

Numero unique de document : GT272014023

Date document : 10.06.2014

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

Personne en charge : Dr Mahmoud Zureik

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé GT272014023

Séance du mardi 13 mai 2014 approuvé le 11 septembre 2014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Guillaume AVENIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eric BRANGER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexis ELBAZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès FOURNIER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine HILL	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuel LAGARDE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence MENEGAUX	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine PARIENTE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine QUANTIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Virginie RINGA	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès SOMMET	Membre du GT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Franck CARBONNEL	Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie DUMARCET	ANSM - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	CRPV Rennes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe RICORDEAU	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline SEMAILLE	ANSM - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne THIEBAUD	Institut Pasteur - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain WEILL	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marion BERTRAND	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandrine BRINDEJONC-COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile FRANCOIS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloé LE-COSSEC	Interne pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christel SAUSSIER	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène SEM	Assistante pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Evaluateur ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mahmoud ZUREIK	Chef de pôle EPS / Pdt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption des CR du Groupe de travail 'Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé' en date du 10.02.14 (13h30)	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation de l'étude « Estimation du risque attribuable en pharmaco-épidémiologie et dans le contexte de la résistance bactérienne » (13h45)	Pour discussion
2.2	Présentation de l'étude « Utilisation des benzodiazépines dans les affections psychiatriques chroniques sévères : étude française à partir de la base de données de remboursement » (14h30)	Pour discussion
2.3	Présentation de l'étude « Estimation de la prévalence de grossesses exposées à l'isotrétinoïne en France » (15h00)	Pour discussion
2.4	Présentation de l'étude « Estimation du risque de cancer et lymphome associés aux traitements dans la prise en charge des MICI » (15h30)	Pour discussion
3.	Tour de Table (17h00)	

Déroulement de la séance

1. INTRODUCTION

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	NA
Horaire de passage	13 :30 à 13 :45

Le compte rendu du Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé du a été adopté.
L'avis du groupe sera indiqué de façon non individualisé sauf si demande explicite du membre.

2. Dossiers thématiques

2.1	Présentation de l'étude « Estimation du risque attribuable en pharmaco-épidémiologie et dans le contexte de la résistance bactérienne »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Responsable du projet	
Horaire de passage	(13h45)

Résumé du projet

Contexte

Il s'avère de plus en plus utile en pharmaco-épidémiologie d'estimer le risque attribuable à l'exposition médicamenteuse pour des événements graves. Cela est vrai aussi dans le contexte de la résistance bactérienne afin d'évaluer le rôle de la consommation antibiotique et de préserver l'efficacité des molécules sur le marché. Cependant, l'estimation du risque attribuable n'est pas triviale dans ces contextes. Elle fait appel en effet à des développements récents de l'analyse de survie qui n'ont pas abouti pour autant à une définition consensuelle et ne permettent pas encore la prise en compte d'expositions dynamiques avec fonctions de risque complexes comme celles typiquement rencontrées en pharmaco-épidémiologie. En outre, d'autres schémas d'études que les études transversales, cas-témoins, cohortes ou cas-cohortes pour lesquelles des estimateurs du risque attribuable ont été proposés sont souvent utilisés en pharmaco-épidémiologie, notamment les séries de cas et les cas-cas-témoins. Enfin, pour estimer le risque d'acquisition de résistance bactérienne attribuable aux médicaments antibiotiques, il faut tenir compte des transmissions possibles du pathogène entre individus alors que l'estimation du risque attribuable repose sur des modèles de régression supposant des individus indépendants.

Objectifs

L'objectif du programme de recherche est d'estimer la part de risque d'acquisition de bactérie résistante attribuable à l'exposition antibiotique. Plus largement, ce programme vise au développement d'outils statistiques en pharmaco-épidémiologie.

Méthodes

Le programme de recherche est motivé par la base de données ColoRea dont la finalité première était d'identifier les facteurs de risque de colonisation par entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (EBRC3G) en réanimation. Le schéma d'étude est celui d'une cohorte prospective multicentrique et porte sur 893 patients admis dans 10 unités de réanimation de la région parisienne entre novembre 2005 et février 2006 et suivis jusqu'à leur sortie. Un recueil standardisé des informations cliniques et thérapeutiques a été effectué à l'entrée puis deux fois par semaine. Une surveillance systématique de la colonisation par entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération a été réalisée à l'aide d'écouvillons rectaux à l'admission, deux fois par semaine, à la sortie et avant toute antibiothérapie par β -lactamines.

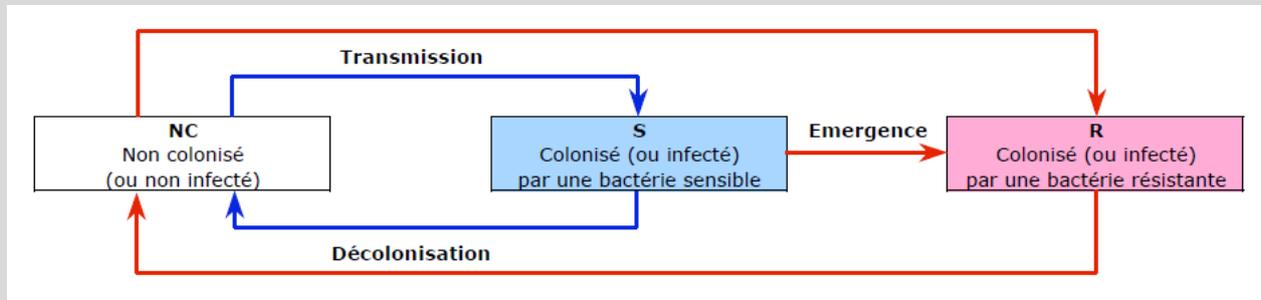
Les travaux méthodologiques se déclinent en trois étapes :

- Comparer les définitions et méthodes d'estimation du risque attribuable pour des données de survie ; préciser la définition du risque attribuable à des expositions médicamenteuses, notamment dynamiques (variables dans le temps, avec des fonctions de risque complexes), à plusieurs niveaux, en relation avec des événements éventuellement récurrents ; développer des méthodes d'estimation et étudier leurs propriétés statistiques ;
- Proposer une définition et des méthodes d'estimation du risque attribuable adaptées aux schémas d'étude

spécifiques de la pharmaco-épidémiologie ;

- Enfin développer une méthodologie pour prendre en compte les cas secondaires dans l'estimation du risque infectieux attribuable.

Figure : Schéma représentant les voies d'acquisition de bactéries résistantes à un antibiotique.



Perspectives

Les résultats de ce programme seront utiles pour d'autres études de pharmaco-épidémiologie, que ce soit dans le contexte des maladies infectieuses ou non. Le risque attribuable est en effet un outil pertinent pour guider les politiques de santé publique.

Discussion

Les experts ont souligné que le projet est à la fois très important, ambitieux et large.

Un expert a demandé plus de données existantes sur la littérature, notamment ce qui a été fait sur les séries de cas et les simulations.

Anne Thiébaud a indiqué que des travaux sur les simulations ont été publiés au moins sur la survie mais les expositions utilisées (expositions binaires, au début du suivi) ne correspondent pas aux expositions médicamenteuses. En partant de cette observation, il reste des choses à faire pour généraliser des modèles à des expositions dépendant du temps, éventuellement à plusieurs niveaux. Il y a beaucoup de publications sur les modèles de Cox où les risques sont considérés proportionnels mais ces modèles ne correspondent pas au schéma de fonctions de risque complexes avec effet variable dans le temps. Sur les séries de cas, beaucoup de choses ont été faites sur l'estimation des risques relatifs mais il reste l'estimation de la prévalence et la combinaison des deux estimations. La revue de littérature permettra de vérifier que l'on ne passe pas à côté des résultats importants.

Un expert a demandé s'il y avait des travaux qui montrent que les estimations de risques relatifs sont différents selon que l'on prend un modèle de Cox non-dépendant du temps ou dépendant du temps.

Anne Thiébaud a répondu que cela n'a pas été regardé a priori dans le cadre de la fraction du risque attribuable. Il y a une groupe de chercheurs qui a estimé le risque attribuable lors d'une intervention au début du suivi et à différents temps dans le suivi et a montré que la fraction du risque attribuable n'était pas la même.

Un expert a commenté que très peu de choses ont été faites sur le sujet. En général, on utilise le modèle classique « exposé/non-exposé », mais, par exemple, on ne considère pas que le risque de résistance n'existe qu'au début de l'exposition. Il a souligné l'importance de prendre en compte les covariables dépendant du temps.

Dans le projet, la modélisation est réalisée en prenant l'exemple de céphalosporines, un expert a demandé si les résultats obtenus peuvent être généralisables autres antibiotiques et la particularité liée à l'utilisation de cet exemple.

Anne Thiébaud a expliqué que chez les entérobactéries, le phénomène d'émergence (décrit dans la figure ci-dessus) est marginal, ce qui est le cas aussi pour les staphylocoques dorés. En revanche ce phénomène peut représenter une transition importante pour les pseudomonas. L'importance des flèches du schéma (décrit dans la figure ci-dessus) est dépendante des bactéries et les antibiotiques considérés. Cependant, l'estimation de la fraction du risque attribuable peut être généralisable.

Sur les séries de cas, les travaux qui ont été réalisés sur les risques relatifs ont pour but d'essayer de savoir si cette mesure avec cette méthodologie pouvait être comparée à d'autres mesures de risques relatifs avec d'autres méthodologies. Une fois que l'on a un « bon » risque relatif, il reste à trouver la prévalence.

Un expert l'a interrogé si l'on trouve la prévalence à partir de la « bonne » population et de la « bonne » méthode, le problème va-t-il être résolu ? Ce projet combine à la fois le calcul du risque attribuable adapté à une situation

physiopathologique et mécanistique complexe avec le calcul du risque attribuable dans des populations particulières. Ces 2 questions sont complètement différentes, dans le premier cas c'est de l' « infectieux », dans le 2^{ème} cas c'est plus méthodologique.

Anne Thiébaud a indiqué que sur le risque relatif il y a un aspect intéressant à explorer, à savoir, comment le risque relatif estimé s'adapte à l'estimation des différentes formes de fonctions de risque. Pour la prévalence, il y a quelques publications dans le contexte de la fraction du risque attribuable. A partir de là, il faut s'assurer que l'on peut mettre « bout à bout » d'un côté le risque relatif estimé et de l'autre côté la prévalence estimée.

Un expert a demandé s'il y avait des publications sur les modèles compartimentaux, comment considérer la variation des paramètres (périodes d'infectiosité, de latence, etc.), s'il y aura des comparaisons intra-modèles compartimentales en plus des comparaisons entre les différentes approches ou une étude spécifique sur ces modèles compartimentaux.

Anne Thiébaud a indiqué que le modèle compartimental utilisé dans ce projet, va être guidé et ajusté à partir les données disponibles notamment celles de ColoRéa. Les taux de passages et les taux de séjours dans les compartiments sont liés à ce qui va être observé. Un article d'Eisenberg a montré qu'une fois le modèle ajusté, il est facile d'éliminer l'exposition de façon contrefactuelle, en utilisant les paramètres estimés en générant un modèle sans exposition. Le scénario sans exposition peut être complètement simulé grâce à la modélisation mathématique.

Un expert a demandé si l'environnement bactériologique de 2005-2006 peut être généralisable à maintenant et après et les conséquences des résultats obtenus dans le futur.

Anne Thiébaud a répondu que l'environnement bactériologique va évidemment évoluer. Les conséquences iront dans le sens de la complexification. On peut par exemple calculer des parts attribuables à chacune des familles d'antibiotiques.

Un expert a interrogé s'il existe un risque attribuable « inadmissible » pour l'ANSM ?

Mahmoud Zureik a répondu que le seuil du risque attribuable inadmissible va dépendre des problématiques. Il peut y avoir un risque attribuable de 100% mais sans gravité. Ce seuil va dépendre également de la prévalence et le niveau d'exposition au niveau de la population.

Par ailleurs, Anne Thiébaud a annoncé que les livrables sur l'état d'avancement de son projet seront présentés sous forme de publications, sur l'estimation de la fraction du risque attribuable à l'exposition médicamenteuse, sur les séries de cas, et la modélisation dynamique pour la prise en compte du risque infectieux.

2.2	Présentation de l'étude « Utilisation des benzodiazépines dans les affections psychiatriques chroniques sévères : étude française à partir de la base de données de remboursement »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	14h30

Résumé du projet

Contexte

Les benzodiazépines (BZD) sont beaucoup utilisées en France (11,5 millions de français en ont consommées au moins une fois au cours de l'année 2012), principalement pour leurs propriétés anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes. Cette classe de médicaments, reconnue pour leurs bénéfices à court-terme, représente une préoccupation majeure de santé publique en raison de leur mésusage, favorisant le risque de dépendance et de tolérance lorsque qu'ils sont utilisés au long-cours, et en raison de leurs effets indésirables en particulier chez les sujets âgés (chutes, fractures, troubles de la cognition). Ainsi, plusieurs mesures ont été prises par les autorités de santé afin de mieux maîtriser leur utilisation et de limiter leur mésusage : i) l'amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients, ii) l'encadrement de la prescription (durée maximale de prescription de 4 semaines pour les BZD hypnotiques et 12 semaines pour les BZD anxiolytiques ; pour le clonazépam mise en place d'une prescription initiale hospitalière limitée aux neurologues et pédiatres et renouvellement sur ordonnance sécurisée ; pour le flunitrazepam prescription limitée à 14 jours) et de la délivrance, et iii) la prévention du risque de soumission chimique et d'abus (modifications

galéniques et de la taille des conditionnements).

Les dernières données d'utilisation de benzodiazépines dans la population générale publiées dans le rapport ANSM montrent qu'en 2012 le nombre d'individus exposés à ces médicaments au moins une fois dans l'année (rapporté au nombre total de français) reste stable depuis 2007. L'utilisation de ces produits reste majoritairement ponctuelle et de courte durée puisque plus de la moitié d'entre eux n'ont eu qu'une seule délivrance au cours du suivi de 2007 à 2012. L'impact des mesures prises par les autorités sanitaires est notable sur la consommation du clonazépam avec la mise en place de sa prescription sur ordonnances sécurisées depuis septembre 2011.

En revanche, le rapport ANSM montre que, même si les doses délivrées sont le plus souvent celles recommandées par l'AMM, ces doses sont supérieures pour 5% des utilisateurs de BZD anxiolytiques et pour 35% des utilisateurs de BZD hypnotiques. Chez les utilisateurs de BZD hypnotiques, la durée d'exposition est de plus de 3 mois consécutifs pour 55% d'entre eux, et 17% prennent leur traitement en continu. Le temps d'exposition estimé sur 6 années consécutives est alors de 5 à 6 ans pour la moitié d'entre eux.

Compte-tenu de ces données récentes et des effets secondaires à long-terme de ces médicaments, l'ANSM souhaite mieux caractériser les populations d'utilisateurs réguliers, et souhaite en particulier étudier l'utilisation à long terme dans les pathologies psychiatriques sévères. En effet, les benzodiazépines sont recommandées dans le traitement de courte durée des symptômes anxieux et des troubles du sommeil chez les patients souffrant d'affections psychiatriques sévères comme la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles anxieux sévères et les troubles dépressifs récurrents ou persistants. Dans ces pathologies chroniques, le risque d'utilisation de benzodiazépines à long-terme est très élevé. En effet, dans une étude réalisée sur 1 an de 3 690 patients schizophrènes, 79% des patients ont été exposés à une benzodiazépine. Parmi eux, 63% ont reçu ce traitement durant plus de 6 mois.

Une meilleure connaissance du profil d'utilisation et de prescription des benzodiazépines dans cette population permettra d'adapter les mesures visant à mieux prescrire ce traitement. Cependant, dans la littérature, les études d'utilisation de benzodiazépines chez les personnes ayant une pathologie psychiatrique sévère sont rares et n'existent pas pour la population française.

Objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'étudier, dans une cohorte de sujets souffrant d'affections psychiatriques chroniques sévères, les modalités d'utilisation et de prescription des benzodiazépines et apparentées.

L'objectif secondaire est de déterminer chez ces sujets les facteurs associés à une utilisation à long-terme de benzodiazépines.

Méthodes

L'étude proposée est une étude rétrospective longitudinale de patients souffrant d'affections psychiatriques sévères et bénéficiant d'une affection de longue durée (ALD) sur la période allant du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2012. La cohorte de patients sera extraite de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB).

La date d'entrée dans l'étude est définie comme la date de l'obtention d'ALD pour une affection psychiatrique, qui doit être comprise entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2012.

1. Population d'étude

Critères d'inclusion :

La cohorte comportera l'ensemble des sujets :

- affiliés uniquement au régime général de l'assurance maladie (hors sections locales mutualistes)
- bénéficiant d'une ALD avec les codes CIM (classification Internationale des maladies) version 10 suivants compris entre F00 et F99, correspondant aux pathologies mentales.
- bénéficiant d'une ALD avec les codes CIM (classification Internationale des maladies) version 10 suivants (basés sur le DSM-IV):
 - o groupe « troubles dépressifs » : F32, F33, F341
 - o groupe « troubles bipolaires » : F30, F31, F39, F340, F063
 - o groupe « troubles anxieux » : F400, F401, F402, F410, F411, F419, F428, F430, F431, F064
 - o groupe «schizophrénie et autres troubles psychotiques » : F20, F24, F29, F220, F238,

- F060, F062
- groupe « troubles de la personnalité » : F60, F21

Critère de non inclusion

Ne seront pas inclus dans la cohorte :

- les sujets ayant obtenu une ALD pour affection psychiatrique avant le 1^{er} janvier 2008 et après le 31 décembre 2012 ;
- les sujets ayant obtenu au cours du suivi une ou plusieurs ALD pour affection psychiatrique différente de celle de l'ALD à l'inclusion ;
- les sujets ayant une ALD initiale pour troubles addictifs sans autre diagnostic psychiatrique associé.

2. Exposition

Le statut d'exposition aux benzodiazépines est basé sur les codes ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System). Ainsi 4 groupes d'individus seront constitués comme suit :

- groupe «exposé aux benzodiazépines anxiolytiques »
- groupe «exposé aux benzodiazépines hypnotiques »
- groupe «exposé aux autres types de benzodiazépines (myorelaxant et anticonvulsivant) »
- groupe «non exposé aux benzodiazépines »

L'exposition concomitante à un ou plusieurs autre(s) médicament(s) psychotrope(s), ainsi que les comorbidités psychiatriques et organiques, et les comportements addictifs (alcool et autres substances) seront recherchées.

Le recueil de l'exposition à un traitement (benzodiazépines et apparentées ou psychotropes) se fera à partir des données de remboursement de l'EGB, sur une période allant jusqu'à 2 ans avant la mise sous ALD pour affection psychiatrique, jusqu'à la fin du suivi (décès ou date de dernier remboursement benzodiazépine(s)+ 90 jours).

Les mesures d'utilisation détermineront si l'utilisation est séquentielle ou continue (définie par au moins 3 délivrances consécutives au cours de l'année). Une interruption de l'exposition aux benzodiazépines sera considérée en l'absence de délivrance durant au moins 42 jours (hypnotiques) ou 64 jours (anxiolytiques).

Cette étude descriptive permettra de mieux connaître les modalités d'utilisation et de prescription des benzodiazépines dans la prise en charge des pathologies psychiatriques chroniques sévères.

Discussion

La discussion a porté essentiellement sur le rationnel et la méthodologie de l'étude.

Suite à l'interrogation des experts sur l'intérêt de ne s'intéresser qu'aux populations psychiatriques sévères, le contexte et le but de cette étude ont été précisés par le Directeur de la Direction Produits en charge des benzodiazépines. L'ANSM, qui est actuellement dans la démarche de mettre en place de nouvelles mesures réglementaires restrictives⁸, souhaite avoir des données d'utilisation et de prescription des benzodiazépines chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques sévères dans le but de différencier si besoin les mesures de régulation pour cette population (comme par exemple réserver la prescription de certaines benzodiazépines aux psychiatres). Cette étude va permettre d'obtenir des données d'utilisation, qui ne sont pas disponibles à l'heure actuelle, et qui vont permettre d'avancer, en collaboration avec notamment les prescripteurs, dans la réflexion sur la mise en place des nouvelles mesures réglementaires pour les benzodiazépines.

Le choix de l'ALD comme critère d'inclusion des sujets psychiatriques et traceur principal de la pathologie, alors que, comme soulevé par un expert, une autre méthode aurait pu être d'utiliser l'exposition à des médicaments marqueurs (ex : antidépresseurs, antipsychotiques), a été justifié par le fait que l'ALD et les codes CIM-10 associés sont les seules variables disponibles dans EGB permettant de capturer au mieux le diagnostic et l'information sur la sévérité de la pathologie. Malgré les limites (ex : qualité du codage dépendant du médecin-conseil ; demande d'ALD non systématique, qui peut dépendre beaucoup du niveau socio-économique, donc population non complètement exhaustive et représentative), il est considéré que les sujets sous ALD inclus représentent bien une population 'propre' en terme de diagnostic clinique, et la population cible de l'étude pour laquelle l'ANSM souhaite faire un panorama de l'utilisation des benzodiazépines.

Suite à une question d'un des experts, il a été précisé que la complémentaire médicale universelle (CMUc) sera regardée comme un possible facteur socio-économique d'utilisation à long-terme des benzodiazépines mais une analyse différenciée ne sera pas faite pour cette variable. L'index de déprivation économique, qui comme soulevé pour les antidépresseurs peut être un facteur à considérer dans l'analyse des modalités de prescription, paraît compliqué, pour une question de faisabilité et de délai, à intégrer à ce stade d'avancement de l'étude.

D'autres points concernant la méthodologie ont été soulevés par des experts et vont conduire à quelques modifications du protocole:

- les codes CIM-10 à 4 digits ne vont pas être conservés pour la sélection des sujets, étant donné qu'actuellement la codification par les médecins-conseils se fait uniquement avec 3 digits.
- les sujets de moins de 18 ans vont être exclus de l'étude, les modalités de prescription étant spécifiques à cette population. De plus il a été soulevé que les modalités de mise sous ALD sont également différentes chez les enfants.
- les co-prescriptions aux autres psychotropes vont être regardées, non seulement à l'inclusion, mais en cours de suivi car elles peuvent influencer la prescription et l'utilisation des benzodiazépines
- EGB va être croisé avec le PMSI afin de prendre en compte les interruptions d'exposition liées à une hospitalisation.
- une analyse stratifiée, plutôt qu'un ajustement, sera faite pour le sexe.

2.3	Isotrétinoïne orale chez les femmes en âge de procréer en France Présentation de l'étude sur : – la réalisation des tests de grossesse au regard du programme de prévention de la grossesse, – la prévalence des grossesses à risque malformatif
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Marie-Laure Veyries
Horaire de passage	15h00

Nathalie Dumarcet, chef de produit Dermatologie, hépato-gastroentérologie et maladies métaboliques rares a rejoint le groupe de travail pour ce sujet.

Résumé du projet

Contexte

L'isotrétinoïne orale bénéficie depuis 1984 d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le traitement des formes sévères d'acné. Sa balance bénéfique/risque est en cours de révision en raison du risque potentiel de troubles psychiatriques et du risque tératogène.

Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'isotrétinoïne est un puissant tératogène, responsable de fausses couches spontanées, de malformations crano-faciales, cardiaques, du système nerveux central, du thymus et plus rarement du squelette.

Ceci implique, pour les patientes et les professionnels de santé, de respecter strictement les mesures prévues dans le programme de prévention de la grossesse (PPG), en particulier la prise d'une contraception efficace, ininterrompue, reposant sur au moins une et préférentiellement deux méthodes complémentaires débutant au moins 1 mois avant le début du traitement, se poursuivant pendant toute la durée du traitement et se prolongeant au moins 1 mois après la fin du traitement ; et la réalisation d'un test de grossesse avant le début du traitement, chaque mois pendant le traitement et 5 semaines après la fin du traitement.

De nombreuses études sur le respect des mesures prévues dans les PPG et la prévalence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne ont été réalisées, en particulier en Amérique du Nord. En Europe, la plupart des publications proviennent des Pays-Bas (dont les plus récentes) et de la France ; les autres études ont été réalisées en Allemagne, Italie, Danemark, Suède et Royaume-Uni. La méthodologie dépend des objectifs :

- respect des mesures du PPG :
 - enquêtes réalisées auprès des professionnels de santé, en particulier des pharmaciens ou des dermatologues,
 - analyse de bases de données de pharmacies ou de prescriptions pour évaluer l'utilisation concomitante de

méthodes contraceptives,

- grossesses exposées à l'isotrétinoïne : analyse des déclarations spontanées,
- malformations congénitales consécutives à l'exposition in utero à l'isotrétinoïne : analyse des données de registres de naissances, de registres de grossesses exposées à l'isotrétinoïne ou de services d'information sur les agents tératogènes tels que le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) en France.

En France, une étude du Centre régional de pharmacovigilance de Tours (Annie-Pierre Joinville-Béra) basée sur les déclarations spontanées au système national de pharmacovigilance ainsi qu'au CRAT sur les périodes 1987-1995, 1997-1998, 1999-2002, 2003-2006 et 2007-2011 a montré qu'il persistait un nombre élevé de grossesses exposées à l'isotrétinoïne malgré la mise en place du PPG. Au vu de ces résultats, l'agence a renforcé à plusieurs reprises les mesures de minimisation du risque du PPG. Le carnet-patiente pour toutes les patientes en âge de procréer est mis en place depuis mars 2010. A chaque prescription, le prescripteur doit reporter dans ce carnet la méthode de contraception, la date et le résultat de chaque test mensuel de grossesse, normalement réalisé dans les 3 jours précédents (mentions obligatoires). Le pharmacien ne peut délivrer l'isotrétinoïne que dans les 7 jours suivant la prescription et uniquement après avoir vérifié que les mentions obligatoires sont reportées dans le carnet.

Cependant, la méthodologie de l'étude du CRPV de Tours ne permet pas d'assurer un recueil exhaustif des grossesses exposées ni une qualité homogène des données recueillies.

Objectifs

Ainsi, il a été décidé de mettre en place une étude sur les bases de données de l'assurance maladie s'articulant en 2 parties afin d'évaluer chez les femmes en âge de procréer traitées par isotrétinoïne : 1) le respect des mesures du PPG quant à la fréquence de réalisation des tests de grossesse et 2) en collaboration avec la CNAMTS, la prévalence de grossesses à risque malformatif.

Matériels et méthodes

L'étude proposée est une étude observationnelle de cohorte de patientes âgées de 11 à 50 ans avec au moins 2 délivrances d'isotrétinoïne orale espacées de moins de 3 mois.

1. La fréquence de réalisation des tests de grossesse sur différents intervalles de temps prédéfinis par rapport à la dispensation et la prescription, sera calculée à partir des données de l'échantillon généralistes de bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB - échantillon au 1/97^{ème} des bénéficiaires des régimes obligatoires de l'Assurance Maladie).

La cohorte sera constituée des initiatrices traitées entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013.

La fréquence des tests de grossesse sera évaluée à l'initiation, globalement pendant le traitement et après l'arrêt du traitement. La période avant la mise en place du carnet-patiente sera comparée à la période suivant sa mise en place.

2. La prévalence des grossesses exposées à l'isotrétinoïne pendant la période à risque sera estimée à partir des données de remboursement du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) chaînées aux données des hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

La cohorte sera constituée des femmes traitées entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2012 afin de pouvoir identifier les grossesses arrivées à terme.

Les données recueillies porteront sur les accouchements, les interruptions volontaires de grossesse, les interruptions médicales de grossesses, les avortements spontanés, et les grossesses extra-utérines identifiées à partir du PMSI et du SNIIRAM.

Les facteurs associés à une mauvaise observance du PPG ou à la survenue d'une grossesse à risque malformatif seront analysés.

Limites

Les bases de données de l'assurance maladie ne permettent pas d'évaluer l'utilisation de tests urinaires, non remboursés. Cependant, le PPG recommande des tests effectués en laboratoire. En effet leur prescription nécessite une consultation assurant le suivi de la patiente et le choix d'un test remboursé permet d'éviter un surcoût pour cette dernière.

L'utilisation de méthodes contraceptives n'est pas évaluée. En effet, une partie des contraceptifs oraux combinés n'est pas remboursée, l'identification d'un DIU nécessiterait un recul d'au moins 5 années, et la fertilité ou l'utilisation d'une contraception par le partenaire ne peuvent être étudiées par le biais des bases de l'assurance maladie.

La prévalence des malformations fœtales ne peut non plus être étudiée en raison de limites liées aux bases de données utilisées.

Calendrier

Les résultats de la première partie sont prévus pour octobre 2014. Les études de faisabilité de la seconde partie sont

en cours.

Discussion

Le groupe a souligné l'importance de l'analyse de la fréquence des tests de grossesse et de grossesses à risque malformatif en fonction du médicament remboursé. En effet, il semble que les noms originaux de génériques ne comportant pas le terme « isotrétinoïne » conduisent certains médecins non spécialistes des traitements de dermatologie à ne pas faire le rapprochement avec cette substance active.

Concernant le pourcentage élevé d'automédication recensé dans l'étude du CRPV de Tours (jusqu'à 33 %), il a été précisé qu'il s'agissait le plus souvent de femmes avec une grossesse avancée qui ont dépassé le terme pour une IVG et se présentent pour une IMG. D'où l'hypothèse que l'isotrétinoïne pourrait être un « alibi » pour justifier une IMG. La restriction de l'étude aux femmes avec au moins 2 délivrances espacées de moins de 3 mois devrait limiter ce biais.

Deux principales raisons ont été évoquées pour expliquer la diminution du nombre de grossesses recueillies dans cette même étude depuis 4-5 ans : la diminution des ventes liée en partie aux communications sur le risque psychiatrique et à la mise en place du carnet-patiente.

Il a été rappelé que le protocole de l'étude sur la prévalence de grossesses à risque malformatif était en cours de rédaction et susceptible d'évoluer en fonction des résultats des études de faisabilité. Dans tous les cas, en raison de la courte durée de la période à risque, des incertitudes sur la date exacte de la prise du traitement et sur la date du début de grossesse, les résultats ne permettront de conclure que sur un ordre de grandeur du nombre de grossesses à risque malformatif.

Enfin, il a été suggéré d'évaluer l'existence d'un suivi gynécologique chez les femmes traitées par isotrétinoïne.

2.4	Présentation de l'étude « Estimation du risque de cancer et lymphome associés aux traitements dans la prise en charge des MICI »
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	15h30

Résumé du projet

Contexte

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), regroupent la maladie de Crohn (MC) et la Recto-colite-hémorragique (RCH). Elles affectent environ 240000 personnes en France.

Le traitement médical des MICI repose sur les salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs (IS) (thiopurines et methotrexate) et les anti-TNF (infliximab (IFX) et adalimumab (ADA)). Les salicylés sont utilisés dans la RCH, en première ligne de traitement, dans les poussées non sévères et en traitement d'entretien. Les corticoïdes sont indiqués dans les poussées plus sévères de RCH et dans les poussées de MC. Les immunosuppresseurs sont utilisés en traitement d'entretien, en monothérapie, ou en association avec les anti-TNF, dans les formes moyennes à sévères de MICI. Les anti-TNF sont utilisés en traitement d'attaque et d'entretien dans les formes moyennes à sévères, réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs de MICI. Les médicaments des MICI ont pour objectif l'obtention et le maintien de la rémission. Ils ont un effet suspensif : l'arrêt de ces médicaments entraîne une reprise de la maladie, plus ou moins rapidement selon le profil évolutif de la maladie, le temps passé en rémission et la profondeur de celle-ci.

Des études ont montré que l'IFX est plus efficace que les thiopurines et que l'association des deux est plus efficace que l'IFX en monothérapie chez les patients atteints de MC. Des résultats similaires ont été rapportés chez les malades atteints de RCH. Depuis lors, l'association des anti-TNF et des thiopurines tend à s'imposer comme le standard dans les formes moyennes à sévères de MICI.

Néanmoins, ces traitements sont associés à plusieurs risques :

1. Les infections. Une analyse portant sur 3 essais randomisés (soit 1713 patients traités par infliximab et 406 par placebo) a montré un risque augmenté d'infection chez les malades avec RCH; ce risque est encore majoré par l'association d'IS à l'infliximab.
2. Les complications post-opératoires. Une revue générale systématique portant sur 8 études et 1641 patients a montré qu'un traitement par anti-TNF en préopératoire était associé à une augmentation significative du taux de

complication infectieuse (OR 1.50, 95% CI 1.08–2.08), et non significative du taux de complication (OR 1.72, 95% CI, 0.93–3.19).

3. Le cancer. Les thiopurines augmentent le risque de lymphomes. Les thiopurines augmentent aussi le risque de cancer de la peau non mélanocytaire. S'agissant des anti-TNF, on dispose de données contradictoires.

Les risques des anti-TNF sont encore insuffisamment évalués. Les informations proviennent d'essais randomisés conduits sur des périodes d'au maximum 6 mois ou d'études portant sur des effectifs insuffisants, notamment pour le risque de cancer. De plus, les données actuelles ne permettent pas d'estimer les risques comparés des anti-TNF en monothérapie et en association avec les thiopurines. Des études conduites à plus grande échelle et sur de plus longues durées sont nécessaires afin d'identifier le sur-risque associé à la bithérapie (IS + anti-TNF) par rapport à la monothérapie par anti-TNF ou par IS.

Objectif

L'objectif de ce projet est d'étudier le risque de cancers et de lymphomes associés aux anti-TNF et / ou thiopurines dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Matériel et Méthodes

Ainsi, une étude de cohorte prospective de patients atteints de MICI entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2011 (cas prévalents) et affiliés au régime général (y compris la section locale mutualiste) sera mise en place. Les patients seront identifiés à partir de la base de données du SNIIRAM en particulier celle de datamart de consommation inter-régimes (DCIR) et du PMSI.

Ces patients seront identifiés à partir des données du SNIIRAM (code ALD relative aux MICI) et du PSMI (codes de diagnostic principal et/ou diagnostics associés significatifs et/ou diagnostics relié). Les patients infectés par le VIH ou ayant antécédent de cancer, lymphome et hémopathie maligne ne seront pas inclus dans l'étude.

Les sujets seront suivis jusqu'au 31 décembre 2012.

Les critères caractérisant la fin de suivi des participants à l'étude seront :

- survenue d'un événement d'intérêt : cancer, lymphome et hémopathie maligne
- survenue d'un décès
- date de fin d'étude correspondant à la dernière date disponible avant le 31 décembre 2012 parmi : date de consultation médicale, date d'hospitalisation, date de délivrance.

Quatre groupes de patients seront étudiés et comparés:

- Groupe 1 : patients non traités par IS et anti-TNF.
- Groupe 2 : patients traités par thiopurines
- Groupe 3 : patients traités par anti-TNF
- Groupe 4 : patients traités par bithérapie associant les thiopurines et les anti-TNF.

Pour chacun des traitements, le début d'exposition sera défini par la date de délivrance du traitement. L'exposition s'achève le dernier jour de prescription ou de délivrance si cette date est disponible pour le traitement par thiopurines, 56 jours après la dernière injection pour l'infliximab et 30 jours après la dernière injection pour l'adalimumab.

L'analyse statistique comparative sera réalisée en utilisant les méthodes de survie, tels que les modèles à risques proportionnels (modèle de Cox), estimateur de Kaplan-Meier. L'analyse sera développée à partir d'un modèle de Cox stratifié sur le score de propension. Les analyses comparatives du risque d'occurrence d'une pathologie tumorale et l'exposition aux différents traitements seront ensuite réalisées par stratification sur ce score.

Différentes analyses de sensibilité seront conduites ;

- le risque de survenue de cancer estimé dans les différents groupes de traitements sera comparé à celui de la population générale de même âge (basé sur l'étude FRANCIM)
- une analyse sera conduite chez les patients ayant une ALD et ayant été hospitalisés entre 2006 et 2011 pour une MICI.
- une analyse sera réalisée en excluant les patients en ALD mais n'ayant reçu aucun traitement dans le cadre de leur MICI ou ayant été hospitalisés pour une MICI une seule fois (DP) entre 2006 et 2011.

Discussion

-Il a été suggéré d'apporter des modifications concernant les codes CIM-10 permettant d'identifier les cancers, lymphomes, hémopathies malignes (exclusion D43-D45)

-Le groupe a souligné l'importance de considérer une période de « latence » entre l'initiation du traitement et la survenue du cancer. Dans ce contexte, il a été demandé de conduire une analyse de sensibilité excluant les cancers survenant dans les 3 premiers mois de suivis et d'inclure ceux survenant dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Ces remarques ont été prises en compte, y compris dans l'analyse principale ; pour les sujets inclus au 1^{er} janvier 2010, seuls les cancers survenant après le 1^{er} avril 2010 seront considérés. Nous conduirons une analyse de sensibilité en considérant une période de 6 mois pour la survenue de cancers suivant l'inclusion du patient.

-Comme suggéré par les experts, nous conduirons une analyse de sensibilité uniquement sur les cas incidents.

4. Tour de Table (17h05)

