodologiques ne couvrent pas toutes les situations d'études : seuls 15% des articles présentaient une situations d'opportunité d'utilisation (c'est-à-dire

que les conditions d'application étaient remplies alors qu'un autre plan expérimental avait été utilisé). De plus, lorsque ces conditions sont remplies, ces méthodes restent limitées par des biais possibles liés aux facteurs de confusion variables dans le temps, lorsque le modèle n'est pas ajusté sur ces facteurs. Une étude explorant les facteurs liés à une association positive inattendue (c'est-à-dire un risque médicamenteux identifié alors qu'il n'est pas connu) par *self-controlled case-series,* a montré, par une analyse stratifiée par intervalle de temps, une variation temporelle de la mesure d'association selon les intervalles, révélant l'existence de possibles facteurs de confusion variables dans le temps (Gruber, Chakravarty et al. 2016). Une autre limite de ces méthodes est le risque de biais de classement lié à la définition des périodes. La période à risque est généralement définie à partir d'études antérieures ou bien d'hypothèses basées sur la compréhension pharmacocinétique et pharmacodynamique du produit étudié. Une étude de simulations a montré que l'incidence relative est biaisée lorsque la période à risque est mal définie dans les *self-controlled case series*, ce qui survient notamment en l'absence de données de la littérature et lorsque le mécanisme biologique de l'association étudiée n'est pas connu (Xu, Zhang et al. 2011) : si la période à risque prédéfinie est plus longue que la « vraie » période à risque (et donc qu'elle inclut une partie de la « vraie » période contrôle), le taux d'incidence dans la période à risque prédéfinie est artificiellement diminué par rapport à ce qu'il serait dans la vraie période à risque, et le ratio d'incidence est sous-estimé ; si la période à risque prédéfinie est plus courte que la « vraie » période à risque (et donc que la période contrôle inclut une partie de la « vraie » période à risque), le taux d'incidence dans la période contrôle est artificiellement augmenté par rapport à ce qu'il serait dans la vraie période contrôle, et le ratio d'incidence est également sous-estimé.

Figure 8 : illustration du biais d'estimation de l'incidence relative selon des durées de périodes à risque



Tiré de (Xu, Zhang et al. 2011)

La Figure 8 illustre l'estimation de l'incidence standardisée lorsque la durée de la période à risque varie, à partir de simulations de données où la vraie durée de période à risque correspond à 14 jours (courbe du haut) ou 42 jours (courbe du bas) et où la vraie valeur de l'incidence relative est fixée à 2.

Xu et al. a proposé des méthodes graphique et statistique pour identifier la durée optimale à définir pour la période à risque dans les études *self-controlled case-series*, basée sur le ratio d'incidence maximale (Xu, Zhang et al. 2011, Xu, Hambidge et al. 2013).

De nombreux développements méthodologiques ont été proposés pour assouplir les conditions d'applications de ces designs, ce qui rend plus fréquentes les situations où il est possible de les utiliser, et sont encore en évolution permanente : étude d'évènements récurrents avec la méthode *case-crossover* (Luo and Sorock 2008), ou *self-controlled case series* lorsque les récurrences ne sont pas indépendantes (Simpson 2013), étude d'expositions multiples concomitantes à l'aide de la méthode *self-controlled case series* (Simpson, Madigan et al. 2013), nouveau modèle de prise en compte des facteurs de confusion variables dans le temps dans les études *self-controlled case series* (Lee and Carlin 2014), correction du biais dans les études *self-controlled case series* où l'évènement est rare ou bien la période à risque très courte ou très longue (Zeng, Newcomer et al. 2013), étude d'expositions cumulatives à l'aide d'un modèle de *self-controlled case series* (Schuemie, Trifiro et al. 2016), étude de la validité de la méthode *case-time-control* en l'absence d'indépendance des expositions entre les périodes contrôles (Jensen, Gerds et al. 2014). Nous espérons que nos travaux contribueront à la promotion de l'utilisation de ces méthodes *self-controlled,* et ce, en particulier en France, dans un contexte d'élargissement de la mise à disposition des bases de données médico-administratives aux chercheurs. En effet, la loi de modernisation du système de santé, dont les décrets d'application sont parus fin décembre 2016, instaure le système national des données de santé (SNDS) qui regroupera les données du SNIIRAM incluant le PMSI, les données du Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC), les données médico-sociales de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et un échantillon des données de remboursement des complémentaires, avec à terme un recul de 19 ans plus l'année en cours (Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 , Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016).

La promotion de l'utilisation de ces méthodes pourrait s'accompagner de recommandations de *reporting*, comme cela a été fait récemment concernant les études observationnelles menées sur bases de données de santé, à l'initiative de la collaboration RECORD (Nicholls, Langan et al. 2016, Benchimol, Smeeth et al. 2015). Nos travaux pourraient contribuer à la première phase d'élaboration de telles recommandations.

Nous avons vu que les bases de données médico-administratives permettent de mener des études de pharmacoépidémiologie de façon plus efficiente et à moindre coût. Néanmoins, ces bases de données sont généralement constituées initialement dans un but qui n'est pas la recherche (soit à visée économique, ou de soin), et par conséquent elles manquent d'exhaustivité sur les données disponibles. L'exposition n'est pas toujours recueillie dans les bases de données de remboursement de soin, notamment lorsque le médicament étudié ne fait pas l'objet d'un remboursement (par exemple la pilule contraceptive dont les effets sur le risque thromboembolique ont été étudiés dans la base du SNIIRAM) (2013, Weill, Dalichampt et al. 2016). Certains facteurs de confusion comme l'exposition tabagique sont généralement absents des bases de données médico-administratives. Ils peuvent parfois être approchés de manière imparfaite par d'autres variables : par exemple le statut tabagique peut être approximé par des codes de consommation de substituts nicotiniques ou des codes d'hospitalisation pour BPCO, comme cela a été fait dans une étude sur le risque de cancer de la vessie associé à la prise de pioglitazone où le tabac constitue un facteur de confusion majeur à prendre en compte (2011, Neumann, Weill et al. 2012). Cependant, on voit bien qu'il s'agit d'une approximation très imparfaite du statut de fumeur. Cela est moins un problème dans les études utilisant un plan expérimental de type *self-controlled* puisque ces méthodes ont pour intérêt de tenir compte par construction des facteurs de confusion invariants dans le temps (sur la période de l'étude), qu'ils soient recueillis ou non. En revanche, les facteurs de confusion variables dans le temps ne sont pas pris en compte automatiquement. Un ajustement reste possible dans le modèle, dès lors que ces facteurs sont recueillis dans la base de données. Malgré leurs limitations, les bases de données médico-administratives constituent une source d'information très riche.

Perspectives

Il existe d'autres méthodes, mises en œuvre au stade de l'analyse statistique, qui ont montré un intérêt pour limiter le biais lié aux facteurs de confusion en pharmacoépidémiologie. Je me suis particulièrement intéressée aux méthodes de minimisation du biais d'indication, dans les études observationnelles, pour pallier l'absence de randomisation : les scores de propension ou les scores pronostiques.

La méthode du score de propension a été développée par Rosenbaum et Rubin en 1983 (Rosenbaum and Rubin 1983) et consiste à étudier la probabilité pour un patient d'être exposé à un facteur d'intérêt (un traitement), en fonction de ses caractéristiques propres ou environnementales (hôpital, soignant, etc…). La méthode du score de propension cherche à reproduire les conditions de quasi-randomisation en équilibrant les caractéristiques initiales observées entre les groupes exposé et non exposé. Différentes techniques existent pour atténuer les différences observées entre les groupes en utilisant le score de propension : ajustement, stratification, appariement ou pondération (Kurth, Walker et al. 2006). La méthode du score pronostique (aussi appelé *Disease Risk Score*) a été introduite plus récemment par Hansen (Hansen 2008). Elle consiste à estimer, à partir des caractéristiques initiales observées, le devenir qu'auraient eu les sujets traités en l'absence d'exposition, et inversement.

En 2012, l'Effective Health Care Program (de l'Agency for Healthcare Research and Quality) a émis des recommandations sur l'utilisation des scores de propension et des scores pronostiques (Arbogast, Seeger et al. 2012). En résumé, les scores de propension devraient être préférés dans les situations suivantes : étude d'exposition fréquente et d'évènement rare, ou étude d'exposition unique et d'évènements multiples. Inversement, les scores pronostiques devraient être préférés dans les études d'expositions multiples et d'évènement unique, ou études d'exposition rare et d'évènement fréquent. Quelle que soit la méthode utilisée, il est recommandé de réaliser un diagnostic de performance de ces modèles : l'AUC doit être plutôt faible dans les scores de propension, c'est-à-dire que le score de propension a plutôt un intérêt si les groupes exposé et non exposé ne sont pas ou peu discriminés ; inversement l'AUC doit être plutôt élevée dans les scores pronostiques.

Devant l'intérêt majeur que présentent ces méthodes dans les études observationnelles, nous avons souhaité étudier l'utilisation des scores de propension et des scores pronostiques en pharmacoépidémiologie sur bases de données de santé, à partir de la revue de littérature déjà

réalisée précédemment pour décrire les plans expérimentaux. Pour répondre à cette problématique, nous avons proposé les objectifs suivants : (i) décrire les méthodes de prise en compte des facteurs de confusion dans les études de pharmacoépidémiologie sur bases de données de santé, avant et après la publication des recommandations ; (ii) décrire si l'usage des scores de propension et des scores pronostiques est approprié au regard des conditions mentionnées dans les recommandations ; (iii) identifier des situations d'opportunité d'utilisation (situations où scores de propension et scores pronostiques auraient pu être utilisés car les conditions sont remplies).

Pour répondre à ces objectifs, nous avons identifié les études de cohorte menées sur bases de données de santé, à partir des articles publiés dans MEDLINE via Pubmed sur une période de 6 mois (second semestre 2011). Les informations générales sur l'article, sur l'exposition, sur l'évènement d'intérêt, et sur les méthodes statistiques de prise en compte des facteurs de confusion ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé. Nous avons défini les situations d'opportunité d'utilisation d'un score de propension en cas d'exposition fréquente relativement à la fréquence de l'évènement, ou en cas d'étude d'exposition unique et d'évènements multiples. Les situations d'opportunité d'utilisation d'un score pronostique ont été définies pour les études d'expositions multiples et évènement unique, ou d'exposition rare relativement à la fréquence d'évènement. La même recherche sera menée sur une période plus récente (second semestre 2016) après la diffusion des recommandations.

A ce jour, nous avons identifié 67 études de cohortes au second semestre 2011. Le travail de recueil de données est en cours. Ces résultats feront l'objet d'un troisième travail qui sera publié.

Conclusion

La prise en compte des facteurs de confusion dans les études observationnelles est une difficulté majeure et un point crucial en pharmacoépidémiologie en vie réelle, quand on souhaite étudier une association entre un facteur d'exposition et un évènement. En effet, quand l'exposition n'est pas allouée au hasard, les groupes exposé et non exposé sont non comparables au regard de leurs caractéristiques initiales, et donc en termes pronostiques vis-à-vis de l'évènement d'intérêt. Les caractéristiques qui sont associées à la fois à l'exposition et à l'évènement d'intérêt sont des facteurs de confusion qu'il est important d'identifier, de recueillir, et de prendre en compte au moment de l'analyse statistique, à défaut de pouvoir construire une étude randomisée. Les méthodes *self-controlled* sont basées sur une comparaison intra-patient, plutôt qu'entre différents groupes de patients, ce qui a l'intérêt majeur de prendre en compte tous les facteurs de confusion propres au sujet et qui ne varient pas dans le temps.

Ces méthodes constituent un outil complémentaire pour l'étude de l'effet médicamenteux en vie réelle, dès lors que les conditions d'application de leur utilisation sont remplies.

Annexes de l'article sur les opportunités d'utilisation des *self-controlled*

S1 Appendix: Medline search algorithm

1) Terms to identify the electronic healthcare databases

(("Databases, Factual"[Mesh] OR ("Database" [Tiab] AND "Data collection" [MESH]) OR ("Databases" [Tiab] AND "Data collection" [MESH])) AND ("health insurance" [Tiab] OR "insurance, Health"[MESH] OR "health care insurance" [Tiab] OR "health care system" [Tiab] OR "health insurance scheme" [Tiab] OR "Insurance, Health, Reimbursement"[MESH] OR ("claims" [Tiab] AND "administrative" [Tiab]) OR "health insurance system" [Tiab] OR "administrative" [Tiab] OR "insurance database" [Tiab] OR "insurance databases" [Tiab])) OR (("Databases, Factual"[Mesh] OR ("Database" [Tiab] AND "Data collection" [MESH]) OR ("Databases" [Tiab] AND "Data collection" [MESH])) AND ("pharmacy data" [Tiab] OR pharmacy database [Tiab] OR "pharmacy databases" [Tiab] OR "dispensing data" [Tiab] OR "dispensing database" [Tiab] OR "dispensing databases" [Tiab] OR "prescription data" [Tiab] OR "prescription database" [Tiab] OR "prescription databases" [Tiab] OR "prescribed drug regist*" [Tiab] OR "prescription registry" [Tiab] OR "drug prescriptions" [MESH] OR "drug prescription*" [Tiab])) OR (("Premier" [tiab] OR "premier database" [tiab] OR "Solucient "[tiab] OR "Cerner" [tiab] OR "Ingenix" [tiab] OR "LabRx" [tiab] OR "IHCIS" [tiab] OR "Integrated Healthcare Information" [tiab] OR "i3 drug safety" [Tiab] OR "i3" [Tiab] OR "marketscan" [tiab] OR "market scan" [tiab] OR "Medstat" [tiab] OR "Thomson" [tiab] OR "Pharmetrics"[Tiab] OR "healthcore" [Tiab] OR "united healthcare" [Tiab] OR "UnitedHealthcare" [Tiab] OR "UHC" [Tiab] OR "Group Health" [Tiab] OR "HCUP" [Tiab] OR ("Healthcare Cost" [Tiab] AND "Utilization Project" [Tiab]) OR ("Health Care Cost" [Tiab] AND "Utilization Project" [Tiab]) OR "kaiser" [Tiab] OR "HMO research" [Tiab] OR "Health Maintenance Organization" [Tiab] OR "HMO" [Tiab] OR "Lovelace" [Tiab] OR "Henry Ford" [Tiab] OR "aetna" [Tiab] OR "Humana" [Tiab] OR "Wellpoint" [Tiab] OR "IMS" [Tiab] OR "IMS Health" [Tiab] NOT "spectrometry" [tiab] OR "Geisinger" [Tiab] OR "Pilgrim" [Tiab] OR "Puget Sound" [Tiab] OR "SEER registry" [Tiab] OR "SEER registries" [Tiab] OR "Regenstrief" [Tiab] OR ("veteran affairs" [Tiab] AND ("administrative" [tiab] or "data" [tiab])) OR "VA administrative databases" [tiab] OR ("Mayo Clinic" [Tiab] and "database" [tiab]) OR "Rochester Epidemiology" [Tiab]

OR (“Intermountain” [Tiab] and "database" [tiab]) OR (“health plan” [Tiab] and "database"[Tiab]) OR (“health services” [Tiab] and "database"[Tiab]) OR “National inpatient sample” [Tiab] OR “Nationwide inpatient sample” [Tiab] OR “medicare” [Tiab] OR “medicare”[MESH] OR “medicaid” [Tiab] OR “Medicaid”[MESH] OR “Tenncare” [Tiab] OR “Cigna” [Tiab] OR “Mediplus” [Tiab] OR “GePaRD” [Tiab] OR “German Pharmacoepidemiological Research Database” [Tiab] OR “Dutch Health Care Insurance Board" [Tiab] OR “PHARMO” [Tiab] OR (“Netherlands” [Tiab] AND (“pharmacy” [Tiab] OR “pharmacies” [Tiab])) OR “permanent beneficiaries sample” [Tiab] OR “Echantillon Generaliste des Beneficiaires” [Tiab] OR “SNIIRAM” [Tiab] OR “SNIIR-AM” [Tiab] OR “Odense University Pharmacoepidemiological Database" [Tiab] OR “OPED” [Tiab] OR “Pharmacoepidemiological Prescription Database of North Jutland”[Tiab] OR “PDNJ”[Tiab] OR (“national health insurance database " [Tiab] and "Taiwan"[tiab]) OR “national health insurance research database"[Tiab] OR “GPRD” [Tiab] OR “general Practice Research database” [Tiab] OR “Tayside” [Tiab] OR “MEMO”[Tiab] OR (“Health Improvement Network” [Tiab] AND “database” [Tiab]) OR (“THIN” [Tiab] AND “database” [Tiab]) OR “Health Search Database” [Tiab] OR “Pedianet Database” [Tiab] OR “General Practice Research Network” [Tiab] OR “GPRN” [Tiab] OR “Medic-GP database” [tiab] OR “Electronic health records” [Tiab] OR “EMR” [Tiab] OR “electronic medical record”[Tiab] OR “integrated healthcare information services” [Tiab] OR “BCLHD”[Tiab] OR “British Colombia” [Tiab] OR (“British Colombia” [Tiab] AND (“health” [Tiab] OR “data” [tiab] OR “database” [tiab] OR “population”[tiab])) OR “Saskatchewan” [Tiab] OR “saskatchewan”[MESH] OR “RAMQ” [Tiab] OR (“mannitoba” [Tiab] AND (“center for health policy” [All] OR “population” [Tiab] OR “health insurance” [Tiab])) OR (“Ontario” [Tiab] AND (“database” [Tiab] OR “health insurance” [Tiab])) OR (“Alberta” [Tiab] AND (“health” [Tiab] OR “data”[tiab] OR “database” [tiab] OR “population”[tiab] OR “Alberta health and wellness” [all])) OR “CIHI” [Tiab]) OR (medicare [Tiab] OR medicare[MESH] OR medicaid [Tiab] OR medicaid[MESH]))

Limits : Humans, English, French, 1st july 2011 – 31st décember 2012

2) Terms to identify the effectiveness or tolerance of a medical product or device (excluding reporting systems or data mining)

((“Drug Monitoring”[MESH] OR “Drug Monitoring” [Tiab] OR “Drug Toxicity”[MESH] “Clinical Trials, Phase IV as Topic”[Mesh] OR “Product Surveillance, Postmarketing” [MESH] OR Pharmacoepidemiology[Mesh] OR pharmaco-epidemiol* [Tiab] OR pharmacoepidemiol* [Tiab] OR “Adverse Effects” [MeSH Subheading] OR “Chemically induced” [MeSH Subheading] OR “Epidemiology” [MeSH Subheading] OR “therapeutic use” [MeSH Subheading])

NOT (“Adverse Drug Reaction Reporting Systems” [Mesh] OR “Data Mining” [Mesh]))

Limits : Humans, English, French, 1st july 2011 – 31st décember 2012

3) Terms to identify self-controlled designs (excluding non original articles, reviews or trials)

((“case-crossover” [Tiab] OR “case-time-control” [Tiab] OR “self-controlled case series” [Tiab] OR “case-only” [Tiab] OR “self-controlled design” [Tiab])

NOT (“review” [Publication Type] OR “Meta-Analysis” [Publication Type] OR “case reports” [Publication Type] OR “Editorial” [Publication Type] OR “Letter” [Publication Type] OR “Randomized Controlled Trial” [Publication Type] OR “Clinical Trial, Phase I” [Publication Type] OR “Clinical Trial, Phase II” [Publication Type] OR “Clinical Trial, Phase III” [Publication Type] OR “Comment” [Publication Type] OR “Controlled Clinical Trial” [Publication Type] OR “Clinical Trial as Topic” [Mesh] OR “double-blind” [Tiab] OR “placebo-controlled” [Tiab] OR “pilot study” [Tiab] OR “pilot projects” [Tiab]))

Limits : Humans, English, French, 1st January 2011 – 31st décember 2012

4) combining searches 1, 2 and 3

#1 AND #2 AND #3

Limits : Humans, English, French, 1st July 2011 – 31st December 2012

S2 Appendix: Standardized extraction form and specific validity assumptions

GENERAL DATA		
Article Number …… **Reader** …… **Publication date** (dd/mm/aaaa) …….. **Journal (abrv)**……		
Title……		
First author name ……		
Funding	**Conflicts of interest disclosed**	☐1 Yes ☐0 No
☐1 Public	If yes, conflict of interest reported	☐1 Yes ☐0 No
☐2 Private		
☐3 Both public and private		

☐4 No funding

☐5 NR[1]

☐6 Other……

Medical area of the study population/patients[2]	Medical area of the exposure	Medical area of the outcome
☐1 Psychiatry	☐1 Psychiatry	☐1 Psychiatry
☐2 Immunology/vaccine	☐2 Immunology/vaccine	☐2 Immunology/vaccine
☐3 Pediatry	☐3 Pediatry	☐3 Pediatry
☐4 Cardiovasular	☐4 Cardiovasular	☐4 Cardiovasular
☐5 Rheumatology	☐5 Rheumatology	☐5 Rheumatology
☐6 Neurology/neurovasc	☐6 Neurology/neurovasc	☐6 Neurology/neurovasc
☐7 Infectiology	☐7 Infectiology	☐7 Infectiology
☐8 Obstetric	☐8 Obstetric	☐8 Obstetric
☐9 Pneumology	☐9 Pneumology	☐9 Pneumology
☐10 Gastro-enterology	☐10 Gastro-enterology	☐10 Gastro-enterology
☐11 Oncology	☐11 Oncology	☐11 Oncology
☐12 Not specified / population based	☐12 Not specified / population based	☐12 Not specified / population based
☐13 Other ……	☐13 Other ……	☐13Other ……

Study period (from the 1st prescription recorded to the last event observed)

Starting date (dd/mm/aaaa) …… Ending date (dd/mm/aaaa) ……

Length …… ☐1 h ☐2 d ☐3 w ☐4 m ☐5 y ☐6 NR

Size of the eligible population in the database[3] (rounded to the nearest thousand) …….. ☐ NR

DATABASES *(to be filled for all the articles)*

Exposure data collection:

A database is used for the exposure assessment ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Date of implementation (dd/mm/aaaa): …… ☐ NR

Geographic area covered: ……

Type of the database:

☐1 Administrative database (prescription reimbursement)

☐2 Institutional/ hospital records (electronic medical records)

☐3 Institutional/ hospital records (paper medical records)

☐4 Primary care database

☐5 Pharmacy records (prescription delivery)

☐6 Interview / Telephone call

☐7 Self-report questionnaire or diary

☐8 Previous cohort study

☐9 Others: ……..

1 Not reported or unclear

2 Population covered by the database, and from which the study sample is taken

3 For example in the study of rosiglitazone and the risk of cardiovascular disease, number of diabetic patients in the database, as reported in the article

Name of the database:

☐1 Dutch Health Care Insurance Board (NL)
☐2 EGB / SNIIR-AM (FR)
☐3 GPRD
☐4 GP Research Network
☐5 Group Health (USA)
☐6 Health Search Database
☐7 Kaiser Permanente (USA)
☐8 Medicaid / Medicare (USA)
☐9 Mediplus Patient Database
☐10 National health insurance database (Taiwan)
☐11 OPED
☐12 Ontario health insurance database (CA)
☐13 Pedianet
☐14 PharMetrics (USA)
☐15 Pharmo
☐16 PDNJ
☐17 RamQ database (Quebec)
☐18 Saskatchewan databases (Canada)
☐19 Tayside Medicine Monitoring Unit (MEMO, Scotland)
☐20 VA database (USA)
☐21 Other: ……

Size of the database

The size of the database is reported ☐1 Yes ☐0 No

If yes: size of the database (rounded to the nearest thousand): ……

Date of last update: ……

Special population covered[4] ☐1 Yes ☐0 No.

Specify: ……

Data collected for the study

Drugs:	Classification code:	Other data:	
☐1 prescription	☐1 ATC	Quantity	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
☐2 delivery	☐2 National drug code (FDA)	Dosage regimen	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
☐3 reimbursement	☐3 Other: ……	Strength	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
☐4 other: …… ☐4 NR		Treatment Indication	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
☐5 NR			

OTC drugs collected[5]: ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR.

Source of OTC collection

☐1 Collected from the database

☐2 collected from an other source: ……

Inpatient drugs collected: ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR.

Source of Inpatient drugs collection

☐1 Collected from the database

☐2 collected from an other source: ……

Validity of data collected:

The validity of recorded prescriptions is referenced ☐1 Yes ☐0 No

4 In terms of demographics

5 Yes in case of pharmaceutical dispensation database. No in case of reimbursement database

or is reported ☐1 Yes ☐0 No.

Specify ……

Event data collection:

A database is used for the event assessment ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The database used for the event's assessment is the same as for the exposure ☐1 Yes ☐0 No.

If not, **date of implementation** (dd/mm/aaaa): …… ☐ NR

Geographic area covered: ……

Type of the database:

☐1 Administrative database (prescription reimbursement)

☐2 Institutional/ hospital records (electronic medical records)

☐3 Institutional/ hospital records (paper medical records)

☐4 Primary care database

☐5 Pharmacy records (prescription delivery)

☐6 Interview / Telephone call

☐7 Self-report questionnaire or diary

☐8 Previous cohort study

☐9 Others: ……

Name of the database:

☐1 Dutch Health Care Insurance Board (NL)

☐2 EGB / SNIIR-AM (FR)

☐3 GPRD

☐4 GP Research Network

☐5 Group Health (USA)

☐6 Health Search Database

☐7 Kaiser Permanente (USA)

☐8 Medicaid / Medicare (USA)

☐9 Mediplus Patient Database

☐10 National health insurance database (Taiwan)

☐11 OPED

☐12 Ontario health insurance database (CA)

☐13 Pedianet

☐14 PharMetrics (USA)

☐15 Pharmo

☐16 PDNJ

☐17 RamQ database (Quebec)

☐18 Saskatchewan databases (Canada)

☐19 Tayside Medicine Monitoring Unit (MEMO, Scotland)

☐20 VA database (USA)

☐21 Other: ……

Size of the database

The size of the database is reported ☐1 Yes ☐0 No.

If yes: size of the database (rounded to the nearest thousand): ……

Date of last update: ……

Special population covered[6] ☐1 Yes ☐0 No.

Specify: ……

Data collected for the study

Diagnoses and procedures reported : ☐1 Yes ☐0 No Classification code reported : ☐1 Yes ☐0 No

inpatient records ☐1 Yes ☐0 No ICD-9 ☐1 Yes ☐0 No

6 In terms of demographics

outpatient records	☐1 Yes ☐0 No	ICD-10	☐1 Yes ☐0 No
primary care record	☐1 Yes ☐0 No	READ / OXMIS	☐1 Yes ☐0 No
specialist referral	☐1 Yes ☐0 No	Other	☐1 Yes ☐0 No …….
other	☐1 Yes ☐0 No ……		

Validity of data collected:

The validity of recorded diagnoses is referenced ☐1 Yes ☐0 No ;

or is reported ☐1 Yes ☐0 No.

Specify ……

Confonding data collection:

A database is used for the confounding data assessment ☐1 Yes ☐0 No

The database used for the confounding data assessment is the same as:

for the exposure ☐1 Yes ☐0 No,

for the event ☐1 Yes ☐0 No.

If not, **date of implementation** (dd/mm/aaaa): …… ☐ NR

Geographic area covered: ……

If not, **type of the database**:

☐1 Administrative database (prescription reimbursement)

☐2 Institutional/ hospital records (electronic medical records)

☐3 Institutional/ hospital records (paper medical records)

☐4 Primary care database

☐5 Pharmacy records (prescription delivery)

☐6 Interview / Telephone call

☐7 Self-report questionnaire or diary

☐8 Previous cohort study

☐9 Others: …….

Name of the database:

☐1 Dutch Health Care Insurance Board (NL)

☐2 EGB / SNIIR-AM (FR)

☐3 GPRD

☐4 GP Research Network

☐5 Group Health (USA)

☐6 Health Search Database

☐7 Kaiser Permanente (USA)

☐8 Medicaid / Medicare (USA)

☐9 Mediplus Patient Database

☐10 National health insurance database (Taiwan)

☐11 OPED

☐12 Ontario health insurance database (CA)

☐13 Pedianet

☐14 PharMetrics (USA)

☐15 Pharmo

☐16 PDNJ

☐17 RamQ database (Quebec)

☐18 Saskatchewan databases (Canada)

☐19 Tayside Medicine Monitoring Unit (MEMO, Scotland)

☐20 VA database (USA)

☐21 Other: ……

Size of the database

The size of the database is reported ☐1 Yes ☐0 No.

If yes: size of the database (rounded to the nearest thousand): ……

Date of last update: ……

Special population covered ☐1 Yes ☐0 No.

Specify: ……

Data collected for the study

Demographics:		**Behaviour:**		**Clinical informations:**	
Age	☐1 Yes ☐0 No[7] ☐2 NR	Alc. consumption	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR	BMI	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
Gender	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR	Smoking status	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR	Co-morbidities	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
Live place	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR	Physical exercise	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR	Family history	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
Ethnicity	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR	Diet	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR	Laboratory tests	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
Socioeco status	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR			X-ray exams	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
				Ttt Indication	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR
				Other therapy	☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Validity of data collected:

The validity of recorded data is referenced ☐1 Yes ☐0 No ;

or is reported ☐1 Yes ☐0 No.

Specify ……

Advantages and disadvantages

Advantages and interests of using databases are reported by the authors ☐1 Yes ☐0 No

Disadvantages or limits of using databases are reported by the authors ☐1 Yes ☐0 No

Specify: ……

……

The remaining form to be filled only for the first 102 articles.

EXPOSITION DATA

Number of distinct studied classes of molecules (only consider the primary analysis) ……

Classes of molecule: …… …… …… ……

…… …… …… ……

The exposure is collected/measured prospectively[8] ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The exposure is measured independently of the case status[9] ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The exposure is measured in the same way during case and control (or exposed/unexposed) periods/patients ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Definition of the exposed group as reported in the article: (only consider the primary analysis) ……

……

The exposure definition uses a proxy ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If yes, which one?

☐1 Prescription

☐2 Delivery

☐3 Reimbursement

---

7 Reported in the article as not collected in the database

8 Yes in case of administrative database

9 Yes in case of different administrative database. May be not independently if the exposure is collected by interview or questionnaire, or in the same database

☐4 Other ……

The exposure definition require a given number (>1) of drug taking: ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If yes, how many? ……..

Classification of the exposure: (only consider the primary analysis. If several classifications, consider they are sensitivity analyses)

Dichotomous variable (yes/no) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Qualitative ordinal variable (past, recent, current, non user short term, long term, non user) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Qualitative nominal variable (regular, non regular user) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Quantitative (cumulative dose) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Quantitative (cumulative length of exposure) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Time dependant definition (person-time) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Characteristics of exposure (only consider the primary analysis)

Average prevalence of the exposure in the study population[10] is reported in the article ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NA[11]

If yes : specify…….

Type of exposure (as reported):	Type of exposure (to your knowledge):
☐1 one shot (e.g. vaccine)	☐1 one shot (e.g. vaccine)
☐2 transient/intermittent[12]	☐2 transient/intermittent
☐3 acute[13] (few days)	☐3 acute (few days)
☐4 sustained (>1 month)	☐4 sustained (>1 month)
☐5 NR	☐5 DK

Time trend exposure in the eligible population is reported[14]: ☐1 Yes ☐0 No

If yes, the time trend is controlled for ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Specify: ……

The probability of exposure is independent of the occurrence of the outcome[15] ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The exposure can be the consequence of the event[16] ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

HEALTH OUTCOME

Definition of the outcome as reported in the article: (only consider the primary analysis)……

Event data collection:

10 For cohort studies, number of exposed patients over the total number of eligible patients ; for case-control studies, prevalence in the control group

11 Not applicable if several events

12 For example treatment of asthma crisis

13 For example antibiotics

14 The risk of exposure vary over time (for example : the medication has market a authorization recently)

15 The exposure is independent of the outcome if the drug can be prescribed after the event. It is not independent if the outcome is death or a contra-indication of the drug

16 Generally, not in this study particularly

The outcome was collected prospectively ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The outcome is collected independently of the exposure status[17] ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The outcome is measured in the same way in case and control periods/patients, or in exposed/unexposed periods/patients ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Definition of the event (only consider the primary analysis)

The event definition is clearly reported (e.g. diagnostic criteria are reported[18]) ☐1 Yes ☐0 No

The event definition uses a proxy[19] ☐1 Yes ☐0 No ☐2 Partly ☐3 NR

If yes, which one……

Characteristic of the event (only consider the primary analysis)

Average prevalence of the event in the exposed group, as reported in the article…….☐ NR ☐ NA (case-control)

Average prevalence of the event in the unexposed group, as reported in the article…….☐ NR ☐ NA (case-control)

Average overall prevalence of the event, as reported in the article[20]…… ☐ NR

Type of event: …….

Recurrence:	Onset:	Reversibility:	Duration:
☐1 recurrent	☐1 acute onset	☐1 reversible[21]	☐1 acute
☐2 unique	☐2 insidious onset	☐2 irreversible[22]	☐2 chronic
		☐3 partially irreversible[23]	

Type of event: …….

Recurrence:	Onset:	Reversibility:	Duration:
☐1 recurrent	☐1 acute onset	☐1 reversible	☐1 acute
☐2 unique	☐2 insidious onset	☐2 irreversible	☐2 chronic
		☐3 partially irreversible	

Type of event: …….

Recurrence:	Onset:	Reversibility:	Duration:
☐1 recurrent	☐1 acute onset	☐1 reversible	☐1 acute
☐2 unique	☐2 insidious onset	☐2 irreversible	☐2 chronic
		☐3 partially irreversible	

Type of event: …….

Recurrence:	Onset:	Reversibility:	Duration:
☐1 recurrent	☐1 acute onset	☐1 reversible	☐1 acute
☐2 unique	☐2 insidious onset	☐2 irreversible	☐2 chronic
		☐3 partially irreversible	

Time trend in event occurrence is reported[24] : ☐1 Yes ☐0 No

If yes, the time trend is controlled for ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR.

---

17 Yes in case of event collected in a different database as the exposure, or in reimbursement database. May be not independently if the outcome is collected by interview or questionnaire or in the same database as the exposure, mainly in prescription or general practice database

18 Thus the study methodology can be replicated

19 e.g. prescription of insuline for diagnosis of diabetes

20 In case-control design, number of total cases included divided by the number of eligible patients in the database over the study period

21 i.e. can be cured

22 i.e. cannot be cured

23 With sequellae or relapses

24 The risk of event varies over time (for example: the incidence was increased after a given date). The risk of event varying with age should not be considered.

How is it controlled for……

EXPOSURE – HEALTH OUTCOME ASSOCIATION **(in the study hypotheses on the primary objective)**

The exposure induces potentially short-term risk/effect (as reported in the article) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The exposure induces potentially short-term risk/effect (to your knowledge) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 DK

Specify: …….

The exposure induces effect potentially after an induction time (as reported in the article) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

The exposure induces effect potentially after an induction time (to your knowledge) ☐1 Yes ☐0 No ☐2 DK

Specify: …….

DESIGN

Type of study :

☐1 Cohort

☐2 Case-control

☐3 Nested case control

☐4 Case-crossover

☐5 Case-time control

☐6 SCCS

☐7 other: ……

If case-crossover or case-time control or SCCS designs:

Definition of the control period: ……..

Length of the control period: …… ☐1 h ☐2 d ☐3 w ☐4 m ☐5 y ☐6 NR

Number of control period per patient: …… ☐ NR ☐ NA (SCCS)

The control period duration is the same for all patients ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR ☐3 NA (SCCS)

Definition of the risk period: ……

Definition is based on:

☐1 physiological evidence

☐2 practical issues

☐3 previous study

☐4 NR

The risk period begins: Time lapse between the start of risk period and the event/exposure:

☐1 before the event …… ☐1 h ☐2 d ☐3 w ☐4 m ☐5 y ☐6 NR

☐2 after the exposure …… ☐1 h ☐2 d ☐3 w ☐4 m ☐5 y ☐6 NR

Length of the risk period …… ☐1 h ☐2 d ☐3 w ☐4 m ☐5 y ☐6 NR

The risk period duration is the same for all patients ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If SCCS designs:

The observation period duration is the same for all patients ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If cohort designs:

Definition of the non exposed group: ……

The groups are matched ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If yes, number of matching criteria ……..

Specifiy the criteria …… …… …… …… …… …… ……

The unexposed group uses an active comparator ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If yes, which one ……..

The control molecule is one from the same pharmacological class[25] ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If case-control or nested case-control designs:

Definition of the control group: ……

The groups are matched ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If yes, number of matching criteria ……..

Specifiy the criteria …… …… …… …… …… …… ……

The unexposed group uses an active comparator ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If yes, which one ……..

The control molecule is one from the same pharmacological class ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

POPULATION

Eligibility criteria

Eligibility criteria are described ☐1 Yes ☐0 No

Only incident cases are included in the study ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Only the incident exposed subjects are included in the study (new user design) ☐1 Yes ☐0 No

If yes, length of the non-exposed period before inclusion …… ☐1 h ☐2 d ☐3 w ☐4 m ☐5 y ☐6 NR

If cohort or case-control or nested case-control designs:

Definition of the study entry for cases/exposed:	Definition of the cohort entry for controls/unexposed:
☐1 A calendar date (the same for all)	☐1 A calendar date (the same for all)
☐2 A random date	☐2 A random date
☐3 Date of hospital discharge	☐3 Date of hospital discharge
☐4 Date of diagnostic	☐4 Date of diagnostic
☐5 Date of first prescription	☐5 Date of first prescription
☐6 Date of the given number of prescription	☐6 Date of the given number of prescription
☐7 Other ……	☐7 Other ……

Representativeness

The study population can be considered as representative of the target population[26] ☐1 Yes ☐0 No

STATISTICS

Sample size

Calculation of the sample size is reported ☐1 Yes ☐0 No

Statistical model.

Type of statistical model used: (only consider the primary analysis)

☐1 Logistic

☐2 Conditional logistic

☐3 Generalized linear

☐4 Cox

☐5 Poisson

25 e.g. an other antidiabetic, or antipsychotic drug

26 Yes in case of population-based study. A database covering special population can't be considered as representative.

☐6 Mantel-Haenszel

☐7 Hierarchical

☐8 Mantel-Haenszel

☐9 Markov

☐10 Other ……

Confounding variables

Adjustment for confounding variables has been made ☐$_1$ **Yes** ☐$_0$ **No**

If yes, which factors are considered? Specify the factors that are reported.

☐$_1$ Socio-demographic factors …….

☐$_2$ Behavioral factors (smoking, diet, physical exercise, etc…) …….

☐$_3$ Biological factors …….

☐$_4$ Clinical factors (BMI, comorbidities, family history, past medical history, etc…) ……

☐$_5$ Other medication …….

☐$_6$ Other ……

Confounding factors are estimated via a proxy[27] ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No

Proxy definition: ……..

Adjustment is made using a propensity score (PS) ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No

PS used in the primary analysis ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No[28]

If yes, method used:

☐$_1$ Adjustment

☐$_2$ Matching

☐$_3$ Stratification

☐$_4$ Inverse probability weight (IPTW)

☐$_5$ Other ……

☐$_6$ NR

Number of patients included in the main analysis with the propensity score …… ☐ NR

Adjustment is made using an instrumental variable (IV) ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No IV used in the primary analysis ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No

Switch exposure status

Some patients switch exposure status over time ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No

If yes, a method to take it into account is reported ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No

How did the authors deal with patients that switch exposure during observation period?

☐$_1$ Excluded them from the analyses

☐$_2$ Considered time dependant exposition

☐$_3$ other ……

Sensitivity analysis

Sensitivity analyses are reported[29] ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No

Detail sensitivity analyses …….

Type of sensitivity analyses performed:

For cohort/case-control studies:

---

27 e.g. insuline precribed for diabetic patients

28 No if PS used in a secondary or sensitivity analysis, or if PS used but no primary analysis can be identified

29 Several definitions of the exposure can be considered as sensitivity analyses, even if not specified.

☐1 Varied definition of exposure

☐2 Varied definition of event

☐3 Varied duration of exposed person-times

☐4 other ……

For case-crossover/case time-control/SCCS studies:

☐1 Varied definition of exposure

☐2 Varied definition of event

☐3 Varied number of control period

☐4 Varied duration of induction period

☐5 Varied duration of control period

☐6 Varied duration of risk period

☐7 other ……

The choice of varied parameters for the sensitivity analyses have been justified: ☐1 Yes ☐0 No

Subgroups analysis

Subgroup analyses have been conducted ☐1 Yes ☐0 No

If yes, the subgroup analyses were planned in advance[30] ☐1 Yes ☐0 No

Type of subgroup analyses performed:

Complete case analysis ☐1 Yes ☐0 No

Other restriction of the population ☐1 Yes ☐0 No ……

Other subgroup ☐1 Yes ☐0 No ……

RESULTS	
Number of missing data is reported	☐1 Yes ☐0 No
Reasons of non participation[31] are reported	☐1 Yes ☐0 No
A dose-response gradient[32] has been estimated	☐1 Yes ☐0 No
A test for trend has been used	☐1 Yes ☐0 No

Main results (only consider the primary analysis)

The estimator of the excess of risk is:

☐1 HR

☐2 RR

☐3 OR

☐4 Relative Incidence

☐5 Incidence Rate Ratio

☐6 Prevalence rate ratio

☐7 Excess Risk

☐8 Absolute risk

☐9 other ……

One main result identified ☐1 **Yes** ☐0 **No**

30 Should be described in the method section

31 e.g. refusals, drops out, cases not matched

32 Either for cumulative dose, or duration of use

If Yes:

If case-crossover study / case-time control study / SCCS: (only consider the primary analysis)

Number of cases: ……

Number of exposed case[33]: ……

Number of unexposed case[34]: ……

If case-time-control: in the control group, natural time trend in drug utilization OR = …… ☐ NR

Association results: ☐ NR
Unadjusted = …… 95% IC ……
Adjusted = …… 95% IC ……

If case-control study: (only consider the primary analysis)

Number of cases: ……

Number of controls ……

Association results: ☐ NR
Unadjusted = …… 95% IC ……
Adjusted = …… 95% IC ……

If cohort study: (only consider the primary analysis)

Number of exposed patients: ……

Number of non exposed patients: ……

Association results: ☐ NR
Unadjusted = …… 95% IC ……
Adjusted = …… 95% IC ……

If other design: (only consider the primary analysis)

Association results: ☐ NR
Unadjusted = …… 95% IC ……
Adjusted = …… 95% IC ……

If more than one main result identified:
Type of effect observed:
☐$_1$ the drug is a risk factor
☐$_2$ the drug is a protective factor
☐$_3$ the drug is either a risk or protective factor (depending on the outcome or the exposition)
☐$_4$ the drug has no effect

Significance of the effect:
☐$_1$ the drug has a significant effect
☐$_2$ the drug has no significant effect
☐$_3$ the drug has either a significant or non significant effect (depending on the outcome or the exposition)

CONCLUSION

In case of subgroups analysis, results vary across subgroups ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No ☐$_2$ NR ☐$_3$ NA

If yes, it changes the degree of significativity (from significant results to non significant, or vice versa)

☐$_1$ Yes ☐$_0$ No ☐$_2$ NR

If yes, it changes the level of risk (from an excess of risk to a preventive risk, or vice versa)

☐$_1$ Yes ☐$_0$ No ☐$_2$ NR

In case of sensitivity analyses, results vary across sensitivity analyses ☐$_1$ Yes ☐$_0$ No ☐$_2$ NR ☐$_3$ NA

If yes, it changes the degree of significativity (from significant results to non significant, or vice versa)

☐$_1$ Yes ☐$_0$ No ☐$_2$ NR

If yes, it changes the level of risk (from an excess of risk to a preventive risk, or vice versa)

33 Exposed case are case whose prescription is given during risk period

34 Unexposed case are case whose prescription is not given during risk period, or case with no prescription

☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

In case of comparison of different designs, results vary across designs ☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR ☐3 NA

If yes, it changes the degree of significativity (from significant results to non significant, or vice versa)

☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

If yes, it changes the level of risk (from an excess of risk to a preventive risk, or vice versa)

☐1 Yes ☐0 No ☐2 NR

Minor validity assumptions of self-controlled designs

	Yes	No
For CCO		
the opportunity of event is the same during case and control time periods		
no time trend in exposure		
If time trend in exposure, CTC use		
For SCCS		
Independence between two consecutive events when recurrent		
If no independence between two consecutive events, use of adapted design		
Probability of further exposure not affected by previous events		
If probability of exposure affected by previous event, use of adapted design		
Event do not affect the short term mortality probability		
If short term mortality affected by the event, use of adapted design		

S3 Appendix: summary of the minor assumptions for use of the self-controlled designs

Minor assumptions for use	Adaptation of the design
Case-crossover	
The opportunity for exposure should be the same during the case and control time periods (e.g. for car crashes studies or studies assessing the risk of alcohol consumption, control period should be chosen as the same day of the week, as driving or drinking behaviour may vary from weekdays to weekends (Maclure and Mittleman 2000, Redelmeier and Tibshirani 1997a, Marshall and Jackson 1993)	Such situation is rare in pharmacoepidemiology
Absence of any time trend in exposure	In case of exposure time trend, use the case-time-control design (Suissa 1995, Suissa 1998)
Self-controlled case series	
Independence of two consecutive events (when recurrent)	In case of dependant recurrences, use only the first event, or consider a cluster of events as a unique event (Farrington and Hocine 2010, Whitaker, Farrington et al. 2006)
The probability of further exposure should not be affected by a previous event	In case of event-independent exposure, exclude person-time before exposure and start the observation period with the age at exposure (Farrington, Whitaker et al. 2009, Whitaker, Hocine et al. 2009, Kuhnert, Hecker et al. 2011)
The occurrence of an event should not affect the short-term mortality or the duration of the observation period	In case of event-independent observation period, use a pseudo-likelihood approach or a modified case-series method(Farrington, Whitaker et al. 2009, Whitaker, Hocine et al. 2009, Farrington, Anaya-Izquierdo et al. 2011)

S4 Appendix: List of articles included in the analyses

Articles from the last half of 2011

1. Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA*, et al.* Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study Journal of the National Cancer Institute. 2011 Oct 5;103(19):1461-8. DOI:10.1093/jnci/djr291
2. Allenet B, Schmidlin S, Genty C, Bosson JL. Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism Pharmacoepidemiology and drug safety. 2012 Jan;21(1):42-8. DOI:10.1002/pds.2210
3. Ambegaonkar BM, Wentworth C, Allen C, Sazonov V. Association between extended-release niacin treatment and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: analysis of an administrative-claims database Metabolism: clinical and experimental. 2011 Jul;60(7):1038-44. DOI:10.1016/j.metabol.2010.11.001
4. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population The Annals of pharmacotherapy. 2011 Oct;45(10):1230-9. DOI:10.1345/aph.1Q110
5. Andrade SE, Lo JC, Roblin D, Fouayzi H, Connor DF, Penfold RB*, et al.* Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus Pediatrics. 2011 Dec;128(6):1135-41. DOI:10.1542/peds.2011-0855
6. Arbouw ME, Movig KL, van Staa TP, Egberts AC, Souverein PC, de Vries F. Dopaminergic drugs and the risk of hip or femur fracture: a population-based case-control study Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011 Jul;22(7):2197-204. DOI:10.1007/s00198-010-1455-3
7. Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Guideline adherence and macrolides reduced mortality in outpatients with pneumonia Respiratory medicine. 2012 Mar;106(3):451-8. DOI:10.1016/j.rmed.2011.11.017
8. Azoulay L, Yin H, Benayoun S, Renoux C, Boivin JF, Suissa S. Androgen-deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer European urology. 2011 Dec;60(6):1244-50. DOI:10.1016/j.eururo.2011.08.041
9. Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Wilkinson GS, Goodwin JS. Osteonecrosis of the jaw in older osteoporosis patients treated with intravenous bisphosphonates The Annals of pharmacotherapy. 2011 Oct;45(10):1199-206. DOI:10.1345/aph.1Q239
10. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis Gynecologic oncology. 2011 Nov;123(2):200-4. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.06.038
11. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, Hemingway H, Ray KK, Begg A*, et al.* Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction--a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD) European heart journal. 2011 Oct;32(19):2376-86. DOI:10.1093/eurheartj/ehr340
12. Boudreau DM, Yu O, Gray SL, Raebel MA, Johnson J, Larson EB. Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics: prevalence and outcomes Journal of the American Geriatrics Society. 2011 Nov;59(11):2069-76. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03654.x
13. Buchs AE, Silverman BG. Incidence of malignancies in patients with diabetes mellitus and correlation with treatment modalities in a large Israeli health maintenance organization: a historical cohort study Metabolism: clinical and experimental. 2011 Oct;60(10):1379-85. DOI:10.1016/j.metabol.2011.05.002
14. Chao C, Xu L, Abrams DI, Towner WJ, Horberg MA, Leyden WA*, et al.* HMG-CoA reductase inhibitors (statins) use and risk of non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive persons Aids. 2011 Sep 10;25(14):1771-7. DOI:10.1097/QAD.0b013e328349c67a
15. Cheng MH, Chiu HF, Ho SC, Tsai SS, Wu TN, Yang CY. Statin use and the risk of colorectal cancer: a population-based case-control study World journal of gastroenterology : WJG. 2011 Dec 21;17(47):5197-202. DOI:10.3748/wjg.v17.i47.5197
16. Chiu HF, Chang CC, Ho SC, Wu TN, Yang CY. Statin use and the risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study Pancreas. 2011 Jul;40(5):669-72. DOI:10.1097/MPA.0b013e31821fd5cd
17. Chiu HF, Ho SC, Chang CC, Wu TN, Yang CY. Statins are associated with a reduced risk of gastric cancer: a population-based case-control study The American journal of gastroenterology. 2011 Dec;106(12):2098-103. DOI:10.1038/ajg.2011.277
18. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC*, et al.* ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults The New England journal of medicine. 2011 Nov 17;365(20):1896-904. DOI:10.1056/NEJMoa1110212
19. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders Archives of general psychiatry. 2011 Nov;68(11):1104-12. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.73
20. Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2011;26(4):699-708. DOI:10.3233/JAD-2011-110347
21. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration American journal of

ophthalmology. 2011 Aug;152(2):266-72. DOI:10.1016/j.ajo.2011.01.053
22. Deno KM, Schaper J. Glucose control in the medical patient: bolus insulin dosing compared to basal-bolus insulin dosing Medsurg nursing : official journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses. 2011 Sep-Oct;20(5):217-22, 34; quiz 23.
23. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort Anesthesia and analgesia. 2011 Nov;113(5):1143-51. DOI:10.1213/ANE.0b013e3182147f42
24. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Lelorier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2011 Jul 1;57(3):245-53. DOI:10.1097/QAI.0b013e31821d33a5
25. Elder DH, Wei L, Szwejkowski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M*, et al.* The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study Journal of the American College of Cardiology. 2011 Nov 8;58(20):2084-91. DOI:10.1016/j.jacc.2011.07.043
26. Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T*, et al.* Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults Journal of the American Geriatrics Society. 2011 Oct;59(10):1883-90. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03591.x
27. Fong DS, Poon KY. Recent statin use and cataract surgery American journal of ophthalmology. 2012 Feb;153(2):222-8 e1. DOI:10.1016/j.ajo.2011.08.001
28. Goodney PP, Travis L, Lucas FL, Fillinger MF, Goodman DC, Cronenwett JL*, et al.* Survival after open versus endovascular thoracic aortic aneurysm repair in an observational study of the Medicare population Circulation. 2011 Dec 13;124(24):2661-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033944
29. Gribbin J, Hubbard R, Gladman J, Smith C, Lewis S. Risk of falls associated with antihypertensive medication: self-controlled case series Pharmacoepidemiology and drug safety. 2011 Aug;20(8):879-84. DOI:10.1002/pds.2176
30. Griffiths R, Mikhael J, Gleeson M, Danese M, Dreyling M. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma Blood. 2011 Nov 3;118(18):4808-16. DOI:10.1182/blood-2011-04-348367
31. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL*, et al.* Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases Jama. 2011 Dec 7;306(21):2331-9. DOI:10.1001/jama.2011.1692
32. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG*, et al.* ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults Jama. 2011 Dec 28;306(24):2673-83. DOI:10.1001/jama.2011.1830
33. Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Retrospective comparison of early versus late treatment with fluticasone propionate/salmeterol after an asthma exacerbation The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. 2011 Sep;48(7):721-8. DOI:10.3109/02770903.2011.599908
34. Hashikata H, Harada KH, Kagimura T, Nakamura M, Koizumi A. Usefulness of a large automated health records database in pharmacoepidemiology Environmental health and preventive medicine. 2011 Sep;16(5):313-9. DOI:10.1007/s12199-010-0201-y
35. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease The American journal of gastroenterology. 2011 Dec;106(12):2146-53. DOI:10.1038/ajg.2011.283
36. Hoh BL, Kleinhenz DT, Chi YY, Mocco J, Barker FG, 2nd. Incidence of ventricular shunt placement for hydrocephalus with clipping versus coiling for ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database: 2002 to 2007 World neurosurgery. 2011 Dec;76(6):548-54. DOI:10.1016/j.wneu.2011.05.054
37. Hsiao FY, Huang WF, Chen YM, Wen YW, Kao YH, Chen LK*, et al.* Hip and subtrochanteric or diaphyseal femoral fractures in alendronate users: a 10-year, nationwide retrospective cohort study in Taiwanese women Clinical therapeutics. 2011 Nov;33(11):1659-67. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.09.006
38. Hsiao FY, Mullins CD, Onukwugha E, Pandya N, Hanna N. Comparative effectiveness of different chemotherapeutic regimens on survival of people aged 66 and older with stage III colon cancer: a "real world" analysis using Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data Journal of the American Geriatrics Society. 2011 Sep;59(9):1717-23. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03501.x
39. Huang CC, Chan WL, Chen YC, Chen TJ, Chou KT, Lin SJ*, et al.* Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan Clinical therapeutics. 2011 Oct;33(10):1365-70. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.08.010
40. Jing Y, Johnston SS, Fowler R, Bates JA, Forbes RA, Hebden T. Comparison of second-generation antipsychotic treatment on psychiatric hospitalization in Medicaid beneficiaries with bipolar disorder Journal of medical economics. 2011;14(6):777-86. DOI:10.3111/13696998.2011.625066
41. Kemppainen KJ, Tammela TL, Auvinen A, Murtola TJ. The association between antihypertensive drug use and incidence of prostate cancer in Finland: a population-based case-control study Cancer causes & control : CCC. 2011 Oct;22(10):1445-52. DOI:10.1007/s10552-011-9819-3
42. Khatod M, Inacio MC, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty The Journal of bone and joint surgery. American volume. 2011 Oct 5;93(19):1767-72. DOI:10.2106/JBJS.J.01130
43. Kim MH, Smith PJ, Jhaveri M, Lin J, Klingman D. One-year treatment persistence and potential adverse events

among patients with atrial fibrillation treated with amiodarone or sotalol: a retrospective claims database analysis Clinical therapeutics. 2011 Nov;33(11):1668-81 e1. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.10.005
44. Kociol RD, Hammill BG, Hernandez AF, Klaskala W, Mills RM, Curtis LH*, et al.* Pharmacologic prophylaxis for venous thromboembolism and 30-day outcomes among older patients hospitalized with heart failure: an analysis from the ADHERE national registry linked to Medicare claims Clinical cardiology. 2011 Nov;34(11):682-8. DOI:10.1002/clc.20986
45. Kuo CC, Lee CT, Lee IM, Ho SC, Yang CY. Risk of herpes zoster in patients treated with long-term hemodialysis: a matched cohort study American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012 Mar;59(3):428-33. DOI:10.1053/j.ajkd.2011.10.049
46. Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study The American journal of gastroenterology. 2012 Jan;107(1):46-52. DOI:10.1038/ajg.2011.384
47. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy Menopause. 2011 Oct;18(10):1052-9. DOI:10.1097/gme.0b013e3182175e5c
48. Laredo L, Vargas E, Blasco AJ, Aguilar MD, Moreno A, Portoles A. Risk of cerebrovascular accident associated with use of antipsychotics: population-based case-control study Journal of the American Geriatrics Society. 2011 Jul;59(7):1182-7. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03479.x
49. Lasky T, Greenspan J, Ernst FR, Gonzalez L. Dopamine and dobutamine use in preterm or low birth weight neonates in the premier 2008 database Clinical therapeutics. 2011 Dec;33(12):2082-8. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.11.001
50. Lemeshow S, Sorensen HT, Phillips G, Yang EV, Antonsen S, Riis AH*, et al.* beta-Blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2011 Oct;20(10):2273-9. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-11-0249
51. Leonard CE, Bilker WB, Newcomb C, Kimmel SE, Hennessy S. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia Pharmacoepidemiology and drug safety. 2011 Sep;20(9):903-13. DOI:10.1002/pds.2181
52. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study Bmj. 2011;343:d5931. DOI:10.1136/bmj.d5931
53. Lin CF, Gau CS, Wu FL, Hsiao FY, Bai CH, Shen LJ. Impact of ezetimibe coadministered with statins on cardiovascular events following acute coronary syndrome: a 3-year population-based retrospective cohort study in Taiwan Clinical therapeutics. 2011 Sep;33(9):1120-31. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.08.002
54. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy Gastroenterology. 2011 Jul;141(1):71-9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.03.049
55. Lu PY, Hsieh CF, Tsai YW, Huang WF. Alendronate and raloxifene use related to cardiovascular diseases: differentiation by different dosing regimens of alendronate Clinical therapeutics. 2011 Sep;33(9):1173-9. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.07.012
56. Luo JC, Leu HB, Huang KW, Huang CC, Hou MC, Lin HC*, et al.* Incidence of bleeding from gastroduodenal ulcers in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2011 Dec 13;183(18):E1345-51. DOI:10.1503/cmaj.110299
57. Martin-Merino E, Johansson S, Morris T, Garcia Rodriguez LA. Androgen deprivation therapy and the risk of coronary heart disease and heart failure in patients with prostate cancer: a nested case-control study in UK primary care Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 2011 Nov 1;34(11):1061-77. DOI:10.2165/11594540-000000000-00000
58. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, Gorodischer R. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy Digestive diseases and sciences. 2012 Mar;57(3):699-705. DOI:10.1007/s10620-011-1940-3
59. Neuner JM, Yen TW, Sparapani RA, Laud PW, Nattinger AB. Fracture risk and adjuvant hormonal therapy among a population-based cohort of older female breast cancer patients Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2011 Nov;22(11):2847-55. DOI:10.1007/s00198-010-1493-x
60. Norgaard M, Nielsen RB, Jacobsen JB, Gradus JL, Stenager E, Koch-Henriksen N*, et al.* Use of penicillin and other antibiotics and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study American journal of epidemiology. 2011 Oct 15;174(8):945-8. DOI:10.1093/aje/kwr201
61. Nurgalieva Z, Liu CC, Du XL. Chemotherapy use and risk of bone marrow suppression in a large population-based cohort of older women with breast and ovarian cancer Medical oncology. 2011 Sep;28(3):716-25. DOI:10.1007/s12032-010-9512-5
62. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP*, et al.* Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011 Sep 1;29(25):3381-8. DOI:10.1200/JCO.2010.34.3426
63. Oudit GY, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Use of oral proton pump inhibitors is not associated with harm in patients with chronic heart failure in an ambulatory setting European journal of heart failure. 2011 Nov;13(11):1211-5. DOI:10.1093/eurjhf/hfr104
64. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management Clinical therapeutics. 2011 Sep;33(9):1190-203.

DOI:10.1016/j.clinthera.2011.08.008
65. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C*, et al.* Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study Bmj. 2011;343:d7222. DOI:10.1136/bmj.d7222
66. Rajan SS, Lyman GH, Stearns SC, Carpenter WR. Effect of primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor use on incidence of neutropenia hospitalizations for elderly early-stage breast cancer patients receiving chemotherapy Medical care. 2011 Jul;49(7):649-57. DOI:10.1097/MLR.0b013e318215c42e
67. Ram CV, Ramaswamy K, Qian C, Biskupiak J, Ryan A, Quah R*, et al.* Blood pressure outcomes in patients receiving angiotensin II receptor blockers in primary care: a comparative effectiveness analysis from electronic medical record data Journal of clinical hypertension. 2011 Nov;13(11):801-12. DOI:10.1111/j.1751-7176.2011.00539.x
68. Rani FA, Byrne P, Cranswick N, Murray ML, Wong IC. Mortality in children and adolescents prescribed antipsychotic medication: a retrospective cohort study using the UK general practice research database Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 2011 Sep 1;34(9):773-81. DOI:10.2165/11591120-000000000-00000
69. Rascati KL, Richards KM, Lopez D, Cheng LI, Wilson JP. Progression to insulin for patients with diabetes mellitus using the Texas Medicaid database Clinical therapeutics. 2011 Dec;33(12):2016-20. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.10.018
70. Ravera S, van Rein N, de Gier JJ, de Jong-van den Berg LT. Road traffic accidents and psychotropic medication use in The Netherlands: a case-control study British journal of clinical pharmacology. 2011 Sep;72(3):505-13. DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.03994.x
71. Ray P, Black S, Shinefield H, Dillon A, Carpenter D, Lewis E*, et al.* Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15-59 years of age Vaccine. 2011 Sep 2;29(38):6592-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.06.112
72. Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure Pharmacoepidemiology and drug safety. 2012 Jan;21(1):34-41. DOI:10.1002/pds.2267
73. Ried LD, Jia H, Feng H, Cameon R, Wang X, Tueth M*, et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and depression are associated with poststroke mortality The Annals of pharmacotherapy. 2011 Jul;45(7-8):888-97. DOI:10.1345/aph.1P478
74. Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Martin-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care Bmj. 2011;343:d4094. DOI:10.1136/bmj.d4094
75. Sandhu RK, Bakal JA, Ezekowitz JA, McAlister FA. Risk stratification schemes, anticoagulation use and outcomes: the risk--treatment paradox in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation Heart. 2011 Dec;97(24):2046-50. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300901
76. Schmidt M, Christiansen CF, Horvath-Puho E, Glynn RJ, Rothman KJ, Sorensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2011 Jul;9(7):1326-33. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04354.x
77. Schneider-Lindner V, Quach C, Hanley JA, Suissa S. Antibacterial drugs and the risk of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2011 Dec;165(12):1107-14. DOI:10.1001/archpediatrics.2011.143
78. Schwartzberg L, Jackson J, Jain G, Balu S, Buchner D. Impact of 5-HT(3) RA selection within triple antiemetic regimens on uncontrolled highly emetogenic chemotherapy-induced nausea/vomiting Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2011 Aug;11(4):481-8. DOI:10.1586/erp.11.47
79. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis The American journal of gastroenterology. 2011 Dec;106(12):2133-42. DOI:10.1038/ajg.2011.304
80. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L. Effectiveness of statins on total cholesterol and cardiovascular disease and all-cause mortality in osteoarthritis and rheumatoid arthritis The Journal of rheumatology. 2012 Jan;39(1):32-40. DOI:10.3899/jrheum.110318
81. Smith SW, Sato M, Gore SD, Baer MR, Ke X, McNally D*, et al.* Erythropoiesis-stimulating agents are not associated with increased risk of thrombosis in patients with myelodysplastic syndromes Haematologica. 2012 Jan;97(1):15-20. DOI:10.3324/haematol.2011.051755
82. Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011 Jul;26(7):1561-7. DOI:10.1002/jbmr.356
83. Swindle JP, Potash J, Kulakodlu M, Kuznik A, Buikema A. Drug utilization patterns and cardiovascular outcomes in elderly patients newly initiated on atorvastatin or simvastatin The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2011 Dec;9(6):471-82. DOI:10.1016/j.amjopharm.2011.09.004
84. Tamim HM, Musallam KM, Al Kadri HM, Boivin JF, Collet JP. Antibiotic use and risk of gynecological cancer European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2011 Dec;159(2):388-93. DOI:10.1016/j.ejogrb.2011.06.018
85. Tsadok MA, Jackevicius CA, Rahme E, Essebag V, Eisenberg MJ, Humphries KH*, et al.* Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2011 Sep 6;183(12):E817-23. DOI:10.1503/cmaj.101800
86. Vitry AI, Roughead EE, Ramsay EN, Preiss AK, Ryan P, Gilbert AL*, et al.* Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderly population Pharmacoepidemiology and drug safety. 2011 Oct;20(10):1057-63.
87. Walker AJ, West J, Grainge MJ, Card TR. Angiotensin converting enzyme inhibitors and hepatocellular carcinoma

incidence in the General Practice Research Database Cancer causes & control : CCC. 2011 Dec;22(12):1743-7. DOI:10.1007/s10552-011-9837-1
88. Wang MT, Li IH, Lee WJ, Huang TY, Leu HB, Chan AL. Exposure to sennoside-digoxin interaction and risk of digoxin toxicity: a population-based nested case-control study European journal of heart failure. 2011 Nov;13(11):1238-43. DOI:10.1093/eurjhf/hfr091
89. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, Ord CB, Walker GV, Fuller CD*, et al.* Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011 Dec 10;29(35):4627-32. DOI:10.1200/JCO.2010.33.8020
90. Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ. Association of mean weekly epoetin alfa dose with mortality risk in a retrospective cohort study of Medicare hemodialysis patients American journal of nephrology. 2011;34(4):298-308. DOI:10.1159/000330693
91. Williams DJ, Cooper WO, Kaltenbach LA, Dudley JA, Kirschke DL, Jones TF*, et al.* Comparative effectiveness of antibiotic treatment strategies for pediatric skin and soft-tissue infections Pediatrics. 2011 Sep;128(3):e479-87. DOI:10.1542/peds.2010-3681
92. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011 Nov;6(11):2662-8. DOI:10.2215/CJN.04550511
93. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, Strauss GM, Lurslurchachai L, Federman A*, et al.* Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIA lung cancer: observational cohort study Bmj. 2011;343:d4013. DOI:10.1136/bmj.d4013
94. Yu AP, Guerin A, de Leon DP, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M*, et al.* Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD Respiratory medicine. 2011 Dec;105(12):1861-71. DOI:10.1016/j.rmed.2011.07.001

Articles from the first half of 2014

1. Yang TF, Chu H, Ou SM*, et al.* Effect of statin therapy on mortality in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 2014 Jul 1; 114(1):94-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.03.064
2. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J*, et al.* Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19; 370(25):2397-407. DOI:10.1056/NEJMoa1312828
3. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG*, et al.* Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA*. 2014 Jun 11; 311(22):2288-96. DOI:10.1001/jama.2014.4312
4. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Fonarow GC*, et al.* Association between prophylactic implantable cardioverter-defibrillators and survival in patients with left ventricular ejection fraction between 30% and 35%. *JAMA*. 2014 Jun 4; 311(21):2209-15. DOI:10.1001/jama.2014.5310
5. Solomon MD, Go AS, Shilane D*, et al.* Comparative effectiveness of clopidogrel in medically managed patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 3; 63(21):2249-57. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.586
6. Dy CJ, Bozic KJ, Pan TJ*, et al.* Risk factors for early revision after total hip arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jun; 66(6):907-15. DOI:10.1002/acr.22240
7. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T*, et al.* Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG*. 2014 Jun; 121(7):895-900. DOI:10.1111/1471-0528.12617
8. Laksman ZW, Krahn AD, Dorian P*, et al.* Greater mortality risk among patients with delayed follow-up after implantable cardioverter defibrillator procedures. *Can J Cardiol*. 2014 Jun; 30(6):598-605. DOI:10.1016/j.cjca.2014.03.028
9. Pauriah M, Elder DH, Ogston S*, et al.* High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study. *Heart*. 2014 Jun; 100(11):867-72. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304678
10. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014 Jun; 133(6):e1555-60. DOI:10.1542/peds.2013-3504
11. Masoudi FA, Mi X, Curtis LH*, et al.* Comparative effectiveness of cardiac resynchronization therapy with an implantable cardioverter-defibrillator versus defibrillator therapy alone: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014 May 6; 160(9):603-11. DOI:10.7326/m13-1879
12. Weir MA, Fleet JL, Vinden C*, et al.* Hyponatremia and sodium picosulfate bowel preparations in older adults. *Am J Gastroenterol*. 2014 May; 109(5):686-94. DOI:10.1038/ajg.2014.20
13. Lee YW, Chen TL, Shih YR*, et al.* Adjunctive traditional Chinese medicine therapy improves survival in patients with advanced breast cancer: a population-based study. *Cancer*. 2014 May 1; 120(9):1338-44. DOI:10.1002/cncr.28579
14. Garg G, Yee C, Schwartz K*, et al.* Patterns of care, predictors, and outcomes of chemotherapy in elderly women with early-stage uterine carcinosarcoma: a population-based analysis. *Gynecol Oncol*. 2014 May; 133(2):242-9. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.02.021
15. VanderWalde NA, Meyer AM, Deal AM*, et al.* Effectiveness of chemoradiation for head and neck cancer in an older patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 May 1; 89(1):30-7. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.01.053

16. Writing Committee for the UKA-RMDEMRUG. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014 May; 121(5):1092-101. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.11.031
17. Leal AD, Kadakia KC, Looker S*, et al.* Fosaprepitant-induced phlebitis: a focus on patients receiving doxorubicin/cyclophosphamide therapy. *Support Care Cancer*. 2014 May; 22(5):1313-7. DOI:10.1007/s00520-013-2089-8
18. Veeranki SP, Gebretsadik T, Dorris SL*, et al.* Association of folic acid supplementation during pregnancy and infant bronchiolitis. *Am J Epidemiol*. 2014 Apr 15; 179(8):938-46. DOI:10.1093/aje/kwu019
19. Haynes AB, You YN, Hu CY*, et al.* Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998-2007. *Cancer*. 2014 Apr 15; 120(8):1162-70. DOI:10.1002/cncr.28545
20. Racine A, Cuerq A, Bijon A*, et al.* Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol*. 2014 Apr; 109(4):563-9. DOI:10.1038/ajg.2014.8
21. Wang HH, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis*. 2014 Apr; 63(4):604-11. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.10.013
22. Thiel de Bocanegra H, Chang R, Howell M, Darney P. Interpregnancy intervals: impact of postpartum contraceptive effectiveness and coverage. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Apr; 210(4):311 e1-8. DOI:10.1016/j.ajog.2013.12.020
23. Wald R, Shariff SZ, Adhikari NK*, et al.* The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study*. *Crit Care Med*. 2014 Apr; 42(4):868-77. DOI:10.1097/ccm.0000000000000042
24. Huang KW, Leu HB, Luo JC*, et al.* Different peptic ulcer bleeding risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients receiving different dialysis. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr; 59(4):807-13. DOI:10.1007/s10620-013-2973-6
25. Rudnisky CJ, Wan D, Weis E. Antibiotic choice for the prophylaxis of post-cataract extraction endophthalmitis. *Ophthalmology*. 2014 Apr; 121(4):835-41. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.08.046
26. Schwartz BS, Bailey-Davis L, Bandeen-Roche K*, et al.* Attention deficit disorder, stimulant use, and childhood body mass index trajectory. *Pediatrics*. 2014 Apr; 133(4):668-76. DOI:10.1542/peds.2013-3427
27. Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, FitzGerald JM. Dispensation of long-acting beta agonists with or without inhaled corticosteroids, and risk of asthma-related hospitalisation: a population-based study. *Thorax*. 2014 Apr; 69(4):328-34. DOI:10.1136/thoraxjnl-2013-203998
28. Weich S, Pearce HL, Croft P*, et al.* Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348:g1996. DOI:10.1136/bmj.g1996
29. Olszewski AJ, Ali S. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Ann Hematol*. 2014 Mar; 93(3):449-58. DOI:10.1007/s00277-013-1900-4
30. de Oliveira Sato J, Albuquerque Pedrosa Fernandes T, Bicalho do Nascimento C, Corrente JE, Saad-Magalhaes C. Probability of remission of juvenile idiopathic arthritis following treatment with steroid joint injection. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Mar-Apr; 32(2):291-6
31. Alexandre L, Clark AB, Bhutta HY*, et al.* Statin use is associated with reduced risk of histologic subtypes of esophageal cancer: a nested case-control analysis. *Gastroenterology*. 2014 Mar; 146(3):661-8. DOI:10.1053/j.gastro.2013.11.046
32. Liu CJ, Chu YT, Shau WY*, et al.* Treatment of patients with dual hepatitis C and B by peginterferon alpha and ribavirin reduced risk of hepatocellular carcinoma and mortality. *Gut*. 2014 Mar; 63(3):506-14. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304370
33. Bekelis K, Missios S, MacKenzie TA*, et al.* Predicting inpatient complications from cerebral aneurysm clipping: the Nationwide Inpatient Sample 2005-2009. *J Neurosurg*. 2014 Mar; 120(3):591-8. DOI:10.3171/2013.8.jns13228
34. Clark NP, Delate T, Riggs CS*, et al.* Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern Med*. 2014 Mar; 174(3):409-16. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.13957
35. Lee DS, Markwardt S, McAvay GJ*, et al.* Effect of beta-blockers on cardiac and pulmonary events and death in older adults with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Care*. 2014 Mar; 52 Suppl 3:S45-51. DOI:10.1097/mlr.0000000000000035
36. Hatoum H, Khanna D, Lin SJ*, et al.* Achieving serum urate goal: a comparative effectiveness study between allopurinol and febuxostat. *Postgrad Med*. 2014 Mar; 126(2):65-75. DOI:10.3810/pgm.2014.03.2741
37. Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L*, et al.* Antiparkinson drug adherence and its association with health care utilization and economic outcomes in a Medicare Part D population. *Value Health*. 2014 Mar; 17(2):196-204. DOI:10.1016/j.jval.2013.12.003
38. Wang KL, Liu CJ, Chao TF*, et al.* Risk of new-onset diabetes mellitus versus reduction in cardiovascular events with statin therapy. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 15; 113(4):631-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.10.043
39. Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 10; 32(5):438-43. DOI:10.1200/jco.2013.52.4645
40. Cooper WO, Cheetham TC, Li DK*, et al.* Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb; 66(2):444-50. DOI:10.1002/art.38262
41. Wijeysundera DN, Beattie WS, Wijeysundera HC*, et al.* Duration of preoperative beta-blockade and outcomes after

major elective noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2014 Feb; 30(2):217-23. DOI:10.1016/j.cjca.2013.10.011
42. van den Ban E, Souverein P, Meijer W*, et al.* Association between ADHD drug use and injuries among children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Feb; 23(2):95-102. DOI:10.1007/s00787-013-0432-8
43. Makar GA, Holmes JH, Yang YX. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Feb; 106(2):djt374. DOI:10.1093/jnci/djt374
44. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A*, et al.* Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics*. 2014 Feb; 133(2):204-10. DOI:10.1542/peds.2013-0923
45. Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH, Yeh PS, Li YH. Impact of early statin therapy in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jan; 129(1):41-8. DOI:10.1111/ane.12143
46. Matias SL, Dewey KG, Quesenberry CP, Jr., Gunderson EP. Maternal prepregnancy obesity and insulin treatment during pregnancy are independently associated with delayed lactogenesis in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jan; 99(1):115-21. DOI:10.3945/ajcn.113.073049
47. Ahmed A, Bourge RC, Fonarow GC*, et al.* Digoxin use and lower 30-day all-cause readmission for Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *Am J Med*. 2014 Jan; 127(1):61-70. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.08.027
48. Wang YP, Chen YT, Tsai CF*, et al.* Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry*. 2014 Jan; 171(1):54-61. DOI:10.1176/appi.ajp.2013.12111467
49. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan; 66(1):185-96. DOI:10.1002/art.38203
50. Steingrub JS, Lagu T, Rothberg MB*, et al.* Treatment with neuromuscular blocking agents and the risk of in-hospital mortality among mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2014 Jan; 42(1):90-6. DOI:10.1097/CCM.0b013e31829eb7c9
51. Moore SE, McGrail KM, Peterson S*, et al.* Infliximab in ulcerative colitis: the impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jan; 57(1):83-90. DOI:10.1097/DCR.0000000000000003
52. van der Putten LJ, Hoskins P, Tinker A*, et al.* Population-based treatment and outcomes of Stage I uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan; 132(1):61-4. DOI:10.1016/j.ygyno.2013.11.002
53. Wu CS, Gau SS, Lai MS. Long-term antidepressant use and the risk of type 2 diabetes mellitus: a population-based, nested case-control study in Taiwan. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan; 75(1):31-8; quiz 8. DOI:10.4088/JCP.13m08421
54. Pittman CB, Davis LA, Zeringue AL*, et al.* Myocardial infarction risk among patients with fractures receiving bisphosphonates. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jan; 89(1):43-51. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.08.021
55. Kruh JN, Yang P, Suelves AM, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2014 Jan; 121(1):358-64. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.07.019
56. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Gamble JM*, et al.* Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jan; 16(1):22-9. DOI:10.1111/dom.12173
57. Bener A, Dogan M, Barakat L, Al-Hamaq AO. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of various statins in dyslipidemic diabetic patients. *Indian J Pharmacol*. 2014 Jan-Feb; 46(1):88-93. DOI:10.4103/0253-7613.125184
58. Bera R, Offord S, Zubek D*, et al.* Hospitalization resource utilization and costs among Medicaid insured patients with schizophrenia with different treatment durations of long-acting injectable antipsychotic therapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb; 34(1):30-5. DOI:10.1097/JCP.0b013e3182a6082a
59. Chang CH, Chang YC, Wu LC*, et al.* Different angiotensin receptor blockers and incidence of diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:91. DOI:10.1186/1475-2840-13-91
60. Chen JM, Chang CW, Chang TH*, et al.* Effects of statins on incident dementia in patients with type 2 DM: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2014; 9(2):e88434. DOI:10.1371/journal.pone.0088434
61. Chiang YY, Chen KB, Tsai TH, Tsai WC. Lowered cancer risk with ACE inhibitors/ARBs: a population-based cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Jan; 16(1):27-33. DOI:10.1111/jch.12228
62. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K*, et al.* Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *Emerg Med J*. 2014 Mar; 31(3):201-6. DOI:10.1136/emermed-2012-202058
63. Crockett SD, Schectman R, Sturmer T, Kappelman MD. Topiramate use does not reduce flares of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2014 Jul; 59(7):1535-43. DOI:10.1007/s10620-014-3040-7
64. Curtis B, Lage MJ. Glycemic control among patients with type 2 diabetes who initiate basal insulin: a retrospective cohort study. *J Med Econ*. 2014 Jan; 17(1):21-31. DOI:10.3111/13696998.2013.862538
65. Daniel S, Koren G, Lunenfeld E*, et al.* Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *CMAJ*. 2014 Mar 18; 186(5):E177-82. DOI:10.1503/cmaj.130605
66. Erie JC, Brue SM, Chamberlain AM, Hodge DO. Selective serotonin reuptake inhibitor use and increased risk of cataract surgery: a population-based, case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul; 158(1):192-7 e1. DOI:10.1016/j.ajo.2014.03.006
67. Fraser DM, Sullivan FM, Thompson AM, McCowan C. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29; 111(3):623-7. DOI:10.1038/bjc.2014.264
68. Friedman GD, Schwalbe J, Achacoso N*, et al.* Antidepressants and testicular cancer. *Cancer Causes Control*. 2014 Feb; 25(2):251-8. DOI:10.1007/s10552-013-0327-5

69. Funch D, Gydesen H, Tornoe K, Major-Pedersen A, Chan KA. A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Mar; 16(3):273-5. DOI:10.1111/dom.12230
70. Gonda DD, Khalessi AA, McCutcheon BA*, et al.* Long-term follow-up of unruptured intracranial aneurysms repaired in California. *J Neurosurg*. 2014 Jun; 120(6):1349-57. DOI:10.3171/2014.3.jns131159
71. Gourin CG, Dy SM, Herbert RJ*, et al.* Treatment, survival, and costs of laryngeal cancer care in the elderly. *Laryngoscope*. 2014 Aug; 124(8):1827-35. DOI:10.1002/lary.24574
72. Grewal S, Vetter J, Brandes SB, Strope SA. A population-based analysis of contemporary rates of reoperation for penile prosthesis procedures. *Urology*. 2014 Jul; 84(1):112-6. DOI:10.1016/j.urology.2014.02.028
73. Grytli HH, Fagerland MW, Fossa SD, Tasken KA. Association between use of beta-blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease. *Eur Urol*. 2014 Mar; 65(3):635-41. DOI:10.1016/j.eururo.2013.01.007
74. Hamon M, Bonello L, Marso S*, et al.* Comparison of bivalirudin versus heparin(s) during percutaneous coronary interventions in patients receiving prasugrel: a propensity-matched study. *Clin Cardiol*. 2014 Jan; 37(1):14-20. DOI:10.1002/clc.22208
75. Kim YI, Kim SY, Cho SJ*, et al.* Long-term metformin use reduces gastric cancer risk in type 2 diabetics without insulin treatment: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr; 39(8):854-63. DOI:10.1111/apt.12660
76. Kim J, Kim K, Kim Y*, et al.* The association between inhaled long-acting bronchodilators and less in-hospital care in newly-diagnosed COPD patients. *Respir Med*. 2014 Jan; 108(1):153-61. DOI:10.1016/j.rmed.2013.08.003
77. Kenaan M, Seth M, Aronow HD*, et al.* Preprocedural statin use in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2014 Jul; 168(1):110-6 e3. DOI:10.1016/j.ahj.2014.03.016
78. Kaplan AL, Trinh QD, Sun M*, et al.* Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med*. 2014 Apr; 11(4):1063-70. DOI:10.1111/jsm.12429
79. Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL, Barkmeier AJ. Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: a population-based study. *Ophthalmology*. 2014 Jun; 121(6):1269-73. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.12.006
80. Karam C, Mauermann ML, Johnston PB*, et al.* Immune-mediated neuropathies following stem cell transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jun; 85(6):638-42. DOI:10.1136/jnnp-2013-306657
81. Kruep EJ, Phillips E, Hogue S, Eaddy M. Early symptom improvement and discontinuation of 5-alpha-reductase inhibitor (5ARI) therapy in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Ann Pharmacother*. 2014 Mar; 48(3):343-8. DOI:10.1177/1060028013514213
82. Kuo SC, Chen YT, Lee YT*, et al.* Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan; 58(2):197-203. DOI:10.1093/cid/cit708
83. Lai EC, Hsieh CY, Kao Yang YH, Lin SJ. Detecting potential adverse reactions of sulpiride in schizophrenic patients by prescription sequence symmetry analysis. *PLoS One*. 2014; 9(2):e89795. DOI:10.1371/journal.pone.0089795
84. Lin JW, Chang CH, Caffrey JL, Wu LC, Lai MS. Examining the association of olmesartan and other angiotensin receptor blockers with overall and cause-specific mortality. *Hypertension*. 2014 May; 63(5):968-76. DOI:10.1161/hypertensionaha.113.02550
85. Lin KJ, De Caterina R, Garcia Rodriguez LA. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal bleeding in primary versus secondary cardiovascular prevention: a population-based, nested case-control study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Jan; 7(1):70-7. DOI:10.1161/circoutcomes.113.000494
86. Lipitz-Snyderman A, Sepkowitz KA, Elkin EB*, et al.* Long-term central venous catheter use and risk of infection in older adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 1; 32(22):2351-6. DOI:10.1200/jco.2013.53.3018
87. MacDonald SE, Dover DC, Simmonds KA, Svenson LW. Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2014 Aug 5; 186(11):824-9. DOI:10.1503/cmaj.140078
88. Olszewski AJ, Winer ES, Castillo JJ. Improved survival with rituximab-based chemoimmunotherapy in older patients with extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Res*. 2014 Aug; 38(8):866-73. DOI:10.1016/j.leukres.2014.04.009
89. Patorno E, Glynn RJ, Hernandez-Diaz S, Liu J, Schneeweiss S. Studies with many covariates and few outcomes: selecting covariates and implementing propensity-score-based confounding adjustments. *Epidemiology*. 2014 Mar; 25(2):268-78. DOI:10.1097/ede.0000000000000069
90. Pawaskar M, Tuttle KR, Li Q, Best JH, Anderson PW. Observational study of kidney function and albuminuria in patients with type 2 diabetes treated with exenatide BID versus insulin glargine. *Ann Pharmacother*. 2014 May; 48(5):571-6. DOI:10.1177/1060028013520597
91. Rathmann W, Schloot NC, Kostev K*, et al.* Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014 Feb; 122(2):92-9. DOI:10.1055/s-0033-1363684
92. Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 2014 Feb 3; 32(6):645-50. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.12.011
93. Schneider C, Adamcova M, Jick SS*, et al.* Use of anti-malarial drugs and the risk of developing eye disorders. *Travel Med Infect Dis*. 2014 Jan-Feb; 12(1):40-7. DOI:10.1016/j.tmaid.2013.07.007
94. Shah TR, Rockman CB, Adelman MA*, et al.* Nationwide comparative impact of thoracic endovascular aortic repair of

acute uncomplicated type B aortic dissections. *Vasc Endovascular Surg*. 2014 Apr; 48(3):230-3. DOI:10.1177/1538574413518122
95. Shai A, Rennert HS, Rennert G*, et al.* Statins, aspirin and risk of thromboembolic events in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2014 May; 133(2):304-8. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.03.006
96. Shalev V, Goldshtein I, Halpern Y, Chodick G. Association between persistence with statin therapy and reduction in low-density lipoprotein cholesterol level: analysis of real-life data from community settings. *Pharmacotherapy*. 2014 Jan; 34(1):1-8. DOI:10.1002/phar.1326
97. Shariff N, Rahim S, Jain S, Barrington W, Saba S. Long-term outcome of defibrillator recipients included in the federal audit conducted by the Department of Justice. *Am J Cardiol*. 2014 Sep 1; 114(5):723-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.06.003
98. Shen C, Shih YC, Xu Y, Yao JC. Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. *Cancer*. 2014 Jul 1; 120(13):2039-49. DOI:10.1002/cncr.28653
99. Shih CC, Hsu YT, Wang HH*, et al.* Decreased risk of stroke in patients with traumatic brain injury receiving acupuncture treatment: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2014; 9(2):e89208. DOI:10.1371/journal.pone.0089208
100. Siriwardena AN, Asghar Z, Coupland CC. Influenza and pneumococcal vaccination and risk of stroke or transient ischaemic attack-matched case control study. *Vaccine*. 2014 Mar 10; 32(12):1354-61. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.01.029
101. Tsai HT, Isaacs C, Fu AZ*, et al.* Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin((R))) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb; 144(1):163-70. DOI:10.1007/s10549-014-2836-7
102. Tseng CH. Human insulin does not increase prostate cancer risk in Taiwanese. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Feb; 12(1):e7-12. DOI:10.1016/j.clgc.2013.08.004
103. Wang JL, Chang CH, Lin JW*, et al.* Infection, antibiotic therapy and risk of colorectal cancer: a nationwide nested case-control study in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Int J Cancer*. 2014 Aug 15; 135(4):956-67. DOI:10.1002/ijc.28738
104. Ward PR, Wong MD, Moore R, Naeim A. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Geriatr Oncol*. 2014 Jan; 5(1):57-64. DOI:10.1016/j.jgo.2013.10.002
105. Wu CY, Lin JT, Ho HJ*, et al.* Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2014 Jul; 147(1):143-51 e5. DOI:10.1053/j.gastro.2014.03.048
106. Xie RH, Guo Y, Krewski D*, et al.* Beta-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG*. 2014 Aug; 121(9):1090-6. DOI:10.1111/1471-0528.12678

Annexes de l'article sur l'utilisation appropriée des *self-controlled*

Supplementary Material S1: MEDLINE search algorithm

Terms to identify self-controlled designs (excluding non-original articles, reviews or trials)

("case-crossover"[Tiab] OR "case crossover"[Tiab] OR "case cross-over"[Tiab] OR "case cross over"[Tiab]

OR "case-time-control"[Tiab] OR "case time-control"[Tiab] OR "case-time control"[Tiab] OR "case time control"[Tiab] OR "self-controlled case series"[Tiab] OR "self controlled case series"[Tiab] OR "self controlled case-series"[Tiab] OR "self-controlled case-series"[Tiab] OR "case series analysis"[All Fields] OR ("self control"[All Fields] AND "case series"[All Fields]) OR "case-only"[Tiab] OR "case only"[Tiab] OR "self-controlled design"[Tiab] OR "self controlled design"[Tiab])

NOT

("review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "case reports"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase I"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "double-blind"[Tiab] OR "placebo-controlled"[Tiab] OR "pilot study"[Tiab] OR "pilot projects"[Tiab])

Limits : Humans, English, French, 1st January 2011 – 31st december 2014

Supplementary Material S2: Standardized extraction form and specific validity assumptions

Voir S2 Appendix: Standardized extraction form and specific validity assumptions dans les Annexes de l'article sur les opportunités d'utilisation des *self-controlled*

Supplementary Material S3: Articles included in the review

1. Chang CH, Chen HC, Lin JW, Kuo CW, Shau WY, Lai MS. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Jul; 20(7):763-71. DOI:10.1002/pds.2140
2. Chang CH, Lin JW, Chen HC, Kuo CW, Shau WY, Lai MS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of lower gastrointestinal adverse events: a nationwide study in Taiwan. Gut. 2011 Oct; 60(10):1372-8. DOI:10.1136/gut.2010.229906
3. Choi NK, Chang Y, Jung SY, Choi YK, Lee J, Lee JH, et al. A population-based case-crossover study of polyethylene glycol use and acute renal failure risk in the elderly. World J Gastroenterol. 2011 Feb 7; 17(5):651-6. DOI:10.3748/wjg.v17.i5.651
4. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. BMJ. 2012; 345:e4388. DOI:10.1136/bmj.e4388
5. Gribbin J, Hubbard R, Gladman J, Smith C, Lewis S. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants and the risk of falls in older people: case-control and case-series analysis of a large UK primary care database. Drugs Aging. 2011 Nov 1; 28(11):895-902. DOI:10.2165/11592860-000000000-00000
6. Gribbin J, Hubbard R, Gladman J, Smith C, Lewis S. Risk of falls associated with antihypertensive medication: self-controlled case series. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011 Aug; 20(8):879-84. DOI:10.1002/pds.2176
7. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Risk of liver injury associated with Chinese herbal products containing radix bupleuri in 639,779 patients with hepatitis B virus infection. PLoS One. 2011; 6(1):e16064. DOI:10.1371/journal.pone.0016064
8. Lee YC, Chang CH, Lin JW, Chen HC, Lin MS, Lai MS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. Liver Int. 2012 May; 32(5):859-66. DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02739.x
9. Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Platelet aggregation inhibitors, vitamin K antagonists and risk of subarachnoid hemorrhage. J Thromb Haemost. 2011 Mar; 9(3):517-23. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.04170.x
10. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation. 2012 May 1; 125(17):2092-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467

11. Seitz DP, Campbell RJ, Bell CM, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, et al. Short-term exposure to antidepressant drugs and risk of acute angle-closure glaucoma among older adults. J Clin Psychopharmacol. 2012 Jun; 32(3):403-7. DOI:10.1097/JCP.0b013e31825420a1
12. Shau WY, Chen HC, Chen ST, Chou HW, Chang CH, Kuo CW, et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. BMC Cardiovasc Disord. 2012; 12:4. DOI:10.1186/1471-2261-12-4
13. Smith SW, Sato M, Gore SD, Baer MR, Ke X, McNally D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents are not associated with increased risk of thrombosis in patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2012 Jan; 97(1):15-20. DOI:10.3324/haematol.2011.051755
14. Stowe J, Andrews N, Bryan P, Seabroke S, Miller E. Risk of convulsions in children after monovalent H1N1 (2009) and trivalent influenza vaccines: a database study. Vaccine. 2011 Nov 28; 29(51):9467-72. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.10.029
15. Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks S, Crowcroft NS, Van Walraven C, et al. Adverse events following 12 and 18 month vaccinations: a population-based, self-controlled case series analysis. PLoS One. 2011; 6(12):e27897. DOI:10.1371/journal.pone.0027897
16. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. Am J Med. 2012 Dec; 125(12):1228 e23- e28. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.05.027
17. Wu CS, Wang SC, Cheng YC, Gau SS. Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. Am J Psychiatry. 2011 May; 168(5):511-21. DOI:10.1176/appi.ajp.2010.10071064
18. Yang YH, Lai JN, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization related to motor vehicle accidents among people taking zolpidem: a case-crossover study. J Epidemiol. 2011; 21(1):37-43
19. Benchimol EI, Hawken S, Kwong JC, Wilson K. Safety and utilization of influenza immunization in children with inflammatory bowel disease. Pediatrics. 2013 Jun; 131(6):e1811-20. DOI:10.1542/peds.2012-3567
20. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. JAMA Intern Med. 2013 May 13; 173(9):754-61. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.3795
21. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. BMJ. 2013; 347:f6320. DOI:10.1136/bmj.f6320
22. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JA. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. CMAJ. 2013 Jul 9; 185(10):E475-82. DOI:10.1503/cmaj.121730
23. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med. 2012 Dec 10; 172(22):1739-44. DOI:10.1001/2013.jamainternmed.469
24. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. Osteoporos Int. 2013 Oct; 24(10):2649-57. DOI:10.1007/s00198-013-2369-7
25. Choi NK, Lee J, Chang Y, Kim YJ, Kim JY, Song HJ, et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation: a nationwide case-crossover study. Endoscopy. 2014 Jun; 46(6):465-70. DOI:10.1055/s-0034-1365419
26. Chui CS, Man KK, Cheng CL, Chan EW, Lau WC, Cheng VC, et al. An investigation of the potential association between retinal detachment and oral fluoroquinolones: a self-controlled case series study. J Antimicrob Chemother. 2014 Sep; 69(9):2563-7. DOI:10.1093/jac/dku145
27. Dodd CN, Romio SA, Black S, Vellozzi C, Andrews N, Sturkenboom M, et al. International collaboration to assess the risk of Guillain Barre Syndrome following Influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. Vaccine. 2013 Sep 13; 31(40):4448-58. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.06.032
28. Fardet L, Nazareth I, Whitaker HJ, Petersen I. Severe neuropsychiatric outcomes following discontinuation of long-term glucocorticoid therapy: a cohort study. J Clin Psychiatry. 2013 Apr; 74(4):e281-6. DOI:10.4088/JCP.12m08034
29. Li X, Zhang Z, Duke J. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of pancreatitis: a self-controlled case series analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 Mar; 23(3):234-9
30. Liu CL, Shau WY, Chang CH, Wu CS, Lai MS. Pneumonia risk and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. J Epidemiol. 2013 Sep 5; 23(5):344-50
31. Liu CL, Shau WY, Wu CS, Lai MS. Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blockers and pneumonia risk among stroke patients. J Hypertens. 2012 Nov; 30(11):2223-9. DOI:10.1097/HJH.0b013e328357a87a
32. Orriols L, Wilchesky M, Lagarde E, Suissa S. Prescription of antidepressants and the risk of road traffic crash in the elderly: a case-crossover study. Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov; 76(5):810-5. DOI:10.1111/bcp.12090
33. Raman SR, Marshall SW, Haynes K, Gaynes BN, Naftel AJ, Sturmer T. Stimulant treatment and injury among children with attention deficit hyperactivity disorder: an application of the self-controlled case series study design. Inj Prev. 2013 Jun; 19(3):164-70. DOI:10.1136/injuryprev-2012-040483
34. Wang YP, Chen YT, Tsai CF, Li SY, Luo JC, Wang SJ, et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. Am J Psychiatry. 2014 Jan; 171(1):54-61. DOI:10.1176/appi.ajp.2013.12111467
35. Wu CS, Wang SC, Gau SS, Tsai HJ, Cheng YC. Association of stroke with the receptor-binding profiles of antipsychotics-a case-crossover study. Biol Psychiatry. 2013 Mar 1; 73(5):414-21. DOI:10.1016/j.biopsych.2012.07.006
36. Wu IC, Lin MY, Yu FJ, Hsieh HM, Chiu KF, Wu MT. A short-term effect of low-dose aspirin on major hemorrhagic risks in primary prevention: a case-crossover design. PLoS One. 2014; 9(5):e98326. DOI:10.1371/journal.pone.0098326
37. Abrams JY, Weintraub ES, Baggs JM, McCarthy NL, Schonberger LB, Lee GM, et al. Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. Vaccine. 2015 Jan 3; 33(2):382-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.10.044

38. Andrews N, Stowe J, Miller E, Svanstrom H, Johansen K, Bonhoeffer J, et al. A collaborative approach to investigating the risk of thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination in England and Denmark. Vaccine. 2012 Apr 19; 30(19):3042-6. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.06.009
39. Arnheim-Dahlstrom L, Hallgren J, Weibull CE, Sparen P. Risk of presentation to hospital with epileptic seizures after vaccination with monovalent AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine (Pandemrix): self controlled case series study. BMJ. 2012; 345:e7594. DOI:10.1136/bmj.e7594
40. Berard A, Azoulay L, Nakhai-Pour HR, Moussally K. Isotretinoin and the risk of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic disorders. Dermatology. 2011; 223(1):45-51. DOI:10.1159/000330326
41. Berry SD, Zhu Y, Choi H, Kiel DP, Zhang Y. Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture. Osteoporos Int. 2013 Feb; 24(2):689-95. DOI:10.1007/s00198-012-2053-3
42. Bjorkenstam C, Moller J, Ringback G, Salmi P, Hallqvist J, Ljung R. An association between initiation of selective serotonin reuptake inhibitors and suicide - a nationwide register-based case-crossover study. PLoS One. 2013; 8(9):e73973. DOI:10.1371/journal.pone.0073973
43. Brauer R, Smeeth L, Anaya-Izquierdo K, Timmis A, Denaxas SC, Farrington CP, et al. Antipsychotic drugs and risks of myocardial infarction: a self-controlled case series study. Eur Heart J. 2015 Apr 21; 36(16):984-92. DOI:10.1093/eurheartj/ehu263
44. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, Buttery J, Lopert R, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. Clin Infect Dis. 2013 Nov; 57(10):1427-34. DOI:10.1093/cid/cit520
45. Chang CH, Lin JW, Lin CH, Chen HC, Hwang JJ, Lai MS. Effectiveness and safety of extracranial carotid stent placement: a nationwide self-controlled case-series study. J Formos Med Assoc. 2015 Mar; 114(3):274-81. DOI:10.1016/j.jfma.2014.05.001
46. Choi NK, Lee J, Chang Y, Jung SY, Kim YJ, Lee SM, et al. Polyethylene glycol bowel preparation does not eliminate the risk of acute renal failure: a population-based case-crossover study. Endoscopy. 2013; 45(3):208-13. DOI:10.1055/s-0032-1326031
47. Dassanayake TL, Jones AL, Michie PT, Carter GL, McElduff P, Stokes BJ, et al. Risk of road traffic accidents in patients discharged following treatment for psychotropic drug overdose: a self-controlled case series study in Australia. CNS Drugs. 2012 Mar 1; 26(3):269-76. DOI:10.2165/11599790-000000000-00000
48. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, et al. Risk of Guillain-Barre syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. JAMA. 2012 Jul 11; 308(2):175-81. DOI:10.1001/jama.2012.7342
49. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. Vaccine. 2013 Oct 9; 31(43):4961-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.08.024
50. Douglas IJ, Langham J, Bhaskaran K, Brauer R, Smeeth L. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. BMJ. 2013; 346:f1936. DOI:10.1136/bmj.f1936
51. Fife D, Zhu V, Voss E, Levy-Clarke G, Ryan P. Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases. Drug Saf. 2014 Mar; 37(3):171-82. DOI:10.1007/s40264-014-0138-y
52. Fosbol EL, Olsen AM, Olesen JB, Andersson C, Kober L, Torp-Pedersen C, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy people and specific cerebrovascular safety. Int J Stroke. 2014 Oct; 9(7):943-5. DOI:10.1111/j.1747-4949.2012.00863.x
53. Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. Vaccine. 2011 Feb 1; 29(6):1145-9. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.12.017
54. Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, Glanz JM, Daley MF, Xu S, et al. Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. Pediatrics. 2014 Jun; 133(6):e1492-9. DOI:10.1542/peds.2013-3429
55. Hambidge SJ, Ross C, Glanz J, McClure D, Daley MF, Xu S, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine is not associated with sickle cell crises in children. Pediatrics. 2012 Jan; 129(1):e54-9. DOI:10.1542/peds.2011-1294
56. Hambidge SJ, Ross C, McClure D, Glanz J. Trivalent inactivated influenza vaccine is not associated with sickle cell hospitalizations in adults from a large cohort. Vaccine. 2011 Oct 26; 29(46):8179-81. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.09.002
57. Hanf M, Quantin C, Farrington P, Benzenine E, Hocine NM, Velten M, et al. Validation of the French national health insurance information system as a tool in vaccine safety assessment: application to febrile convulsions after pediatric measles/mumps/rubella immunization. Vaccine. 2013 Dec 2; 31(49):5856-62. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.09.052
58. Hawken S, Manuel DG, Deeks SL, Kwong JC, Crowcroft NS, Wilson K. Underestimating the safety benefits of a new vaccine: the impact of acellular pertussis vaccine versus whole-cell pertussis vaccine on health services utilization. Am J Epidemiol. 2012 Dec 1; 176(11):1035-42. DOI:10.1093/aje/kws167
59. Huang WT, Tang FW, Yang SE, Chih YC, Chuang JH. Safety of inactivated monovalent pandemic (H1N1) 2009 vaccination during pregnancy: a population-based study in Taiwan. Vaccine. 2014 Nov 12; 32(48):6463-8. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.09.054
60. Huang WT, Yang HW, Liao TL, Wu WJ, Yang SE, Chih YC, et al. Safety of pandemic (H1N1) 2009 monovalent vaccines in taiwan: a self-controlled case series study. PLoS One. 2013; 8(3):e58827. DOI:10.1371/journal.pone.0058827
61. Jung SY, Choi NK, Kim JY, Chang Y, Song HJ, Lee J, et al. Short-acting nifedipine and risk of stroke in elderly hypertensive patients. Neurology. 2011 Sep 27; 77(13):1229-34. DOI:10.1212/WNL.0b013e318230201a
62. Kang DY, Park S, Rhee CW, Kim YJ, Choi NK, Lee J, et al. Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. J Prev Med Public Health. 2012 Jul; 45(4):219-26. DOI:10.3961/jpmph.2012.45.4.219

63. Koopmans PC, Bos JH, de Jong van den Berg LT. Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Aug; 21(8):865-71. DOI:10.1002/pds.3267
64. Lee CH, Jang EJ, Hyun MK, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: a case-crossover study. Respirology. 2013 Oct; 18(7):1116-27. DOI:10.1111/resp.12127
65. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Case-crossover design: an alternative strategy for detecting drug-induced liver injury. J Clin Epidemiol. 2012 May; 65(5):560-7. DOI:10.1016/j.jclinepi.2011.11.002
66. Lee JK, Lee J, Park SS, Heo EY, Park YS, Lee CH, et al. Effect of inhalers on the development of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Mar; 18(3):363-70. DOI:10.5588/ijtld.13.0255
67. Lin ST, Chen CC, Tsang HY, Lee CS, Yang P, Cheng KD, et al. Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. Circulation. 2014 Jul 15; 130(3):235-43. DOI:10.1161/circulationaha.114.008779
68. Macartney KK, Gidding HF, Trinh L, Wang H, McRae J, Crawford N, et al. Febrile seizures following measles and varicella vaccines in young children in Australia. Vaccine. 2015 Mar 10; 33(11):1412-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.10.071
69. Man KK, Chan EW, Coghill D, Douglas I, Ip P, Leung LP, et al. Methylphenidate and the risk of trauma. Pediatrics. 2015 Jan; 135(1):40-8. DOI:10.1542/peds.2014-1738
70. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder M, Romio S, Schuemie MJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. Gastroenterology. 2014 Oct; 147(4):784-92 e9; quiz e13-4. DOI:10.1053/j.gastro.2014.06.007
71. Meuleners LB, Duke J, Lee AH, Palamara P, Hildebrand J, Ng JQ. Psychoactive medications and crash involvement requiring hospitalization for older drivers: a population-based study. J Am Geriatr Soc. 2011 Sep; 59(9):1575-80. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03561.x
72. Mullooly JP, Schuler R, Mesa J, Drew L, DeStefano F. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of premature infants. Vaccine. 2011 Oct 13; 29(44):7611-7. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.08.022
73. Orriols L, Foubert-Samier A, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Philip P, et al. Prescription of antiepileptics and the risk of road traffic crash. J Clin Pharmacol. 2013 Mar; 53(3):339-44. DOI:10.1002/jcph.10
74. Pariente A, Fourrier-Reglat A, Ducruet T, Farrington P, Beland SG, Dartigues JF, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. Arch Intern Med. 2012 Apr 23; 172(8):648-53; discussion 54-5. DOI:10.1001/archinternmed.2012.28
75. Pottegard A, dePont Christensen R, Wang SV, Gagne JJ, Larsen TB, Hallas J. Pharmacoepidemiological assessment of drug interactions with vitamin K antagonists. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 Nov; 23(11):1160-7. DOI:10.1002/pds.3714
76. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. Drug Saf. 2011 Jul 1; 34(7):567-75. DOI:10.2165/11588470-000000000-00000
77. Pratt NL, Ramsay EN, Kemp A, Kalisch-Ellett LM, Shakib S, Caughey GE, et al. Ranibizumab and risk of hospitalisation for ischaemic stroke and myocardial infarction in patients with age-related macular degeneration: a self-controlled case-series analysis. Drug Saf. 2014 Dec; 37(12):1021-7. DOI:10.1007/s40264-014-0231-2
78. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Use of case-time-control design in pharmacovigilance applications: exploration with high-risk medications and unplanned hospital admissions in the Western Australian elderly. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Nov; 22(11):1159-70. DOI:10.1002/pds.3469
79. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Impact of specific Beers Criteria medications on associations between drug exposure and unplanned hospitalisation in elderly patients taking high-risk drugs: a case-time-control study in Western Australia. Drugs Aging. 2014 Apr; 31(4):311-25. DOI:10.1007/s40266-014-0164-6
80. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Association between potentially inappropriate medications from the Beers criteria and the risk of unplanned hospitalization in elderly patients. Ann Pharmacother. 2014 Jan; 48(1):6-16. DOI:10.1177/1060028013504904
81. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Are high-care nursing home residents at greater risk of unplanned hospital admission than other elderly patients when exposed to Beers potentially inappropriate medications? Geriatr Gerontol Int. 2014 Oct; 14(4):934-41. DOI:10.1111/ggi.12200
82. Price SD, Holman CD, Sanfilippo FM, Emery JD. Does ongoing general practitioner care in elderly patients help reduce the risk of unplanned hospitalization related to Beers potentially inappropriate medications? Geriatr Gerontol Int. 2015 Aug; 15(8):1031-9. DOI:10.1111/ggi.12400
83. Quinn HE, Wood NJ, Cannings KL, Dey A, Wang H, Menzies RI, et al. Intussusception after monovalent human rotavirus vaccine in Australia: severity and comparison of using healthcare database records versus case confirmation to assess risk. Pediatr Infect Dis J. 2014 Sep; 33(9):959-65. DOI:10.1097/inf.0000000000000362
84. Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Roughead EE. Proton pump inhibitors and the risk of pneumonia: a comparison of cohort and self-controlled case series designs. BMC Med Res Methodol. 2013; 13:82. DOI:10.1186/1471-2288-13-82
85. Ramsay EN, Roughead EE, Ewald B, Pratt NL, Ryan P. A self-controlled case series to assess the effectiveness of beta blockers for heart failure in reducing hospitalisations in the elderly. BMC Med Res Methodol. 2011; 11:106. DOI:10.1186/1471-2288-11-106
86. Ravera S, van Rein N, de Gier JJ, de Jong-van den Berg LT. A comparison of pharmacoepidemiological study designs in medication use and traffic safety research. Eur J Epidemiol. 2012 Jun; 27(6):473-81. DOI:10.1007/s10654-012-9689-3

87. Rogers MA, Micic D, Blumberg N, Young VB, Aronoff DM. Storage duration of red blood cell transfusion and Clostridium difficile infection: a within person comparison. PLoS One. 2014; 9(2):e89332. DOI:10.1371/journal.pone.0089332
88. Romio S, Weibel D, Dieleman JP, Olberg HK, de Vries CS, Sammon C, et al. Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines: a multinational self-controlled case series in Europe. PLoS One. 2014; 9(1):e82222. DOI:10.1371/journal.pone.0082222
89. Schurink-Van't Klooster TM, de Ridder MA, Kemmeren JM, van der Lei J, Dekker F, Sturkenboom M, et al. Examining a possible association between human papilloma virus (HPV) vaccination and migraine: results of a cohort study in the Netherlands. Eur J Pediatr. 2015 May; 174(5):641-9. DOI:10.1007/s00431-014-2444-x
90. Shin JY, Choi NK, Jung SY, Lee J, Kwon JS, Park BJ. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. J Psychopharmacol. 2013 Jul; 27(7):638-44. DOI:10.1177/0269881113482530
91. Soderberg KC, Laflamme L, Moller J. Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. A nationwide, register-based, case-crossover study in Sweden. CNS Drugs. 2013 Feb; 27(2):155-61. DOI:10.1007/s40263-013-0038-1
92. Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J, et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. JAMA. 2012 Feb 22; 307(8):823-31. DOI:10.1001/jama.2012.165
93. Sun Y, Wu CS, Olsen J. Trimethoprim use before pregnancy and risk of congenital malformation: reanalyzed using a case-crossover design and a case-time-control design. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014 Oct; 23(10):1076-83. DOI:10.1002/pds.3691
94. Toh S, Mitchell AA, Anderka M, de Jong-van den Berg LT, Hernandez-Diaz S. Antibiotics and oral contraceptive failure - a case-crossover study. Contraception. 2011 May; 83(5):418-25. DOI:10.1016/j.contraception.2010.08.020
95. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. J Intern Med. 2012 May; 271(5):510-20. DOI:10.1111/j.1365-2796.2011.02474.x
96. Tseng HF, Sy LS, Qian L, Marcy SM, Jackson LA, Glanz J, et al. Safety of a tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine when used off-label in an elderly population. Clin Infect Dis. 2013 Feb; 56(3):315-21. DOI:10.1093/cid/cis871
97. Turkiewicz A, Vicente RP, Ohlsson H, Tyden P, Merlo J. Revising the link between proton-pump inhibitors and risk of acute myocardial infarction-a case-crossover analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Jan; 71(1):125-9. DOI:10.1007/s00228-014-1779-6
98. Ueyama H, Hinotsu S, Tanaka S, Urushihara H, Nakamura M, Nakamura Y, et al. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. Drug Saf. 2014 Apr; 37(4):259-68. DOI:10.1007/s40264-014-0148-9
99. Wang S, Linkletter C, Dore D, Mor V, Buka S, Maclure M. Age, antipsychotics, and the risk of ischemic stroke in the Veterans Health Administration. Stroke. 2012 Jan; 43(1):28-31. DOI:10.1161/strokeaha.111.617191
100. Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Andersson C, et al. Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. Clin Pharmacol Ther. 2012 Jul; 92(1):72-9. DOI:10.1038/clpt.2011.368
101. Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Fosbol EL, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. Clin Pharmacol Ther. 2014 Oct; 96(4):490-7. DOI:10.1038/clpt.2014.139
102. Wijlaars LP, Nazareth I, Whitaker HJ, Evans SJ, Petersen I. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis. BMJ Open. 2013; 3(9):e003247. DOI:10.1136/bmjopen-2013-003247
103. Wilson K, Ducharme R, Ward B, Hawken S. Increased emergency room visits or hospital admissions in females after 12-month MMR vaccination, but no difference after vaccinations given at a younger age. Vaccine. 2014 Feb 26; 32(10):1153-9. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.01.010
104. Wilson K, Hawken S. Incidence of adverse events in premature children following 2-month vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2012 May; 8(5):592-5. DOI:10.4161/hv.19377
105. Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, Manuel DG, Henningsen KH, et al. Impact of birth weight at term on rates of emergency room visits and hospital admissions following vaccination at 2 months of age. Vaccine. 2011 Oct 26; 29(46):8267-74. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.08.107
106. Wilson K, Hawken S, Potter BK, Chakraborty P, Kwong J, Crowcroft N, et al. Patterns of emergency room visits, admissions and death following recommended pediatric vaccinations - a population based study of 969,519 vaccination events. Vaccine. 2011 May 12; 29(21):3746-52. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.03.044
107. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. CMAJ. 2011 Feb 22; 183(3):303-7. DOI:10.1503/cmaj.100702

Supplementary Material S4a: Validity assumptions for each article describing a case-crossover design

Reference (details in Appendix 3)	Type of exposure	Intermittent exposure	Outcome of interest	Rare event	Abrupt onset event	Same opportunity of exposure during case and control periods	Absence of time trend in exposure, or design adaptation, such as use of case-time-control design
Berry, JAMA Intern Med, 2013	Non-benzodiazepine hypnotic drugs	unclear	Hip fracture	Y	Y	Y	N
Bird, CMAJ, 2013	Fluoroquinolones	Y	Acute kidney injury	Y	Y	Y	Y
Choi, Endoscopy, 2014	Oral sodium phosphate	Y	Acute renal failure	Y	Y	Y	Y
Liu, J Epidemiol 2014	ACE inhibitors	N	Pneumonia	Y	Y	Y	Y
Orriols, BJCP 2013	Antidepressant	Y	Car crash	Y	Y	N	Y
Wu, Biol Psychiatry 2013	Psychotropes	N	Stroke	Y	Y	Y	N
Wu, Plos One, 2014	Low dose aspirin	N	Hemorragia (cerebral or gastrointestinal)	Y	Y	Y	Y
Wang, Am J Psychiatry, 2014	Short term use of SSRI antidepressants	Y	UGIB	Y	Y	Y	Y
Weiss Smith, Hematologia 2012	EPO	Y	DVT/PE	Y	Y	Y	Y
Chang, J Med Econ, 2011	NSAID	Y	Hospitalisation for UGIB	Y	Y	Y	Y
Chang, Gut, 2011	NSAID	Y	Hospitalisation for LGIB	Y	Y	Y	Y
Choi, World J Gastroenterol, 2011	PEG	Y	Hospitalisation for acute renal failure	Y	Y	Y	Y
Yang, J Epidemiol, 2011	Benzodiazepine	Y	Car crash	Y	Y	Y	Y
Lee, Plos One, 2011	Radix bupleuri	unclear	Hospitalisation for liver injuries	Y	Y	Y	Y
Risselada, J Thrombosis and Haemostasis, 2011	Anti-platelet agregant Or AVK	N	Hospitalisation for subarachnoidal hemorrhage	Y	Y	Y	Y
Wu, Am J Psychiatry 2011	Antidepressant	N	Hospitalisation for CV events	Y	Y	Y	Y
Rogers, Circulation, 2012	EPO, chemo or antidepressive drug	Y	Hospitalisation for DVT/PE	Y	Y	Y	Y
Shau, BMC Cardiovascular Disorders, 2012	NSAID	Y	New hospitalisation for AMI	Y	Y	Y	Y
Seitz, J Clin Psychopharmacol, 2012	Antidepressant	Y	Acute glaucoma	Y	Y	Y	Y
Wise, Am J Med, 2012	Quinolone	Y	Achilles tendonitis or tendon rupture	Y	Y	Y	N
Lee, Liver Int, 2012	NSAID	Y	UGIB	Y	Y	Y	Y
Liu, J Hypertension, 2012	ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers	N	Hospitalisation for pneumonia	N	Y	Y	Y
Berard, Dermatol, 2011	Isotretinoid prescription	Y	Diagnosis or hospitalizations for MI, stroke, PE, thrombosis, thrombophlebitis	N	Y	Y	Y

Reference (details in Appendix 3)	Type of exposure	Intermittent exposure	Outcome of interest	Rare event	Abrupt onset event	Same opportunity of exposure during case and control periods	Absence of time trend in exposure, or design adaptation, such as use of case-time-control design
Lee, In J Tuberc Lung Dis, 2014	Inhalers	N	Haemoptysis	Y	Y	Y	Y
Abrams, Vaccine, 2014	Vaccines	Y	Kawasaki disease	Y	Y	Y	Y
Berry, Osteop Int, 2013	Diuretic initiation	Y	Hip fracture	Y	Y	Y	Y
Björkenstam, Plos One 2013	Initiation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)	Y	Suicide	Y	Y	Y	Y
Choi, Endoscopy, 2013	PEG	Y	Acute renal failure	Y	Y	Y	Y
Fosbol, IGS 2014	NSAID	Y	Ischemic stroke or hemorragic stroke (fatal or non fatal)	Y	Y	Y	Y
Jung, Neurol, 2011	Episodic use of short acting nifedipine	Y	Stroke	Y	Y	Y	N
Kang, JPMPH, 2012	Zolpidem	Y	Fracture	Y	Y	Y	Y
Koopmans, PDS, 2012	Antibiotic use	Y	Breakthrough pregnancies	Y	Y	Y	Y
Lee, Respirology 2013	Inhalers	N	Hospital admission or ED visit for pneumonia	Y	Y	Y	Y
Lee, JCE, 2012	Antituberculosis drugs, antibiotics, and NSAID.	Y	Liver injury	Y	Y	Y	Y
Lin, Circulation 2014	Psychotropes	Y	MI	Y	Y	Y	Y
Meuleners, JAGS, 2011	Benzodiazepines, antidepressant, analgesiques opioïdes	unclear	Car crash	Y	Y	Y	Y
Orriols, JCP 2013	Antiepileptic	N	Car crash	Y	Y	Y	Y
Price, PDS, 2013	Anticoagulants, antirheumatic/NSAID, corticosteroid, antihypertension drugs, cardiac rythm regulators, betablockers, serum lipid-lowering agents	unclear	Unplanned hospitalization	N	Y	Y	Y
Price, Drug Aging 2014	Anticoagulants, antirheumatic/NSAID, corticosteroid, antihypertension drugs, cardiac rythm regulators, betablockers, serum lipid-lowering agents	unclear	Unplanned hospitalization	N	Y	Y	Y
Price, ann pharmacol, 2014	Potentially inappropriate medication	unclear	Unplanned hospitalization	N	Y	Y	Y
Price, geriatr gerontol, 2014	Potentially inappropriate medication	unclear	Unplanned hospitalization	N	Y	oui	Y
Price, geriatr gerontol 2015	Potentially inappropriate medication	unclear	Unplanned hospitalization	N	Y	Y	Y
Rogers, Plos One, 2014	Red blood cell transfusion	Y	Hospitalisation for clostridium difficile infection	Y	Y	Y	Y
Shin, J Psychopharmacol, 2013	Risperidone, quetiapine, olanzapine	N	Ischemic stoke	Y	Y	Y	Y
Ravera, Eur J Epid, 2012	Antipsychotic, anxiolytics, hypnotics, antidepressants,	N	Car crash	Y	Y	Y	Y
Soderberg, CNS drug, 2013	Opioid drugs	Y	Fall related injuries	Y	Y	Y	Y
Sun, PDS, 2014	Trimetrhoprim	Y	Congenital malformation	Y	N	N	Y

Reference (details in Appendix 3)	Type of exposure	Intermittent exposure	Outcome of interest	Rare event	Abrupt onset event	Same opportunity of exposure during case and control periods	Absence of time trend in exposure, or design adaptation, such as use of case-time-control design
Toh, Contraception, 2011	Antibiotics	Y	Oral contraceptive failure (breakthrough pregancy)	Y	Y	Y	Y
Wright, CMAJ_ 2014	Macrolides	Y	Hospitalisation for hypotension or shock	Y	Y	Y	Y
Weeke,CPT, 2014	Antipsychotics	N	Out-of-Hospital cardiac arrest	Y	Y	Y	Y
Weeke,CPT, 2012	Antidepressants	N	Out-of-Hospital cardiac arrest	Y	Y	Y	Y
Turkiewicz, A. EJCP. 2014	Proton pump inhibitors	Y	Hospitalisation for AMI	Y	Y	Y	Y
Wang, stroke, 2012	Antipsychotics	Y	Stroke	Y	Y	Y	Y

ACE: angiotensin-converting enzyme; AMI: acute myocardial infarction; DVT; Deep vein thrombosis; EPO: erythropoietin; LGIB: lower gastro-intestinal bleeding; NR: not reported; NSAID: non selective anti-inflammatory drug; PE: pulmonary embolism; PEG: polyethylene glycol; UGIB: upper gastro-intestinal bleeding

Supplementary Material S4b: Validity assumptions for each article describing a self-controlled case-series design

Reference (details in Appendix 3)	Type of exposure	Intermittent exposure	Outcome of interest	Rare or recurrent event	Abrupt onset event	Independent recurrences or design adaptation, such as considering the 1st event	Event-independent exposure or design adaptation, such as excluding person-times before exposure or pseudolikelihood method	Event-independant censoring or extension of the case series method, involving the time interval between the event and end of the actual observation period
Benchimol, Pediatrics, 2013	Influenza immunization	Y	Hospitalization, ED visit, physician office visit, IBD related-events	Y	Y	Y	Y	Y
Bird, BMJ, 2013	Alpha blokers	N	Severe hypotension requiring hospitalisation	Y	Y	Y	Y	Y
Butt, Osteoporos Int, 2013	Initiation of antihypertensive drug	Y	Falls	Y	Y	Y	Y	Y
Chui, J Antimicrob Chemother 2014	Fluoroquinolones	Y	Retinal detachment	Y	Y	Y	Y	Y
Fardet, J Clin Psychiatry, 2013	Glucocorticoide discontinuation	Y	Depression, bipolar disorders, délirium, mania, panic attack, suicide or suicide	Y	N	Y	N	N

Reference (details in Appendix 3)	Type of exposure	Intermittent exposure	Outcome of interest	Rare or recurrent event	Abrupt onset event	Independent recurrences or design adaptation, such as considering the 1st event	Event-independent exposure or design adaptation, such as excluding person-times before exposure or pseudolikelihood method	Event-independant censoring or extension of the case series method, involving the time interval between the event and end of the actual observation period
			attempt					
Li, PDS, 2014	GLP-1-based therapies	N	Acute pancreatitis	Y	Y	Y	Y	Y
Raman, Injury Prevention, 2013	Stimulant	Y	Injury	Y	Y	Y	Y	Y
Gribbin, PDS 2011	Antihypertensive	N	Falls	Y	Y	Y	Y	Y
Douglas, BMJ, 2012	PPI	N	CV events or death	Y	Y	Y	Y	Y
Gribbin, Drug Aging, 2012	Antidepressive drug	Y	Falls	Y	Y	Y	Y	Y
Wilson, Plos One, 2011	MMR or meningo C vaccine	Y	ED visit or hospital admission	Y	Y	Y	Y	Y
Stowe, Vaccine, 2011	H1N1 influnza vaccine	Y	Convulsions	Y	Y	Y	Y	Y
Butt, Arch Int Med, 2012	Antihypertensive therapy initiation	Y	First occurrence for a proximal femoral fracture	Y	Y	Y	Y	Y
Dodd, Vaccine, 2013	Vaccin H1N1	Y	GBS diagnosis or hospitalisation for GBS	Y	Y	Y	Y	Y
Gwini, Vaccine, 2011	Influenza immunization	Y	First AMI	Y	Y	Y	Y	N
Abrams, Vaccine, 2014	Vaccines	Y	Kawasaki disease	Y	Y	Y	N	Y
Andrews, Vaccine, 2012	MMR vaccine	Y	Thrombocytopenic purpura	Y	Y	Y	Y	Y
Arnheim-Dahlström, BMJ, 2012	H1N1 influnza vaccine	Y	Seizure	Y	Y	Y	Y	Y
brauer, eur Heart J, 2014	Initiation of antipsychotic use	Y	MI	Y	Y	Y	N	Y
Carlin, CID 2013	Rotavirus vaccins	Y	Intussusception	Y	Y	Y	Y	Y
Chang, J formosan med ass, 2014	Carotid angioplasty and stent	N	Ischemic stroke or death	Y	Y	Y	N	N
dassanayake, CNS drug, 2012	Psychotropic drug overuse	Y	Car crash	Y	Y	Y	Y	N
De wals, JAMA, 2012	H1N1 influnza vaccine	Y	GBS	Y	Y	Y	Y	Y
Donegan, Vaccine, 2013	HPV vaccine	Y	Chronic fatigue syndrome	Y	N	Y	Y	Y
Douglas, BMJ, 2013	Orlistat	unclear	Acute liver injury	Y	Y	Y	Y	Y
fife, Drug Saf, 2014	Fluoroquinolones	Y	Retinal detachment	Y	Y	Y	Y	Y
hambidge, Pediatrics, 2012	Trivalent influenza vaccine	Y	Hospitalisation with sickle cell crisis	Y	Y	Y	Y	Y
Hambidge, Vaccine, 2011	Trivalent influenza vaccine	Y	Hospitalisation with sickle cell crisis	Y	Y	Y	Y	Y
Hanf, Vaccine, 2013	MMR vaccine	Y	Febrile convulsion	Y	Y	Y	Y	Y
Hawken, Am J Epid, 2012	Acellular pertussis vaccine	Y	Hospital admission and ER visits	Y	Y	Y	Y	Y
huang, vaccine 2014	H1N1 influnza vaccine	Y	Spontaneous abortion	Y	Y	Y	Y	Y
huang, Plos One, 2013	H1N1 influnza vaccine	Y	GBS, central demyelinisating disease, convulsion, encephalitis, stroke, idiopathic thrombocytopenia	Y	Y	Y	Y	Y
macartney, vaccine, 2014	MMR and varicella vaccines	Y	Febrile seizure	Y	Y	Y	Y	Y
man, pediatrics, 2014	Methylphenidate	Y	ED admission for traumatism	Y	Y	Y	Y	N
masclee, gastroenterol, 2014	Combinaison of NSAID, aspirin, anticoagulant, SSRI, antihypertensive	Y	UGIB	Y	Y	Y	Y	Y

Reference (details in Appendix 3)	Type of exposure	Intermittent exposure	Outcome of interest	Rare or recurrent event	Abrupt onset event	Independent recurrences or design adaptation, such as considering the 1st event	Event-independent exposure or design adaptation, such as excluding person-times before exposure or pseudolikelihood method	Event-independant censoring or extension of the case series method, involving the time interval between the event and end of the actual observation period
Mulloony, Vaccine, 2011	Vaccines	Y	Wheezing lower respiratory diseases	Y	Y	Y	N	Y
Parriente, Arch Int Med, 2012	Antidepressant initiation	Y	MI	Y	Y	Y	N	N
Pottegard, PDS, 2014	Tramadol	Y	INR>4	Y	Y	Y	N	Y
Pratt, Drug Saf, 2011	Antipsychotic	Y	Hospitalisation for hip fracture or pneumonia	Y	Y	Y	Y	N
Pratt, Drug Saf, 2014	Ranibizumab (inhibiteur VEGF)	Y	Ischaemic stroke	Y	Y	Y	Y	N
Quinn, PIDJ, 2014	Rotavirus vaccins	Y	Intussusception	Y	Y	Y	Y	Y
Ramsay BMC MRM, 2013	Proton pump inhibitors	Y	Hospitalisation for pneumonia	Y	Y	Y	Y	Y
Ramsay BMC MRM, 2011	Beta blockers	Y	Hospitalisation for heart failure	Y	Y	Y	Y	N
Schurink, Eur J Ped 2014	Anti HPV vaccine	Y	Migraine	Y	Y	N	Y	Y
Romio, Plos One 2014	H1N1 influnza vaccine	Y	GBS	Y	Y	Y	Y	Y
Sun, JAMA 2012	Combined DTaP-IPV-Hib vaccine	Y	Febrile seizures and epilepsy	Y	Y	Y	Y	Y
Tseng, J Int Med, 2011	Zoster vaccine	Y	Stroke and cerebrovascular disease, cardiovascular disease, meningitis, Bell's palsy, medically attended reactions, death	Y	Y	Y	Y	N
Tseng, CID, 2013	DTP vaccine	Y	Meningitis, encephalitis, cranial nerve disorders, GBS, anaphylaxis reaction	Y	Y	Y	Y	Y
Wilson, Vaccine, 2011	Recommended 2mo vaccination	Y	combined end point: ED visits, hospital admissions and death	Y	Y	Y	Y	Y
Wilson, Vaccine, 2011	Recommended 2mo vaccination	Y	combined end point: ED visits and hospital admissions	Y	Y	Y	Y	Y
Wilson,HVIT,2011	Recommended 2mo, 4mo, 6 mo vaccination	Y	combined end point: ED visits and hospital admissions	Y	Y	Y	N	Y
Wilson,Vaccine, 2011	Recommended 2mo, 4 mo, 6mo and 12 mo vaccination	Y	combined end point: ED visits and hospital admissions	Y	Y	Y	Y	Y
Wiljaars,BMJO, 213	Antidepressants	Y	"Successful" suicide, suicide attempts and self-harm, suicidal ideation	Y	Y	Y	Y	Y
Ueyama, H. Drug Saf. 2014	Palivizumab	Y	Hospitalisation for a known adverse reaction to pavilizumab	Y	Y	Y	Y	Y
Hambidge, S. Pediatrics. 2014	Recommended vaccination in the first 2 years of life	Y	Seizure	Y	Y	Y	Y	Y

GLP-1: glucagon-like peptide 1; MMR: measles, mumps, and rubella; ED: emergency department; CV: cardiovascular events; GBS: Guillain-Barré syndrome

Supplementary Material S5: Validity assumptions for the use of a self-controlled design. Sensitivity analysis when unclear assumptions are considered invalid.

	Case-crossover N=49	Self-controlled case-series N=51
Major asumptions:		
All major validity assumptions fulfilled[1]	**32 (60)**	**47 (85)**
Minor asumptions:		
Assumption of the same opportunity of exposure fulfilled[2]	31/32 (97)	-
Assumption of the absence of exposure time trend (or design adapted) fulfilled	9/32 (28)	
Assumption of independence between consecutive events when recurrent (or design adapted) fulfilled[3]	-	39/47 (83)
Assumption of the event-independent exposure (or design adapted) fulfilled[4]	-	35/47 (74)
Assumption of the absence of censoring of the observation period fulfilled[5]	-	39/47 (83)
All minor validity assumptions for the use of a self-controlled design fulfilled (among papers with valid major assumptions)[6]	**9/32 (28)**	**25/47 (53)**
All major and minor validity assumptions for the use of a self-controlled design fulfilled (among all papers)	**9/49 (18)**	**25/51 (49)**

Data are reported as N (%)

[1]For case-crossover, those characteristics consist in a transient or intermittent exposure, an abrupt onset event, and a rare event. For self-controlled case series, they consist in a transient or intermittent exposure, an abrupt onset event, and a rare and/or recurrent event. Unclear exposures were considered as sustained.

[2]Opportunity of exposure is the same during case and control time periods.

[3]This assumption is fulfilled for papers studying non recurrent events, or recurrent events with independence between consecutive events, or non-independent recurrences where the design is adapted, or recurrent events for which independence is unclear.

[4]This assumption is fulfilled for papers studying exposure whose probability is not affected by previous events, or papers using an adapted design when probability of exposure is affected by a previous event, or unclear event-independent exposures.

[5]This assumption is fulfilled for papers studying outcomes that do not censors the observation period by affecting the short term mortality probability, or papers using an adapted design when the observation period can be censored by the outcome

[6]For case-crossover, the opportunity for exposure should be the same during the case and control time periods, and there should not be any time trend in exposure. For self-controlled case series, two consecutive events should be independent if they are recurrent; the probability of further exposure should not be affected by a previous event; the event should not affect the short-term mortality probability neither censor the observation period. In case of violation of one of these assumptions, the design should be adapted.

Supplementary Material S6. Validity assumptions for the use of a self-controlled design. Sensitivity analysis after excluding articles for the same series.

	Case-crossover N=49	Self-controlled case-series N=51
Type of studied exposure		
Intermittent/transient	34 (69)	45 (88)
Sustained	11 (23)	5 (10)
Unclear	4 (8)	1 (2)
Event's onset		
Abrupt	48 (98)	49 (96)
Insidious	1 (2)	2 (4)
Rare event	46 (94)	44 (86)
Recurrent event (for self-controlled case series only)	-	38 (75)
Rare and/or recurrent event (for self-controlled case series only)	-	51 (100)
All major validity assumptions fulfilled[1]	**35 (71)**	**44 (86)**
Assumption of the same opportunity of exposure fulfilled[2]	34/35 (97)	-
Time trend in exposure		
Yes *In case of exposure time trend, the design is adapted*	8/35 (23) *5/8 (63)*	-
No	5/35 (14)	-
Unclear	22/35 (63)	-
Assumption of the absence of exposure time trend (or design adapted) fulfilled	32/35 (91)	
Independence between consecutive events		
Yes	-	5/44 (11)
No *For non-independent recurrences, the design is adapted*	-	14/44 (32) *13/14 (93)*
Unclear	-	13/44 (30)
Not applicable (for non-recurrent events)	-	12/44 (27)
Assumption of independence between consecutive events when recurrent (or design adapted) fulfilled[3]	-	43/44 (98)
Event-independent exposure		
Yes	-	5/44 (11)
No *Of which the design is adapted*	-	35/44 (80) *30/35 (86)*
Unclear	-	4/44 (9)
Assumption of the event-independent exposure (or design adapted) fulfilled[4]	-	39/44 (89)
The event affect the short term mortality probability (censoring of the observation period)	-	
Yes *Of which the design is adapted*	-	12/44 (27) *4/12 (33)*

	Case-crossover N=49	Self-controlled case-series N=51
No	-	32/44 (73)
Assumption of the absence of censoring of the observation period fulfilled[5]	-	36/44 (82)
All minor validity assumptions for the use of a self-controlled design fulfilled (among papers with valid major assumptions)[6]	**31/35 (89)**	**31/44 (70)**
All major and minor validity assumptions for the use of a self-controlled design fulfilled (among all papers)	**31/49 (63)**	**31/51 (61)**

Data are reported as N (%)

[1]For case-crossover, those characteristics consist in a transient or intermittent exposure, an abrupt onset event, and a rare event. For self-controlled case series, they consist in a transient or intermittent exposure, an abrupt onset event, and a rare and/or recurrent event. Unclear exposures were considered as intermittent.

[2]Opportunity of exposure is the same during case and control time periods.

[3]This assumption is fulfilled for papers studying non recurrent events, or recurrent events with independence between consecutive events, or non-independent recurrences where the design is adapted, or recurrent events for which independence is unclear.

[4]This assumption is fulfilled for papers studying exposure whose probability is not affected by previous events, or papers using an adapted design when probability of exposure is affected by a previous event, or unclear event-independent exposures.

[5]This assumption is fulfilled for papers studying outcomes that do not censors the observation period by affecting the short term mortality probability, or papers using an adapted design when the observation period can be censored by the outcome

[6]For case-crossover, the opportunity for exposure should be the same during the case and control time periods, and there should not be any time trend in exposure. For self-controlled case series, two consecutive events should be independent if they are recurrent; the probability of further exposure should not be affected by a previous event; the event should not affect the short-term mortality probability neither censor the observation period. In case of violation of one of these assumptions, the design should be adapted.

Références

Aberra, Brensinger, Bilker, Lichtenstein and Lewis (2005). "Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease." Clin Gastroenterol Hepatol **3**(5): 459-465.

Abrahamowicz, Bartlett, Tamblyn and du Berger (2006). "Modeling cumulative dose and exposure duration provided insights regarding the associations between benzodiazepines and injuries." J Clin Epidemiol **59**(4): 393-403.

Algorithme de sélection des hospitalisations liées à la prise en charge du cancer dans les bases nationales d'activité hospitalière de court séjour (2013). Boulogne-Billancours (France), Institut National du Cancer. Ouvrage collectif. https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiSsuei7ovNAhXLDMAKHWpAB7EQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F63161%2F568597%2Ffile%2FAlgorithme-cancer-2013-V2.pdf&usg=AFQjCNENyf5tzaCtXaXgMvEirgqu3gYwjg&sig2=q7b0w5AgKOu7AWWdGUYyeg&cad=rja. Accédé le: 03 juin 2016

Andrews, Miller, Waight, Farrington, Crowcroft, Stowe and Taylor (2001). "Does oral polio vaccine cause intussusception in infants? Evidence from a sequence of three self-controlled cases series studies in the United Kingdom." Eur J Epidemiol **17**(8): 701-706.

Arbogast, Seeger and DEcIDE Methods Center Summary Variable Working Group (2012). Summary Variables in Observational Research: Propensity Scores and Disease Risk Scores. Rockville, USA, AHRQ, U.S. Department of Health & Human Services. http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=1083&pageaction=displayproduct. Accédé le: 19/11/2014

Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation. https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2005/4/4/SANS0521280A/jo/texte/fr. Accédé le: 21/07/2016

Arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en oeuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM). https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000808427. Accédé le: 13/01/2017

Avalos, Grandvalet, Adroher, Orriols and Lagarde (2012). "Analysis of multiple exposures in the case-crossover design via sparse conditional likelihood." Stat Med **31**(21): 2290-2302. 10.1002/sim.5344

Avalos, Orriols, Pouyes, Grandvalet, Thiessard, Lagarde and group (2014). "Variable selection on large case-crossover data: application to a registry-based study of prescription drugs and road traffic crashes." Pharmacoepidemiol Drug Saf **23**(2): 140-151. 10.1002/pds.3539

Barbone, McMahon, Davey, Morris, Reid, McDevitt and MacDonald (1998). "Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use." Lancet **352**(9137): 1331-1336.

Bateson and Schwartz (1999). "Control for Seasonal Variation and Time Trend in Case-Crossover Studies of Acute Effects of Environmental Exposures." Epidemiology **10**(5): 539-544.

Bell, Chakravarty, Gruber, Heckbert, Levenson, Martin, Nelson, Pinheiro, Psaty, Reich, Schneeweiss, Shoaibi, Toh and Walker (2014). "Characteristics of study design and elements that may contribute to the success of electronic safety monitoring systems." Pharmacoepidemiol Drug Saf **23**(11): 1223-1225. 10.1002/pds.3712

Benchimol, Smeeth, Guttmann, Harron, Moher, Petersen, Sorensen, von Elm and Langan (2015). "The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement." PLoS Med **12**(10): e1001885. 10.1371/journal.pmed.1001885

Berhane, Hauptmann and Langholz (2008). "Using tensor product splines in modeling exposure-time-response relationships: application to the Colorado Plateau Uranium Miners cohort." Stat Med **27**(26): 5484-5496. 10.1002/sim.3354

Berry, Mittleman, Zhang, Solomon, Lipsitz, Mostofsky, Goldense and Kiel (2012). "New loop diuretic prescriptions may be an acute risk factor for falls in the nursing home." Pharmacoepidemiol Drug Saf **21**(5): 560-563. 10.1002/pds.3256

Bezin, Girodet, Rambelomanana, Touya, Ferreira, Gilleron, Robinson, Moore and Pariente (2015). "Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database." Fundam Clin Pharmacol **29**(6): 586-591. 10.1111/fcp.12143

Biskupiak, Brixner, Howard and Oderda (2006). "Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs." J Pain Palliat Care Pharmacother **20**(3): 7-14.

Boggon, van Staa, Chapman, Gallagher, Hammad and Richards (2013). "Cancer recording and mortality in the General Practice Research Database and linked cancer registries." Pharmacoepidemiol Drug Saf **22**(2): 168-175. 10.1002/pds.3374

Bond, Ye, Cherpitel, Borges, Chou, Smith, Chun, Sovinova and Gmel (2014). "A Comparison of two Case-crossover Methods for Studying the Dose-Response Relationship Between Alcohol and Injury." Contemp Drug Probl **41**(1): 04.

Brauer, Ruigomez, Klungel, Reynolds, Feudjo Tepie, Smeeth and Douglas (2016). "The risk of acute liver injury among users of antibiotic medications: a comparison of case-only studies." Pharmacoepidemiol Drug Saf **25 Suppl 1**: 39-46. 10.1002/pds.3846

Brookhart, Patrick, Schneeweiss, Avorn, Dormuth, Shrank, van Wijk, Cadarette, Canning and Solomon (2007). "Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use." Arch Intern Med **167**(8): 847-852.

Caughey, Roughead, Pratt, Killer and Gilbert (2011). "Stroke risk and NSAIDs: an Australian population-based study." Med J Aust **195**(9): 525-529.

Chan, Davis, Gunter, Gurwitz, Herrington, Nelson, Raebel, Roblin, Smith and Platt (2005). The HMO Research Network. Pharmacoepidemiology. B. L. Strom. Chichester, West Sussex (UK), John Wiley & Sons Ltd.

Chen, Davis and Rhodes (2005). Special methodological issues in pharmacoepidemiology studies of vaccine safety. Pharmacoepidemiology. B. L. Strom. Chichester, West Sussex, England, John Wiley & Sons Ltd.**:** 455-485.

Cheng, Kao, Lin, Lee and Lai (2011). "Validation of the National Health Insurance Research Database with ischemic stroke cases in Taiwan." Pharmacoepidemiol Drug Saf **20**(3): 236-242.

CHMP (2015). Products for which the marketing authorisations are recommended for suspension by the CHMP on 21 May 2015, European Medicine Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500187078.pdf. Accédé le: 2 juin 2016

CNAM-TS (2011). Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI Paris, France, Caisse nationale de l'assurance maladie. http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/pioglitazone-et-cancer-de-la-vessie.php. Accédé le: 07/07/2016

CNAM-TS (2013). Risque d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraceptif oral combiné en France : une étude de cohorte sur 4 millions de femmes de 15 à 49 ans à partir des données du SNIIRAM et du PMSI. Paris, France, Caisse nationale de l'assurance maladie. http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/risques-sous-contraceptif-oral-combine.php. Accédé le: 07/07/2016

Cohen, Bonneh, Reuveni, Vardy, Naggan and Halevy (2005). "Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies." Acta Derm Venereol **85**(4): 299-303.

Colmers, Bowker, Majumdar and Johnson (2012). "Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis." CMAJ **184**(12): E675-683. 10.1503/cmaj.112102

Confavreux, Suissa, Saddier, Bourdès, Vukusic and Group (2001). "Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group." N Engl J Med **344**(5): 319-326.

Consiglio, Burden, Maclure, McCarthy and Cadarette (2013). "Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations." Pharmacoepidemiol Drug Saf **22**(11): 1146-1153. DOI 10.1002/pds.3508

Cornelius, Sauzet and Evans (2012). "A signal detection method to detect adverse drug reactions using a parametric time-to-event model in simulated cohort data." Drug Saf **35**(7): 599-610. 10.2165/11599740-000000000-00000

Corrao, Zambon, Faini, Bagnardi, Leoni and Suissa (2005). "Short-acting inhaled beta-2-agonists increased the mortality from chronic obstructive pulmonary disease in observational designs." J Clin Epidemiol **58**(1): 92-97.

Csizmadi, Collet and Boivin (2005). Bias and confounding in pharmacoepidemiology. Pharmacoepidemiology. B. L. Strom. Chichester, West Sussex (UK), John Wiley & Sons Ltd.

De Roquefeuil, Studer, Neumann and Merlière (2009). "L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites." Pratique et Organisation des Soins **40**(3): 213-223.

Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000033702840. Accédé le: 02/01/2017

Delaney and Suissa (2009). "The case-crossover study design in pharmacoepidemiology." Stat Methods Med Res **18**(1): 53-65.

Dixon (1997). "A comparison of case-crossover and case-control designs in a study of risk factors for hemorrhagic fever with renal syndrome." Epidemiology **8**(3): 243-246.

Downey, Stang, Beck, Osei and Nichol (2005). Health Services Databases in Saskatchewan. Pharmacoepidemiology. B. Strom. Chichester, West Sussex, England, John Wiley & Sons**:** 295-310.

Etienney, Beaugerie, Viboud and Flahault (2003). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study." Gut **52**(2): 260-263.

Evans, Ogston, Emslie-Smith and Morris (2006). "Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin." Diabetologia **49**(5): 930-936. DOI 10.1007/s00125-006-0176-9

Farrington (1993). "Estimation of vaccine effectiveness using the screening method." International Journal of Epidemiology **22**(4): 742-746.

Farrington (1995). "Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation." Biometrics **51**(1): 228-235.

Farrington, Anaya-Izquierdo, Whitaker, Hocine, Douglas and Smeeth (2011). "Self-Controlled Case Series Analysis With Event-Dependent Observation Periods." J Am Stat Assoc **106**(494): 417-426. DOI 10.1198/jasa.2011.ap10108

Farrington and Hocine (2010). "Within-individual dependence in self-controlled case series models for recurrent events." J R Stat Soc C-Appl **59**: 457-475.

Farrington, Nash and Miller (1996). "Case series analysis of adverse reactions to vaccines: a comparative evaluation." Am J Epidemiol **143**(11): 1165-1173.

Farrington, Pugh, Colville, Flower, Nash, Morgan-Capner, Rush and Miller (1995). "A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines." Lancet **345**(8949): 567-569.

Farrington and Whitaker (2006). "Semiparametric analysis of case series data." J Roy Stat Soc Series C: Appl Statist **55**(Part 5): 553-594. DOI 10.1111/j.1467-9876.2006.00554.x

Farrington and Whitaker (2012). "Mortality and the self-controlled case series method: letter to the editor." Pharmacoepidemiol Drug Saf **21**(8): 906; author reply 907. 10.1002/pds.3273

Farrington, Whitaker and Hocine (2009). "Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed post-event exposures." Biostatistics **10**(1): 3-16. DOI 10.1093/biostatistics/kxn013

Fazeli Farsani, Souverein, van der Vorst, Knibbe, Herings, de Boer and Mantel-Teeuwisse (2016). "Increasing trends in the incidence and prevalence rates of type 1 diabetes among children and adolescents in the Netherlands." Pediatr Diabetes **17**(1): 44-52. 10.1111/pedi.12232

Fisher, Whaley, Krushat, Malenka, Fleming, Baron and Hsia (1992). "The accuracy of Medicare's hospital claims data: progress has been made, but problems remain." Am J Public Health **82**(2): 243-248.

Forrow, Campion, Herrinton, Nair, Robb, Wilson and Platt (2012). "The organizational structure and governing principles of the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel pilot program." Pharmacoepidemiol Drug Saf **21 Suppl 1**: 12-17. DOI 10.1002/pds.2242

Gagne, Baker, Bykov, Kawai, Yih, Lee, Goonesekera, Shoaibi and Schneeweiss (2013). Development of the Mini-Sentinel Taxonomy Prompt Selection Tool: year three report of the Mini-Sentinel taxonomy projet workgroup, Mini-Sentinel Coordinating Center, FDA. http://www.mini-sentinel.org/work_products/Statistical_Methods/Mini-Sentinel_Methods_Taxonomy-Year-3-Report.pdf. Accédé le: 05/11/2015

Gagne, Fireman, Ryan, Maclure, Gerhard, Toh, Rassen, Nelson and Schneeweiss (2010). Taxonomy for monitoring methods within a medical product safety surveillance system: report of the Mini-Sentinel Taxonomy Project Work Group, Mini-Sentinel Coordinating Center, FDA. https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/Methods/MiniSentinel_FinalTaxonomyReport.pdf. Accédé le: 13/01/2017

Gagne, Fireman, Ryan, Maclure, Gerhard, Toh, Rassen, Nelson and Schneeweiss (2012). "Design considerations in an active medical product safety monitoring system." Pharmacoepidemiol Drug Saf **21 Suppl 1**: 32-40. DOI 10.1002/pds.2316

Gagne, Nelson, Fireman, Seeger, Toh, Gerhard, Rassen, Shoaibi, Reichman and Schneeweiss (2012). Taxonomy for monitoring methods within a medical product safety surveillance system: year two report of the Mini-Sentinel taxonomy project workgroup, Mini-Sentinel Coordinating Center, FDA. http://www.mini-sentinel.org/work_products/Statistical_Methods/Mini-Sentinel_Methods_Taxonomy-Year-2-Report.pdf. Accédé le: 05/11/2015

Gaist, Sørensen and Hallas (1997). "The Danish prescription registries." Dan Med Bull. **44**(4): 445-448.

García Rodríguez and Ruigmez (2010). "Case validation in research using large databases." Br J Gen Pract **60**(572): 160-161.

Garrison, Dormuth, Morrow, Carney and Khan (2012). "Nocturnal leg cramps and prescription use that precedes them: a sequence symmetry analysis." Arch Intern Med **172**(2): 120-126. DOI 10.1001/archinternmed.2011.1029

Gelfand, Margolis and Dattani (2005). The UK General Practice Research Database. Pharmacoepidemiology. B. L. Strom. Chichester, West Sussex (UK), John Wiley & Sons Ltd.

Gislason, Jacobsen, Rasmussen, Rasmussen, Buch, Friberg, Schramm, Abildstrom, Køber, Madsen and Torp-Pedersen (2006). "Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction." Circulation **113**(25): 2906-2913.

Glanz, McClure, Xu, Hambidge, Lee, Kolczak, Kleinman, Mullooly and France (2006). "Four different study designs to evaluate vaccine safety were equally validated with contrasting limitations." J Clin Epidemiol **59**(8): 808-818.

Gleason and Fagliano (2015). "Associations of daily pediatric asthma emergency department visits with air pollution in Newark, NJ: utilizing time-series and case-crossover study designs." J Asthma **52**(8): 815-822. DOI 10.3109/02770903.2015.1033726

Glynn, Knight, Levin and Avorn (2001). "Paradoxical relations of drug treatment with mortality in older persons." Epidemiology **12**(6): 682-689.

Greenland (1996). "Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs." Epidemiology **7**(3): 231-239.

Greenland (1999). "A unified approach to the analysis of case-distribution (case-only) studies." Stat Med **18**(1): 1-15.

Grosso, Douglas, Hingorani, MacAllister, Hubbard and Smeeth (2009a). "Inhaled tiotropium bromide and risk of stroke." Br J Clin Pharmacol **68**(5): 731-736.

Grosso, Douglas, Hingorani, MacAllister and Smeeth (2008). "Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions." Br J Clin Pharmacol **66**(5): 689-694.

Grosso, Douglas, Hingorani, MacAllister and Smeeth (2009b). "Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis." PLoS One **4**(3): e4720.

Gruber, Chakravarty, Heckbert, Levenson, Martin, Nelson, Psaty, Pinheiro, Reich, Toh and Walker (2016). "Design and analysis choices for safety surveillance evaluations need to be tuned to the specifics of the hypothesized drug-outcome association." Pharmacoepidemiol Drug Saf **25**(9): 973-981. DOI 10.1002/pds.4065

Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology (Revision 4) (2015). London, UK, The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), European Medicine Agency. **EMA/95098/2010 Rev.4**. http://www.encepp.eu/standards_and_guidances. Accédé le: 25/08/2015

Gullette, Blumenthal, Babyak, Jiang, Waugh, Frid, O'Connor, Morris and Krantz (1997). "Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life." JAMA **277**(19): 1521-1526.

Hall, Sauer, Bourke, Brown, Reynolds and Casale (2011). "Guidelines for Good Database Selection and use in Pharmacoepidemiology Research." Pharmacoepidemiol Drug Saf **21**(1): 1-10. DOI 10.1002/pds.2229

Hallas (1996). "Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis." Epidemiology **7**(5): 478-484.

Hallqvist, Moller, Ahlbom, Diderichsen, Reuterwall and de Faire (2000). "Does heavy physical exertion trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis nested in a population-based case-referent study." Am J Epidemiol **151**(5): 459-467.

Handoko, Zwart-van Rijkom, Hermens, Souverein and Egberts (2007). "Changes in medication associated with epilepsy-related hospitalisation: a case-crossover study." Pharmacoepidemiol Drug Saf **16**(2): 189-196. DOI 10.1002/pds.1333

Hansen (2008). "The prognostic analogue of the propensity score." Biometrika **95**(2): 481-488.

Harpe (2009). "Using secondary data sources for pharmacoepidemiology and outcomes research." Pharmacotherapy **29**(2): 138-153. DOI 10.1592/phco.29.2.138

Hauptmann, Wellmann, Lubin, Rosenberg and Kreienbrock (2000). "Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function." Biometrics **56**(4): 1105-1108.

Hebert, Delaney, Hemmelgarn, Lvesque and Suissa (2007). "Benzodiazepines and elderly drivers: a comparison of pharmacoepidemiological study designs." Pharmacoepidemiol Drug Saf **16**(8): 845-849.

Hennessy (2006). "Use of health care databases in pharmacoepidemiology." Basic Clin Pharmacol Toxicol **98**(3): 311-313.

Herbst, Ulfelder and Poskanzer (1971). "Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women." N Engl J Med **284**(15): 878-881. DOI 10.1056/NEJM197104222841604

Hocine, Farrington, Touze, Whitaker, Fourrier, Moreau and Tubert-Bitter (2007). "Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: Reanalysis of a case-control study using the self-controlled case series method." Vaccine **25**(31): 5938-5943.

Hocine, Guillemot, Tubert-Bitter and Moreau (2005). "Testing independence between two Poisson-generated multinomial variables in case-series and cohort studies." Stat Med **24**(24): 4035-4044.

Hocine, Musonda, Andrews and Paddy Farrington (2009). "Sequential case series analysis for pharmacovigilance." J Roy Stat Soc a Sta **172**: 213-236. DOI 10.1111/j.1467-985X.2008.00555.x

Hocine, Musonda and Farrington (2007). "Prospective surveillance of vaccine safety using the self-controlled case series method." Pharmacoepidemiol Drug Saf **16**: S117-S118.

Horwitz and Feinstein (1980). "The problem of "protopathic bias" in case-control studies." Am J Med **68**(2): 255-258.

Hua, Sun, Dodd, Romio, Whitaker, Izurieta, Black, Sturkenboom, Davis, Deceuninck and Andrews (2013). "A simulation study to compare three self-controlled case series approaches: correction for violation of assumption and evaluation of bias." Pharmacoepidemiology and Drug Safety **22**(8): 819-825.

Hubbard, Farrington, Smith, Smeeth and Tattersfield (2003). "Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture." Am J Epidemiol **158**(1): 77-84.

Hunter, York, Chaisson, Woods, Niu and Zhang (2006). "Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study." J Rheumatol **33**(7): 1341-1345.

Jensen, Gerds, Weeke, Torp-Pedersen and Andersen (2014). "On the validity of the case-time-control design for autocorrelated exposure histories." Epidemiology **25**(1): 110-113. DOI 10.1097/EDE.0000000000000001

Kircik, Sung, Stein-Gold and Goldenberg (2016). "United States Food and Drug Administration Product Label Changes." J Clin Aesthet Dermatol **9**(1): 39-48.

Klaukka (2001). "The Finnish database on drug utilisation." norwegian journal of epidemiology **11**: 19-22.

Kramarz, DeStefano, Gargiullo, Davis, Chen, Mullooly, Black, Shinefield, Bohlke, Ward and Marcy (2000). "Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of a large cohort of children with asthma. Vaccine Safety Datalink Team." Arch Fam Med **9**(7): 617-623.

Kuhnert, Hecker, Poethko-Muller, Schlaud, Vennemann, Whitaker and Farrington (2011). "A modified self-controlled case series method to examine association between multidose vaccinations and death." Stat Med **30**(6): 666-677. DOI 10.1002/sim.4120

Kurth, Walker, Glynn, Chan, Gaziano, Berger and Robins (2006). "Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect." Am J Epidemiol **163**(3): 262-270. DOI 10.1093/aje/kwj047

Lanes and de Luise (2006). "Bias due to false-positive diagnoses in an automated health insurance claims database." Drug Saf **29**(11): 1069-1075.

Lee and Carlin (2014). "Fractional polynomial adjustment for time-varying covariates in a self-controlled case series analysis." Stat Med **33**(1): 105-116. DOI 10.1002/sim.5911

Leufkens and J (2005). Automated pharmacy record linkage in the Netherlands. B. Strom, John Wiley & Sons**:** 311-322.

Liddell, J.C and D.C (1977). "Methods of cohort analysis appraisal by application to asbestos mining." J R Stat Soc A **140**: 469-491.

Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031912641&dateTexte=20161222. Accédé le: 22/12/2016

Luo and Sorock (2008). "Analysis of recurrent event data under the case-crossover design with applications to elderly falls." Stat Med **27**(15): 2890-2901. DOI 10.1002/sim.3171

Maclure (1991). "The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events." Am J Epidemiol **133**(2): 144-153.

Maclure (2007). "'Why me?' versus 'why now?' Differences between operational hypotheses in case-control versus case-crossover studies." Pharmacoepidemiol Drug Saf **16**(8): 850-853.

Maclure, Fireman, Nelson, Hua, Shoaibi, Paredes and Madigan (2012). "When should case-only designs be used for safety monitoring of medical products?" Pharmacoepidemiol Drug Saf **21 Suppl 1**: 50-61. DOI 10.1002/pds.2330

Maclure and Mittleman (2000). "Should we use a case-crossover design?" Annu Rev Publ Health **21**: 193-221. DOI 10.1146/annurev.publhealth.21.1.193

Madigan, Fireman and Maclure (2011). Mini-Sentinel methods development: case-based methods workgroup report, Mini-Sentinel Coordinating Center, FDA.

https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/Methods/Mini-Sentinel_Methods_Case-Based-Report_0.pdf. Accédé le: 13/01/2017

Madigan, Ryan and Schuemie (2013). "Does design matter? Systematic evaluation of the impact of analytical choices on effect estimates in observational studies." Ther Adv Drug Saf **4**(2): 53-62. DOI 10.1177/2042098613477445

Marshall and Jackson (1993). "Analysis of case-crossover designs." Stat Med **12**(24): 2333-2341.

Martin-Latry and Begaud (2010). "Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can!" Pharmacoepidemiol Drug Saf **19**(3): 256-265.

Meier, Jick, Derby, Vasilakis-Scaramozza and Jick (1998). "Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction." Lancet **351**(9114): 1467-1471.

Miller, Waight, Farrington, Andrews, Stowe and Taylor (2001). "Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine." Arch Dis Child **84**(3): 227-229.

Mini Sentinel web site, Mini Sentinel Initiative. http://www.mini-sentinel.org/about_us/default.aspx. Accédé le:

Mittleman, Maclure and Glasser (2005). "Evaluation of acute risk for myocardial infarction in men treated with sildenafil citrate." Am J Cardiol **96**(3): 443-446.

Mittleman, Maclure and Robins (1995a). "Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency." Am J Epidemiol **142**(1): 91-98.

Mittleman, Maclure, Sherwood, Mulry, Tofler, Jacobs, Friedman, Benson and Muller (1995b). "Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators." Circulation **92**(7): 1720-1725.

Mittleman, Maclure, Tofler, Sherwood, Goldberg and Muller (1993). "Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators." N Engl J Med **329**(23): 1677-1683.

Mittleman, Mintzer, Maclure, Tofler, Sherwood and Muller (1999). "Triggering of myocardial infarction by cocaine." Circulation **99**(21): 2737-2741.

Mittleman and Mostofsky (2014). "Exchangeability in the case-crossover design." Int J Epidemiol **43**(5): 1645-1655. DOI 10.1093/ije/dyu081

Moller, Hessen-Soderman and Hallqvist (2004). "Differential misclassification of exposure in case-crossover studies." Epidemiology **15**(5): 589-596.

Molnar, van Walraven, McArthur, Fergusson, Garg and Knoll (2016). "Validation of administrative database codes for acute kidney injury in kidney transplant recipients." Can J Kidney Health Dis **3**: 18. DOI 10.1186/s40697-016-0108-7

Moulis, Lapeyre-Mestre, Palmaro, Pugnet, Montastruc and Sailler (2015). "French health insurance databases: What interest for medical research?" Rev Med Interne **36**(6): 411-417. DOI 10.1016/j.revmed.2014.11.009

Mulder, Groenhof, Kocabas, Bos, De Vries, Hak and Schuiling-Veninga (2016). "Identification of Dutch children diagnosed with atopic diseases using prescription data: a validation study." Eur J Clin Pharmacol **72**(1): 73-82. DOI 10.1007/s00228-015-1940-x

Muller, Mittleman, Maclure, Sherwood and Tofler (1996). "Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators." JAMA **275**(18): 1405-1409.

Murphy, Gargiullo, Massoudi, Nelson, Jumaan, Okoro, Zanardi, Setia, Fair, LeBaron, Wharton, Livengood, Livingood and Team (2001). "Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine." N Engl J Med **344**(8): 564-572.

Musonda, Farrington and Whitaker (2006). "Sample sizes for self-controlled case series studies." Statistics in medicine **25**(15): 2618-2631. 10.1002/sim.2477

Musonda, Hocine, Andrews, Tubert-Bitter and Farrington (2008a). "Monitoring vaccine safety using case series cumulative sum charts." Vaccine **26**(42): 5358-5367. DOI 10.1016/j.vaccine.2008.08.010

Musonda, Hocine, Whitaker and Farrington (2008b). "Self-controlled case series analyses: Small-sample performance." Computational Statistics & Data Analysis **52**(4): 1942-1957. 10.1016/j.csda.2007.06.016

Navidi (1998). "Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends." Biometrics **54**(2): 596-605.

Neogi, Hunter, Chaisson, Allensworth-Davies and Zhang (2006). "Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study." J Rheumatol **33**(1): 104-109.

Neumann, Maura, Weill, Ricordeau, Alla and Allemand (2014). "Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database." Pharmacoepidemiol Drug Saf **23**(3): 240-250. DOI 10.1002/pds.3544

Neumann, Weill, Ricordeau, Fagot, Alla and Allemand (2012). "Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study." Diabetologia **55**(7): 1953-1962. DOI 10.1007/s00125-012-2538-9

Neutel, Perry and Maxwell (2002). "Medication use and risk of falls." Pharmacoepidemiol Drug Saf **11**(2): 97-104.

Newman (2010). "An Overview of the Design, Implementation, and Analyses of Longitudinal Studies on Aging." J Am Ger Soc **58**: S287-S291.

Nicholls, Langan, Sorensen, Petersen and Benchimol (2016). "The RECORD reporting guidelines: meeting the methodological and ethical demands of transparency in research using routinely-collected health data." Clin Epidemiol **8**: 389-392. DOI 10.2147/clep.s110528

Nordmann, Biard, Ravaud, Esposito-Farese and Tubach (2012). "Case-only designs in pharmacoepidemiology: a systematic review." PLoS One **7**(11): e49444. DOI 10.1371/journal.pone.0049444

Palmaro, Moulis, Despas, Dupouy and Lapeyre-Mestre (2016). "Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies." Fundam Clin Pharmacol **30**(6): 616-624 DOI 10.1111/fcp.12214

Petersen, Douglas and Whitaker (2016). "Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs." BMJ **354**. DOI 10.1136/bmj.i4515

Petri, De Vet, Naus and Urquhart (1988). "Prescription sequence analysis: A new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations." Stat Med **7**(11): 1171-1175.

Platt, Carnahan, Brown, Chrischilles, Curtis, Hennessy, Nelson, Racoosin, Robb, Schneeweiss, Toh and Weiner (2012). "The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction." Pharmacoepidemiol Drug Saf **21 Suppl 1**: 1-8. DOI 10.1002/pds.2343

Polton (2013). Le SNIIRAM et les bases de données de l'assurance maladie : fonctionnement, potentiel et limites. Corte, Corse (France), 7ème Ecole d'été méditerrannéenne d'information en Santé. http://lertim.timone.univ-mrs.fr/Ecoles/infoSante/2013/supports_ppt/Lundi_AM/Corte-DPolton.pdf. Accédé le: 13/01/2017

Pouwels, Mulder and Hak (2016). "Moderate concordance was found between case-only and parallel group designs in systematic comparison." J Clin Epidemiol **71**: 18-24. DOI 10.1016/j.jclinepi.2015.09.018

Pouwels, Visser, Bos and Hak (2013). "Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment and the development of urinary tract infections: a prescription sequence symmetry analysis." Drug Saf **36**(11): 1079-1086. 10.1007/s40264-013-0085-z

Redelmeier and Tibshirani (1997a). "Association between cellular-telephone calls and motor vehicle collisions." N Engl J Med **336**(7): 453-458. DOI 10.1056/NEJM199702133360701

Redelmeier and Tibshirani (1997b). "Interpretation and bias in case-crossover studies." J Clin Epidemiol **50**(11): 1281-1287.

Remschmidt, Wichmann and Harder (2015). "Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review." BMC Infect Dis **15**: 429. DOI 10.1186/s12879-015-1154-y

Requena, Huerta, Gardarsdottir, Logie, Gonzalez-Gonzalez, Abbing-Karahagopian, Miret, Schneider, Souverein, Webb, Afonso, Boudiaf, Martin, Oliva, Alvarez, De Groot, Bate, Johansson, Schlienger, Reynolds, Klungel and de Abajo (2016). "Hip/femur fractures associated with the use of benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs): a methodological approach to assess consistencies across databases from the PROTECT-EU project." Pharmacoepidemiol Drug Saf **25 Suppl 1**: 66-78. DOI 10.1002/pds.3816

Requena, Logie, Martin, Boudiaf, Gonzalez Gonzalez, Huerta, Alvarez, Webb, Bate, Garcia Rodriguez, Reynolds, Schlienger, Gardarsdottir, de Groot, Klungel, de Abajo and Douglas (2016). "Do case-only designs yield consistent results across design and different databases? A case study of hip fractures and benzodiazepines." Pharmacoepidemiol Drug Saf **25 Suppl 1**: 79-87. DOI 10.1002/pds.3822

"Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study." (1986). JAMA **256**(13): 1749-1757.

Risselada, Straatman, van Kooten, Dippel, van der Lugt, Niessen, Firouzian, Herings and Sturkenboom (2011). "Platelet aggregation inhibitors, vitamin K antagonists and risk of subarachnoid hemorrhage." J Thromb Haemost **9**(3): 517-523. DOI 10.1111/j.1538-7836.2010.04170.x

Roberts, Marshall and Lee-Joe (1995). "The urban traffic environment and the risk of child pedestrian injury: a case-crossover approach." Epidemiology **6**(2): 169-171.

Rosenbaum and Rubin (1983). "The central role of the propensity score in observational studies for causal effects." Biometrika **70**(1): 41-55.

Rothman, Greenland and Lash (2008a). Types of epidemiologic studies. Modern Epidemiology. K. J. Rothman, S. Greenland and T. L. Lash. Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins**:** 87.

Rothman, Greenland, Poole and Lash (2008b). Causation and causal inference. Modern Epidemiology. K. J. Rothman, S. Greenland and T. L. Lash. Philadelphia, PA, USA, Lippincott Williams & Wilkins**:** 5.

Ryan, Madigan, Stang, Overhage, Racoosin and Hartzema (2012). "Empirical assessment of methods for risk identification in healthcare data: results from the experiments of the Observational Medical Outcomes Partnership." Stat Med **31**(30): 4401-4415. DOI 10.1002/sim.5620

Ryan, Schuemie, Welebob, Duke, Valentine and Hartzema (2013). "Defining a reference set to support methodological research in drug safety." Drug Saf **36 Suppl 1**: S33-47. DOI 10.1007/s40264-013-0097-8

Ryan, Stang, Overhage, Suchard, Hartzema, DuMouchel, Reich, Schuemie and Madigan (2013). "A comparison of the empirical performance of methods for a risk identification system." Drug Saf **36 Suppl 1**: S143-158. DOI 10.1007/s40264-013-0108-9

Schneeweiss and Avorn (2005). "A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics." J Clin Epidemiol **58**(4): 323-337. DOI 10.1016/j.jclinepi.2004.10.012

Schneeweiss, Sturmer and Maclure (1997). "Case-crossover and case-time-control designs as alternatives in pharmacoepidemiologic research." Pharmacoepidemiol Drug Saf **6 Suppl 3**: S51-S59.

Schuemie, Gini, Coloma, Straatman, Herings, Pedersen, Innocenti, Mazzaglia, Picelli, van der Lei and Sturkenboom (2013). "Replication of the OMOP experiment in Europe: evaluating methods for risk identification in electronic health record databases." Drug Saf **36 Suppl 1**: S159-169. DOI 10.1007/s40264-013-0109-8

Schuemie, Trifiro, Coloma, Ryan and Madigan (2016). "Detecting adverse drug reactions following long-term exposure in longitudinal observational data: The exposure-adjusted self-controlled case series." Stat Methods Med Res **25**(6): 2577-2592. DOI 10.1177/0962280214527531

Shrank, Patrick and Brookhart (2011). "Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: a primer for physicians." J Gen Intern Med **26**(5): 546-550. DOI 10.1007/s11606-010-1609-1

Simpson (2013). "A positive event dependence model for self-controlled case series with applications in postmarketing surveillance." Biometrics **69**(1): 128-136. DOI 10.1111/j.1541-0420.2012.01795.x

Simpson, Madigan, Zorych, Schuemie, Ryan and Suchard (2013). "Multiple self-controlled case series for large-scale longitudinal observational databases." Biometrics **69**(4): 893-902. DOI 10.1111/biom.12078

Smeeth, Donnan and Cook (2006). "The use of primary care databases: case-control and case-only designs." Fam Pract **23**(5): 597-604.

Smeeth, Thomas, Hall, Hubbard, Farrington and Vallance (2004). "Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination." N Engl J Med **351**(25): 2611-2618.

SNIIR-AM. Paris, France, AMELI. http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php. Accédé le: 13/01/2017

Souverein, Abbing-Karahagopian, Martin, Huerta, de Abajo, Leufkens, Candore, Alvarez, Slattery, Miret, Requena, Gil, Groenwold, Reynolds, Schlienger, Logie, de Groot, Klungel, van Staa, Egberts, De Bruin and Gardarsdottir (2016). "Understanding inconsistency in the results from observational pharmacoepidemiological studies: the case of antidepressant use and risk of hip/femur fractures." Pharmacoepidemiol Drug Saf **25 Suppl 1**: 88-102. DOI 10.1002/pds.3862

Souverein, Egberts, Sturkenboom, Meuleman, Leufkens and Urquhart (2001). "The Dutch cohort of sildenafil users: baseline characteristics." BJU Int **87**(7): 648-653.

Stang, Ryan, Racoosin, Overhage, Hartzema, Reich, Welebob, Scarnecchia and Woodcock (2010). "Advancing the science for active surveillance: rationale and design for the Observational Medical Outcomes Partnership." Ann Intern Med **153**(9): 600-606. DOI 10.7326/0003-4819-153-9-201011020-00010

Strom (2005a). Overview of automated databases in phamacoepidemiology. Pharamcoepidemiology. B. L. Strom. Chichester, West Sussex, England, John Wiley & Sons**:** 219-222.

Strom (2005b). Study designs available for pharmacoepidemiology studies. Pharmacoepidemiology. B. L. Strom. Chichester, West Sussex, England, John Wiley & Sons**:** 17-28.

Strom (2005c). What is pharmacoepidemiology? Pharmacoepidemiology. B. L. Strom. Chichester, West Sussex, England, John Wiley & Sons. **6:** 3-15.

Strom and Carson (1990). "Use of automated databases for pharmacoepidemiology research." Epidemiol Rev **12**: 87-107.

Sturkenboom, Middelbeek, de Jong van den Berg, van den Berg, Stricker and Wesseling (1995). "Vulvo-vaginal candidiasis associated with acitretin." J Clin Epidemiol **48**(8): 991-997.

Suchard, Zorych, Simpson, Schuemie, Ryan and Madigan (2013). "Empirical performance of the self-controlled case series design: lessons for developing a risk identification and analysis system." Drug Saf **36 Suppl 1**: S83-93. DOI 10.1007/s40264-013-0100-4

Suissa (1995). "The case-time-control design." Epidemiology **6**(3): 248-253.

Suissa (1998). "The case-time-control design: further assumptions and conditions." Epidemiology **9**(4): 441-445.

Suissa (2007). "Immortal time bias in observational studies of drug effects." Pharmacoepidemiol Drug Saf **16**(3): 241-249.

Suissa (2008a). "Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality." Am J Epidemiol **168**(3): 329-335.

Suissa (2008b). "Immortal time bias in pharmaco-epidemiology." Am J Epidemiol **167**(4): 492-499.

Suissa and Garbe (2007). "Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages." Nat Clin Pract Rheumatol **3**(12): 725-732.

Taussig (1962). "A study of the German outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome." JAMA **180**: 1106-1114.

Taylor, Miller, Farrington, Petropoulos, Favot-Mayaud, Li and Waight (1999). "Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association." Lancet **353**(9169): 2026-2029.

Topol (2004). "Failing the public health - rofecoxib, Merck, and the FDA." N Engl J Med **351**(17): 1707-1709. DOI 10.1056/NEJMp048286

Tuppin, de Roquefeuil, Weill, Ricordeau and Merlière (2010). "French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample." Rev Epidemiol Sante Publique **58**(4): 286-290.

Tuppin, Neumann, Danchin, de Peretti, Weill, Ricordeau and Allemand (2010). "Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization." Arch Cardiovasc Dis **103**(6-7): 363-375. DOI 10.1016/j.acvd.2010.05.003

Udo, Tcherny-Lessenot, Brauer, Dolin, Irvine, Wang, Auclert, Juhaeri, Kurz, Abenhaim, Grimaldi and De Bruin (2016). "The risk of acute liver injury associated with the use of antibiotics-evaluating robustness of results in the pharmacoepidemiological research on outcomes of therapeutics by a European consortium (PROTECT) project." Pharmacoepidemiol Drug Saf **25 Suppl 1**: 47-55. DOI 10.1002/pds.3841

van Boven, de Jong-van den Berg and Vegter (2013). "Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidiasis: a prescription sequence symmetry analysis." Drug Saf **36**(4): 231-236. DOI 10.1007/s40264-013-0029-7

van Staa, Abenhaim and Leufkens (1994). "A study of the effects of exposure misclassification due to the time-window design in pharmacoepidemiologic studies." J Clin Epidemiol **47**(2): 183-189.

van Walraven and Austin (2012). "Administrative database research has unique characteristics that can risk biased results." J Clin Epidemiol **65**(2): 126-131. DOI 10.1016/j.jclinepi.2011.08.002

van Wijk, Avorn, Solomon, Klungel, Heerdink, de Boer and Brookhart (2007). "Rates and determinants of reinitiating antihypertensive therapy after prolonged stoppage: a population-based study." J Hypertens **25**(3): 689-697.

Vegter and de Jong-van den Berg (2010). "Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect--angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough." Br J Clin Pharmacol **69**(2): 200-203. DOI 10.1111/j.1365-2125.2009.03571.x

Viboud, Boëlle, Kelly, Auquier, Schlingmann, Roujeau and Flahault (2001). "Comparison of the statistical efficiency of case-crossover and case-control designs: application to severe cutaneous adverse reactions." J Clin Epidemiol **54**(12): 1218-1227.

Vines and Farrington (2001). "Within-subject exposure dependency in case-crossover studies." Stat Med **20**: 3039-3049.

Vinson, Mabe, Leonard, Alexander, Becker, Boyer and Moll (1995). "Alcohol and injury. A case-crossover study." Arch Fam Med **4**(6): 505-511.

Wahab, Pratt, Wiese, Kalisch and Roughead (2013). "The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection." Pharmacoepidemiol Drug Saf **22**(5): 496-502. DOI 10.1002/pds.3417

Wang, Gagne, Glynn and Schneeweiss (2013). "Case-crossover Studies of Therapeutics: Design Approaches to Addressing Time-varying Prognosis in Elderly Populations." Epidemiology **24**(3): 375-378.

Wang, Linkletter, Maclure, Dore, Mor, Buka and Wellenius (2011). "Future cases as present controls to adjust for exposure trend bias in case-only studies." Epidemiology **22**(4): 568-574.

Wang, Schneeweiss, Glynn, Mogun and Avorn (2004). "Use of the case-crossover design to study prolonged drug exposures and insidious outcomes." Ann Epidemiol **14**(4): 296-303.

Wang, Schneeweiss, Maclure and Gagne (2014). ""First-wave" bias when conducting active safety monitoring of newly marketed medications with outcome-indexed self-controlled designs." Am J Epidemiol **180**(6): 636-644. DOI 10.1093/aje/kwu162

Wei, Parkinson and MacDonald (2005). The Tayside Medicines Monitoring Unit (MEMO). Pharmacoepidemiology. B. Strom. Chichester, West Sussex, England, John Wiley & Sons**:** 323-336.

Weill, Dalichampt, Raguideau, Ricordeau, Blotiere, Rudant, Alla and Zureik (2016). "Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study." BMJ **353**: i2002. DOI 10.1136/bmj.i2002

Weill, Paita, Tuppin, Fagot, Neumann, Simon, Ricordeau, Montastruc and Allemand (2010). "Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus." Pharmacoepidemiol Drug Saf **19**(12): 1256-1262. DOI 10.1002/pds.2044

Weldeselassie, Whitaker and Farrington (2011). "Use of the self-controlled case-series method in vaccine safety studies: review and recommendations for best practice." Epidemiol Infect **139**(12): 1805-1817. DOI 10.1017/s0950268811001531

Wettermark, Hammar, Fored, Leimanis, Olausson, Bergman, Persson, Sundström, Westerholm and Rosén (2007). "The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months." Pharmacoepidemiol Drug Saf **16**(7): 726-735.

Whitaker, Farrington, Spiessens and Musonda (2006). "Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method." Stat Med **25**(10): 1768-1797. DOI 10.1002/sim.2302

Whitaker, Hocine and Farrington (2009). "The methodology of self-controlled case series studies." Stat Methods Med Res **18**(1): 7-26. DOI 10.1177/0962280208092342

WHO Collaborating center for drug statistics methodology. "Guidelines for ATC classification and DDD assignment." http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/. Accédé le: 21/07/2016

Willich, Lewis, Lowel, Arntz, Schubert and Schroder (1993). "Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group." N Engl J Med **329**(23): 1684-1690. DOI 10.1056/NEJM199312023292302

Wilson and Hawken (2013). "Drug safety studies and measures of effect using the self-controlled case series design." Pharmacoepidemiol Drug Saf **22**(1): 108-110.

Xu, Hambidge, McClure, Daley and Glanz (2013). "A scan statistic for identifying optimal risk windows in vaccine safety studies using self-controlled case series design." Stat Med **32**(19): 3290-3299. DOI 10.1002/sim.5733

Xu, Zhang, Nelson, Zeng, Mullooly, McClure and Glanz (2011). "Identifying optimal risk windows for self-controlled case series studies of vaccine safety." Stat Med **30**(7): 742-752.

Ye, Bond, Cherpitel, Borges, Monteiro and Vallance (2013). "Evaluating recall bias in a case-crossover design estimating risk of injury related to alcohol: data from six countries." Drug Alcohol Rev **32**(5): 512-518. DOI 10.1111/dar.12042

Zeng, Newcomer, Glanz, Shoup, Daley, Hambidge and Xu (2013). "Bias Correction of Risk Estimates in Vaccine Safety Studies With Rare Adverse Events Using a Self-controlled Case Series Design." American Journal of Epidemiology **178**(12): 1750-1759. 10.1093/aje/kwt211