

Numero unique de document : GT272013023
Date document : 25/06/2013
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 GT272013023

Séance du mardi 9 juillet 2013 de 13h30 à 17h30 en salles 1 et 2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Statut	
		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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Marie DALICHAMPT	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Géric MAURA	CNAMTS - Invité	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe RICORDEAU	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain WEILL	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marion LEPELLEY	CHU Grenoble - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline VILLIER	CHU Grenoble - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Cécile FRANCOIS	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christel SAUSSIER	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alia DJERABA	Evaluateur	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)		
		Présent	Absent /excusé
Mahmoud ZUREIK	Chef de pôle EPS / Pdt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	Vacataire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denis BOUCAUD- MAITRE	Evaluateur /Direction Cardiologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Evaluateur /Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur/Direction Neurologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption du CR du Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé en date du 12.04.13 (13h30)	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation d'une étude cas-témoin évaluant l'association entre la prise de metformine et la survenue d'acidose lactique, réalisée à partir des données du CHU de Grenoble entre 2008 et 2011 (13h45)	Pour discussion
2.2	Présentation des résultats de l'étude de cohorte évaluant le risque thromboembolique veineux et artériel chez les femmes sous contraceptif oral combiné à partir des données du SNIIRAM et du PMSI (14h30)	Pour information
2.3	Projet de développement d'outils d'aide à la pharmacovigilance (15h15)	Pour information
2.4	Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France – Rapport ANSM 2013 (16h00)	Pour information
3.	Tour de Table (16h45)	

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 12 avril 2013 a été adopté. L'avis du groupe sera indiqué de façon non individualisé sauf si demande explicite du membre.

2. Dossiers produits – Substances (Europe)

2.1 Metformine	Etude cas-témoin évaluant l'association entre la prise de metformine et la survenue d'acidose lactique (données du CHU de Grenoble 2008-2011)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Magali Lemaitre
Horaire de passage	13 :45 à 14 :30

Résumé de l'étude

Contexte de l'étude

La metformine est le premier antidiabétique oral recommandé dans le diabète de type 2. Sa complication la plus redoutée est l'acidose lactique (AL). Bien qu'exceptionnelle, l'AL est à l'origine de nombreuses restrictions d'emploi et contre-indications. En mai 2012, une étude de capture-recapture visant à estimer le taux d'incidence de survenue d'AL chez des patients traités par metformine au CHU de Grenoble avait été présentée au groupe de travail PGR PEPI. Lors de ce groupe, il avait été suggéré de documenter le lien de causalité AL-metformine *via* la conduite d'une étude cas-témoins.

C'est dans ce contexte que ce travail a été développé. Son objectif était d'évaluer l'association entre la metformine et la survenue d'une AL chez des patients diabétiques de type 2 et de préciser l'importance relative de ses facteurs de risque.

Méthodes

Dans cette étude cas-témoin appariée, tous les cas d'AL survenus au CHU de Grenoble entre 2008 et 2011 (pH < 7,35 et lactates > 5 mmol/l) ont été appariés à 2 témoins diabétiques sur le sexe, l'âge et la date d'hospitalisation. Les antécédents (facteurs chroniques), médicaments néphrotoxiques et événements cliniques intercurrents ont été collectés dans le dossier médical. Une analyse comparative (normalité de la distribution) puis une analyse univariée des variables explicatives entre cas et témoins ont été réalisées. Après avoir sélectionné les potentiels facteurs de risque à partir de ces résultats, une analyse multivariée par régression logistique conditionnelle a été conduite.

Résultats

Cette étude comprenait 300 cas et 600 témoins. Les facteurs de risques significativement associés à la survenue d'une AL chez les patients diabétiques étaient l'insuffisance rénale aiguë IRA (OR = 9,22, IC95% = [5,07 - 16,78], p<0,001), l'insuffisance respiratoire aiguë (OR = 8,90, IC95% = [4,58 - 17,28], p<0,001), le sepsis (OR = 8,15, IC95% = [4,23 - 15,70], p<0,001), l'insuffisance hépatocellulaire (OR = 6,20, IC95% = [2,68 - 14,39], p < 0,001) et la décompensation cardiaque aiguë (OR = 3,78, IC95% = [1,93 - 7,39], p < 0,001). La metformine n'était pas associée à la survenue d'AL (OR = 1,20, IC95% = [0,69 - 2,09], p = 0,518). Une interaction entre la metformine et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) a été reportée dans le sens d'une augmentation du risque d'AL chez les sujets présentant une IRA: la metformine augmente significativement le risque d'AL (OR = 3,50, IC95% = [1,55 - 7,91], p = 0,003).

Discussion

Les principaux commentaires soulevés par le Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé ont été les suivants :

-Nécessité de définir précisément les objectifs de l'étude en amont afin d'identifier précisément les variables à considérer. Il aurait été intéressant ici de se concentrer sur la prédiction d'AL au moment de la décision de mise sous traitement metformine, mesurer l'association chez des sujets présentant des contre-indications à la metformine, c'est-à-dire de s'intéresser uniquement aux antécédents. Il est très complexe de considérer les autres événements intercurrents, plus difficilement exploitables et qui ne sont pas toujours identifiables comme facteur d'ajustement dans la mesure où la temporalité des événements reste méconnue.

-L'étude présente de nombreuses données manquantes dont par exemple l'absence de dosage en routine limitant par conséquent l'exploration, l'identification des facteurs de risque de survenue d'AL.

-Apporter des éléments sur la sélection des témoins, il est important de bien les décrire dans la mesure où les diabétiques hospitalisés sont différents (plus âgés, plus atteints) des personnes diabétiques observées en population générale. Il est à noter que ce travail a été réalisé à partir de 300 cas sélectionnés, ne permettant pas d'avoir la puissance statistique nécessaires pour répondre aux objectifs initiaux de l'étude.

En conclusion, il a été souligné que cette approche était intéressante et pertinente, néanmoins les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure en terme de lien de causalité de survenue d'AL liée à la prise de metformine. Ils nécessitent d'être validés pour une implication plus large ; dans le cadre par exemple d'une aide à la décision. Il a été suggéré de conduire ce travail à partir des données du PMSI au niveau national, avec une définition précise des objectifs et critères de jugement. Ce type d'étude permettrait notamment d'avoir une puissance statistique conséquente pour l'identification des facteurs de risque de l'AL.

Le CRPV de Grenoble a précisé qu'il n'est pas en mesure à court terme de conduire ce type de projet.

3. Dossiers thématiques

3.1 Contraceptifs oraux combinés	Etude de cohorte évaluant le risque thromboembolique veineux et artériel chez les femmes sous contraceptif oral combiné à partir des données du SNIIRAM et du PMSI
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	Fanny Raguideau / Kim Bouillon
Horaire de passage	14 :30 à 15 :15

Les résultats de l'étude de cohorte évaluant le risque thromboembolique veineux et artériel chez les femmes sous contraceptif oral combiné (COC) remboursé à partir des données du SNIIRAM et du PMSI ont été présentés par la CNAMTS.

1/ Résumé des résultats de l'étude ¹ :

Méthode :

Il s'agit d'une étude de cohorte historique incluant toutes les femmes de 15 à 49 ans résidant en France et ayant eu au moins un COC remboursé par l'assurance maladie entre le 1er juillet 2010 et le 31 décembre 2011 (base Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie - SNIIRAM).

Les femmes ayant des antécédents de cancer, d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels ont été exclues.

Les critères de jugement étaient : 1. le taux de cas incident d'embolie pulmonaire, 2. le taux d'AVC ischémique (AVCi), 3. le taux d'infarctus du myocarde (IM), 4. un critère composite associant EP, AVCi, IM. Les événements d'intérêts ont été identifiés, après chaînage avec le SNIIRAM, dans la base du PMSI qui comprend des informations sur l'ensemble des hospitalisations sur le territoire français. Les données ont été analysées en utilisant, comme modèle principal pour le calcul des risques relatifs, une régression de poisson. Les variables de confusion retenues pour les ajustements dans l'analyse multivariée étaient l'âge, la CMUc qui concernait les 12% de la population la moins favorisée économiquement, un score de défavorisation sociale, diabète, HTA, tabagisme médicalement pris en charge, le suivi par un gynécologue de ville, le dosage d'éthinylestradiol (EE) (lors des comparaisons entre progestatifs) et le progestatif (lors des comparaisons entre les dosages d'EE).

Résultats :

L'étude a inclus 4 343 692 femmes d'âge moyen de 28,0 ans (écart type 8,7 ans). Le suivi a porté sur 2 962 857 personnes-années, soit en moyenne 8,2 mois par personne. Parmi les femmes incluses dans l'étude 69,2% avaient été exposées à un COC de première/deuxième génération, 27,2% à un COC de troisième génération (remboursé) et 3,6% avaient eu alternativement des COC de première/deuxième génération et troisième génération.

Les femmes remboursées d'une contraception de troisième génération étaient significativement plus jeunes (15-19 ans : 20,7% versus 18,1% COC G1/G2), plus favorisées économiquement (CMUc 7,8% versus 13,9%), moins à risque cardiovasculaire (diabète, HTA traitée, marqueur de tabagisme), moins souvent dans les suites d'une grossesse (8,6% versus 10,1%) et plus souvent suivie par un gynécologue (33,5% versus 28,7%). La dose d'EE associée était significativement plus faible pour les COC de troisième génération (20µg : 57,1% des femmes remboursées de G3 versus 16,8% sous G1/G2 -30-40 µg : 48,3% des femmes remboursées de G3 versus 85,4% sous G1/G2).

Risque d'embolie pulmonaire

Durant la période de suivi, 991 femmes de la cohorte avaient eu une hospitalisation pour une embolie pulmonaire (risque absolu de 33 pour 100 000 personnes-années). Le risque relatif ajusté (RRa) d'embolie pulmonaire des COC3G par rapport aux COC2G était doublé : RRa = 2,04 (IC95% : 1,76 à 2,37). L'analyse par dosage d'EE montrait un risque d'embolie pulmonaire significativement inférieur pour les dosages 20µg RRa = 0,73 (IC95% : 0,61 ; 0,86) par rapport au dosage de référence 30/40µg. Après ajustement sur le dosage d'EE, désogestrel (COC3G) et

¹ [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pilules-estrogeniques-et-risque-thrombotique/Actualite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pilules-estrogeniques-et-risque-thrombotique/Actualite/(offset)/0)

gestodène (COC3G) avait un risque d'embolie pulmonaire significativement supérieur (référence lévonorgestrel = 1), respectivement de 2,14 (IC95% : 1,83 à 2,49) et 1,56 (IC95% : 1,13 à 2,09).

L'analyse par progestatif et dosage d'EE (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) montrait que deux combinaisons avaient un RRa significativement inférieur : noréthistérone 35 ; RRa = 0,41 (IC95% : 0,18 à 0,76) et lévonorgestrel 20 ; RRa = 0,74 (IC95% : 0,54 à 0,98). Trois combinaisons avaient un risque significativement supérieur : norgestrel 50 ; RRa = 1,81 (IC95% : 1,06 à 2,88), désogestrel 20 ; RRa = 1,53 (IC95% : 1,27 à 1,83) et désogestrel 30/40 ; RRa = 2,19 (IC95% : 1,84 à 2,61).

Après ajustement sur toutes les autres variables, il existait un sur-risque d'embolie pulmonaire pour les femmes bénéficiaires de la CMUc (1,5 fois) et pour les femmes les plus âgées (45-49 ans) avec un risque 4 fois supérieur à celui des 15 à 19 ans.

Risque ischémique artériel

Durant la période de suivi de la cohorte, respectivement 500 et 226 femmes, avaient eu une hospitalisation pour un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) ou un infarctus du myocarde (IM), soit des risques absolus de 17 et 8 pour 100 000 personnes-années. Le risque relatif ajusté d'AVCi et d'IM des COC3G par rapport aux COC2G ne différait pas significativement. En revanche l'analyse par dosage d'EE montrait, pour l'IM, un risque significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport aux dosages 30/40µg : RRa = 0,61 (IC95% : 0,36 à 0,98).

Pour l'AVCi le RRa des dosages à 20 µg n'était pas significativement inférieur à celui des 30/40 µg ; RRa = 0,93 (IC95% : 0,70 à 1,21). L'analyse par progestatif et dosage d'EE (référence lévonorgestrel 30/40 = 1) montrait qu'une combinaison avait un RR significativement supérieur : norgestrel 50 µg ; RRa = 2,62 (IC95% : 1,52 à 4,17) pour l'AVC et RRa = 3,01 (IC95% : 2,06 à 4,25) pour l'infarctus du myocarde.

Après ajustement sur toutes les autres variables, les risques d'AVCi et l'IM, étaient respectivement multipliés par 22 et 81 entre le groupe le plus jeune et le groupe 45-49 ans. Les femmes bénéficiaires de la CMUc avaient 1,5 fois plus de risque d'AVCi et 2,4 fois plus de risque d'IM. L'influence des facteurs de risque cardiovasculaire diabète, HTA et tabagisme était plus forte pour l'IM (3,0 ; 2,1 ; 5,2) que pour l'AVCi (1,8 ; 2,0 ; 1,5).

Analyse sur le critère composite (EP/AVC/IM)

Durant la période de suivi 1 717 femmes avaient eu une hospitalisation pour le critère composite (991 EP, 500 AVC et 226 IM), soit un risque absolu de 58 pour 100 000 personnes-années. Le risque relatif ajusté (RRa) d'événements composites des COC3G par rapport aux COC2G était augmenté de 52% : RRa = 1,52 (IC95% : 1,34 à 1,72). L'analyse par dosage d'EE montrait un risque significativement inférieur pour les dosages 20µg par rapport au dosage référence 30/40µg ; RRa = 0,75 (IC95% : 0,66 à 0,86).

Analyses de sensibilité

L'ensemble des analyses de sensibilité réalisées confirmaient les tendances des analyses principales. Notamment le sur-risque d'embolie pulmonaire des COC3G par rapport au COC2G était retrouvé lors des prescriptions en post-partum ; RRa = 1,64 (IC95% : 1,02 à 2,59).

Conclusion :

Cette étude retrouvait des résultats similaires à ceux des études observationnelles internationales les plus récentes et les plus puissantes, en dépit des limites inhérentes aux bases de données informationnelles combinant des informations administratives et médicales. Ainsi, l'analyse de cette cohorte de plus de 4 millions de femmes, résidant en France, et ayant eu des remboursements de COC confirmait l'existence d'un doublement du risque d'embolie pulmonaire des COC de 3^{ème} génération par rapport à ceux de 2^{ème} génération. Le risque d'embolie pulmonaire entre COC2G et COC3G passait de 25 à 50 pour 100 000 personnes-années. Ces résultats sur des données françaises apportaient un élément supplémentaire sur l'effet du dosage d'œstrogène. Le dosage 30/40 µg d'EE par rapport à celui de 20 µg était à la fois associé à une augmentation de 37% du risque d'embolie pulmonaire mais aussi de 64% du risque d'infarctus du myocarde.

Au total ces résultats montraient que les progestatifs d'ancienne génération comme le lévonorgestrel (COC2G), combinés à 20 µg d'éthinylestradiol, étaient associés à un moindre risque thromboembolique veineux et artériel. Cette association de 100 µg de lévonorgestrel et 20 µg d'éthinylestradiol est commercialisée et remboursée en France depuis avril 2010.

La prochaine étape est l'actualisation des résultats avec les données du PMSI de 2012, en se limitant à septembre ou octobre 2012 afin d'éviter tout biais de notoriété dû à la médiatisation.

2/ Discussion :

Les principaux commentaires soulevés par le groupe de travail ont été les suivants :

- La prise en compte des décès, événement le plus grave aurait été intéressante. Les décès n'ont pas été testés mais cela aurait pu être intéressant en effet si les causes médicales de décès étaient disponibles, pour éliminer un certain nombre de décès n'ayant rien à voir. Egalement les caractéristiques des femmes prenant un COC 3G et 2G étant très différentes, l'analyse du risque de décès était compliquée à effectuer. De ce fait il a été décidé de les exclure.

- Les AVC hémorragiques ont été exclus des événements d'intérêts. Il aurait été intéressant de regarder la relation entre les AVC hémorragiques et les COC.

- Les données de la littérature montrent une association entre migraine et AVC. Il serait intéressant de comparer les COC G3 et G2 sur la notion de migraine (avec aura) afin de pouvoir prendre en compte éventuellement une prescription différentielle des COC chez les femmes migraineuses. Cela serait éventuellement possible via les traitements antimigraineux type triptans.

- Les événements d'intérêts étant très rares se posent la question des risques compétitifs. Il existe beaucoup d'autres possibilités de sortie de l'étude que les événements d'intérêts, dont la proportion pourrait être différente entre les COC G3 et G2. Dans cette population la grossesse est l'une des principales raisons de sorties. Les femmes ont été censurées à la survenue de la grossesse, ainsi que suite à une hospitalisation avec acte de chirurgie. Ainsi la censure est non négligeable et il aurait pu être intéressant de faire un modèle de Cox en prenant en compte l'interaction avec le temps.

- La prescription de contraceptifs est lié à beaucoup de facteurs : tabac, poids, migraine (...), qui peuvent difficilement être pris ne compte dans cette étude et qui auraient été intéressant à mettre en perspective des résultats. Cependant un faisceau d'arguments, émanant des données de la littérature mais également issue de l'étude confortent les résultats de l'étude. Notamment, la relation chez les jeunes filles (15-19 ans) est assez parlante. On peut penser que le biais d'indication, les antécédents cardiovasculaires sont moindres chez les femmes de 15-19 ans que chez celles de 19 à 49 ans, cependant c'est dans cette tranche d'âge que la relation retrouvée est la plus forte. Egalement le profil cardiovasculaire des femmes prenant un COC 3G est plus favorable (plus jeunes, moins d'antécédents cardiovasculaires, plus suivis par un gynécologue). Donc s'il y a un biais d'indication, il est dans le bon sens.

- Il est regrettable que le déremboursement des COC 3G enlève les produits du scope du SNIIRAM. Il ne sera pas possible de renouveler cette étude avec le SNIIRAM.

- Les switches (COC 3G vers 2G et inversement) n'étaient pas assez nombreux pour montrer une relation significative. Mais l'année supplémentaire pourrait augmenter la puissance.

3.2 Pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie	Projet de développement d'outils d'aide à la pharmacovigilance
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	Magali Lemaitre / Cécile François
Horaire de passage	15 :15 à 16 :00

Présentation de la problématique

Contexte

Le système de pharmacovigilance actuel en charge du recueil des effets indésirables liés aux médicaments repose sur un réseau constitué de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Le recueil de ces effets indésirables (EI) est basé sur la notification par les professionnels de santé et par les patients aux CRPV. Tout EI confondu, 53% proviennent des CHU, 27% des établissements de santé, 15% des médecins généralistes, 5% des patients.

Les déclarations spontanées notifiées par les Professionnels de Santé, correspondent le plus fréquemment à des effets indésirables (EI) graves survenus en établissement de santé ou en ambulatoire.

Parmi leurs autres missions exercées, les CRPV répondent aux questions, concernant principalement l'aide au diagnostic d'un EI, et le plus fréquemment, de nouveaux EI permettant ainsi de les identifier.

Pour chaque cas déclaré d'EI, les CRPV conduisent une analyse permettant de retracer l'histoire clinique, de valider l'EI sur le plan clinique et biologique. Les cas notifiés et validés sont saisis dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

Suite au dernier rapport de l'IGAS dans lequel il a été souligné la nécessité d'un élargissement du champ des notificateurs et une incitation à déclarer les cas, un groupe de travail composé de plusieurs CRPV a été mis en place et animé par l'ANSM. La thématique de ce groupe concerne la faisabilité de la mise en place d'un réseau structuré de professionnels de ville (MG, officine) comme support aux missions de pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie et pharmaco-surveillance des CRPV.

Dans ce contexte, deux projets devraient être développés dans les domaines de la pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie : les projets OffiSenti et VigiDC.

Le projet OffiSenti

Le projet OffiSenti a pour objectif de sensibiliser les professionnels de santé à la déclaration des EI liés à l'utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé.

Ce projet serait conduit en collaboration avec un collectif de groupement d'officines ainsi qu'avec des médecins généralistes. L'objectif est de développer un outil de suivi concernant des médicaments pour lesquels un signal a été détecté (EI d'intérêt), avec une définition précise de l'effet à déclarer, ou bien encore de conduire des études ponctuelles (par exemple suite à la mise sur le marché d'un nouveau médicament, ou concernant un EI associé à un médicament ciblé et identifié).

Dans le cadre du développement de ce projet, le réseau « Sentinelles » pourrait constituer un modèle intéressant ; il a donc été sollicité afin de présenter son fonctionnement et ses activités à l'Agence et aux CRPV. Ce réseau est constitué de 1250 médecins généralistes libéraux (soit 2,2% de la totalité des MGL en France métropolitaine), volontaires, répartis sur le territoire français. Ce réseau, créé en 1984, est coordonné par l'unité mixte de recherche UMR-S 707 de l'Inserm et de l'Université Pierre et Marie Curie, en collaboration avec l'Institut de veille sanitaire.

Le réseau « Sentinelles » assure le recueil hebdomadaire de 9 indicateurs (diarrhée aigue, syndromes grippaux, oreillons, urétrite masculine, varicelle, zona, Lyme, coqueluche, tentatives de suicide). Les données sont transmises via Internet sur un site sécurisé dédié aux médecins participants.

Il permet à la fois une surveillance continue de ces indicateurs ainsi que la conduite d'études épidémiologiques ponctuelles sur d'autres sujets d'intérêt. Parmi les 1250 médecins « Sentinelles », 500 participent activement à la surveillance des indicateurs étudiés. Il existe un turn-over régulier d'une partie de ces médecins.

Le fonctionnement du réseau repose sur la participation volontaire des médecins qui déclarent l'ensemble des indicateurs. Le réseau Sentinelles se compose actuellement de deux outils :

- un outil de surveillance continu : système libre, notification en temps réel, connexion au site à la fréquence choisie par le médecin (plusieurs fois par jour, une fois par semaine...)
- un outil de surveillance ponctuel : enquêtes transversales.

Dans le cadre du projet OffiSenti, collaborer avec ce type de réseau permettrait d'augmenter activement la représentativité des EI observés en ville et sous-notifiés à ce jour. Il avait été suggéré de créer un nouvel indicateur « Pharmacovigilance : effets indésirables liés à la prise d'un produit de santé » sur le site du réseau. Néanmoins, la mise en place de ce type d'outils reste délicate dans la mesure où la notification de tous les produits de santé semble possible ; les EI à surveiller seront à définir avec précision.

Dans le cadre du développement d'études ponctuelles concernant la survenue d'un EI associé à un médicament clairement défini et ciblé, ce réseau permettrait de mobiliser efficacement et rapidement des médecins généralistes de ville.

Le projet VigiDC

Il est envisagé de développer un second projet axé sur les décès où l'utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé peut être mise en cause.

Depuis quelques années, la BNPV, collectant l'ensemble des EI, reporte une évolution constante de la notification des décès. En France, le Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CepiDC) recense depuis 1968 l'ensemble des décès survenant sur le territoire. Lorsqu'un décès survient, un certificat de décès est établi. Celui-ci comporte 5 lignes où le médecin peut citer les causes impliquées dans la survenue de décès. Ces certificats de décès sont par la suite codés, un décès peut être associé par conséquent à plusieurs causes dont les EI liés à un produit de santé. Il existe à ce jour deux modes de déclaration des décès : la certification papier et la certification électronique qui devrait concerner 25% des décès en 2016, actuellement, elle concerne moins de 10% des décès.

Les données du CepiDC constituent aujourd'hui la base exhaustive des décès survenus en France, utilisée pour l'ensemble des études de recherche sur la mortalité.

Il n'existe actuellement pas de connexion entre le CepiDC et la BNPV. Il est envisagé de conduire une phase pilote du projet : une étude de capture/ recapture visant à identifier à partir de ces différentes sources de données l'ensemble des décès où un médicament / produit de santé est mis en cause. Deux approches seront développées, la première à partir des codes de la Classification Internationale des Maladies associés spécifiques aux effets indésirables, la seconde à partir de méthodes statistiques textuelles.

La pérennisation de ce projet permettrait d'apparier les données de la BNPV avec celles du CepiDC, d'établir une inter-connexion afin de favoriser la transmission des données de décès potentiellement lié à un médicament.

A terme, il pourrait être envisagé de développer un algorithme favorisant la saisie lorsqu'un médicament est mis en cause via sa classe ATC et / ou son code CIP.

Une collaboration ANSM-CepiDC permettrait d'interroger la base des décès en temps réel et en fonction des signaux. Les données de mortalité pourraient être utilisées pour les études épidémiologiques conduites par l'ANSM.

Discussion

Les principaux commentaires soulevés par le groupe de travail Etudes Epidémiologiques ont été les suivants :
Le projet OffiSenti

-Mettre en place un outil de surveillance continu favoriserait la notification des EI déjà identifiés mais ne permettrait probablement pas d'identifier un nouvel EI. Le problème de la sous-notification des EI persisterait, il est par conséquent nécessaire d'étudier l'apport de ce type de projet dans la détection de signaux.

-En revanche, le réseau Sentinelles présente une forte capacité de mobilisation qui pourrait être exploitée dans le cadre de développement d'études ponctuelles concernant un EI associé à un médicament ciblé.

-L'absence d'un module de transmission de déclaration des EI dans les logiciels de prescription des médecins généralistes ne facilite pas leur activité de notification, les médecins « Sentinelles » sont déjà familiarisés avec la déclaration via le site Sentiweb sécurisé favorisant d'autant plus leur participation pour ce type d'études.

-Il sera important de bien cibler et définir les objectifs (EI graves, non grave, définition précise) afin d'éviter la collecte d'informations «au tout venant», difficilement exploitables.

-La mise en place d'un réseau de pharmaciens « Sentinelles » présenterait un intérêt, notamment pour le développement d'études sur le mésusage des médicaments.

Le projet VigiDC

-Il est important de considérer ici les limites du CepiDC : absence de connexion entre l'institut médico-légal et le CepiDC, codage automatique malgré le contrôle conduit par les experts codeurs ; difficulté d'avoir l'exhaustivité des décès où un médicament / produit de santé est en cause.

-Il serait probablement nécessaire de développer un algorithme, une recherche sur libellé afin d'identifier et d'étudier plus largement les décès potentiellement associé à un médicament.

-L'exploitation de ce registre pourrait aider à la quantification des décès liés aux médicaments selon la classe thérapeutique et constituerait un apport de données disponibles à l'ANSM.

3.3 Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France	Projet de développement d'outils d'aide à la pharmacovigilance
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	Cédric Collin/Alia Djeraba
Horaire de passage	16:00 à 16:45

Introduction

Commercialisées depuis les années 60, les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes mais aussi anticonvulsivantes. Elles agissent sur le système nerveux central par l'intermédiaire des récepteurs GABA. Deux molécules hypnotiques, n'ayant pas la même structure chimique mais dont le mécanisme d'action et des effets proches des benzodiazépines, sont également associées à cette classe : le zolpidem et la zopiclone.

Vingt-deux benzodiazépines sont actuellement commercialisées en France et sont indiquées, selon leur propriété principale, dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil, de l'épilepsie ou des contractures musculaires douloureuses. De nombreux travaux et études portant sur les médicaments psychotropes ont souligné, depuis les années 1990, le niveau élevé de leur consommation en France, en particulier pour les molécules anxiolytiques et hypnotiques principalement représentées par les benzodiazépines. En 2006, le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) estimait que 15 à 20 % des français faisaient un usage ponctuel des anxiolytiques et hypnotiques et 10 % un usage régulier.

Compte tenu de l'importance de la consommation des benzodiazépines en France, de leur profil de sécurité d'emploi et de certains usages problématiques, les benzodiazépines font, depuis de nombreuses années, l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires en particulier l'ANSM. De nombreuses mesures ont ainsi été déjà prises pour améliorer le bon usage, maîtriser la consommation et éviter l'usage détourné de ces molécules.

Mesures prises par l'ANSM en 2012 - 2013

Le Tétrazépam a été soumis au déremboursement au cours du dernier semestre de l'année 2011. De plus, l'enquête nationale officielle de pharmacovigilance a montré que la fréquence d'effets indésirables cutanés (Syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell et hypersensibilité médicamenteuse, DRESS) pour les utilisateurs de Tétrazépam était plus élevée que pour les utilisateurs d'autres benzodiazépines. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en accord avec les autorités européennes a décidé de mettre en œuvre la suspension, à partir du 8 juillet 2013, des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à base de tétrazépam (princeps : Myolastan® ; et génériques) du fait d'un rapport bénéfice/risque de ces spécialités évalué, au niveau national et européen comme défavorable.

Le Clonazépam a été soumis à des modifications des conditions de prescription et délivrances. En septembre 2011, la prescription a été rendue obligatoire sur ordonnances sécurisées puis en mars 2012 la prescription initiale a été réservée aux neurologues et pédiatres exerçant en établissement de soin.

Le Flunitrazépam est en cours d'arrêt de commercialisation pour raisons commerciales demandé par le laboratoire (Modèle hospitalier le 3 avril, modèle public le 30 septembre). Ce médicament avait fait l'objet de nombreuses mesures afin de limiter le mésusage : restriction de l'indication, suppression du dosage le plus fort, ajout d'un colorant dans la formulation afin de limiter le risque de soumission chimique, conditionnement à 7 comprimés par boîte, modifications des conditions de prescriptions et délivrances.

Données de ventes des laboratoires pharmaceutiques

- Les données de ventes des laboratoires sont transmises par les entreprises pharmaceutiques chaque année à l'ANSM. Elles prennent en compte la consommation ambulatoire et hospitalière et sont exprimées en exprimées en conditionnement unitaire et converties en nombre de DDJ/1000H/J.

- La Dose Définie Journalière (DDJ) est fixée par l'OMS, il s'agit d'une posologie de référence pour un adulte de 70 kilos dans l'indication principale de chaque molécule. C'est un étalon de mesure, la DDJ ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective. Son avantage est d'éliminer les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des tailles de conditionnement et de dosage des médicaments commercialisés.

En 2012 :

Au total, ces vingt-deux benzodiazépines représentaient 122 millions de boîtes, soit près de 4 % de la consommation totale de médicaments en 2012. Leur chiffre d'affaires s'élevait en ville à 172 millions d'euros (en prix fabricant hors taxes) en 2012, soit environ 0,8 % des ventes totales de médicaments aux officines. L'écart important entre la part en valeur et la part en quantités (4 % contre 0,8 %) s'explique par le fait que les benzodiazépines sont des médicaments peu onéreux, pour la plupart génériques, dont les prix publics TTC sont souvent compris entre 2 et 3 euros. Il s'agit donc de médicaments dont le prix est nettement inférieur à celui des autres spécialités remboursables, toutes classes confondues. Tous ces médicaments sont pris en charge par les régimes d'assurance maladie au taux de 65 %, à l'exception du tétrazépam, radié de la liste des spécialités remboursables, et dont le prix de vente au public était libre.

66,8 millions de boîtes d'anxiolytiques (64,9 en 2010) dérivés de la benzodiazépine ont été vendues en ville. Ces molécules représentaient 85,9 % (83,3 % en 2010) de la consommation totale d'anxiolytiques exprimée en nombre de boîtes.

50,7 millions de boîtes d'hypnotiques (48,2 en 2010) dérivés ou apparentés aux benzodiazépines ont été vendues en ville. Ces neuf molécules représentaient 73,8 % (76,3 % en 2010) de la consommation totale d'hypnotiques et de sédatifs exprimée en nombre de boîtes.

6,3 millions de boîtes de tétrazépam (9,7 en 2010) ont été vendues en ville. Le tétrazépam représentait 36,5 % (57,9 % en 2010) de la consommation totale, exprimée en nombre de boîtes, des myorelaxants d'action centrale.

1,5 million de boîtes de clonazépam (5,9 millions en 2010) ont été vendues en ville. Le clonazépam représentait 6,3 % de la consommation totale d'antiépileptiques, exprimée en nombre de boîtes d'antiépileptiques.

La consommation de benzodiazépines (exprimée en DDJ/1000H/J) a globalement diminué depuis 2000. Toutefois, cette tendance à la baisse s'observe jusqu'en 2007 et cette période est suivie d'une stabilisation de la consommation jusqu'en 2012. En 2010 et 2012, on observe une légère reprise de la consommation des benzodiazépines. A partir de 2007, la consommation des benzodiazépines anxiolytiques est stable. Pour les hypnotiques, la diminution de la consommation des dérivés benzodiazépines (ATC : NO5CD) depuis 2007 s'accompagne d'une augmentation de la consommation des apparentés aux benzodiazépines (N05CF). Ainsi en 2012, la consommation globale de benzodiazépines a légèrement augmenté par rapport à 2011, en raison de la légère progression de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques et malgré la baisse importante de la consommation de tétrazépam et de clonazépam.

Données de consommation de l'assurance maladie de 2007 à 2012 : échantillon généraliste des bénéficiaires

Rq : Il est important de rappeler que les données issues de l'EGB ne sont pas directement comparables aux données de consommation exprimées en nombre de DDJ pour 1000 habitants et par jour. En effet, la première source (EGB) recense des bénéficiaires exposés à une benzodiazépine au cours d'une période déterminée. La seconde source vise à mesurer la consommation à l'aide d'éléments quantitatifs (nombre de boîtes vendues) pondérés par la posologie standard fixée par l'OMS. Ce sont donc des indicateurs différents qui sont construits à partir de ces deux sources, et

ils apportent des informations complémentaires sur l'usage des benzodiazépines. Ainsi, par exemple le tétrazépam était, jusqu'en 2011, la benzodiazépine la plus utilisée en France lorsque l'on considère le nombre d'utilisateurs auxquels il a été prescrit au moins une fois (plus de 4 millions). Toutefois, si l'on utilise les données de ventes en nombre de DDJ, le tétrazépam ne représentait que 4,5% de la consommation globale de benzodiazépines en 2011.

L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a été interrogé afin d'estimer la consommation des benzodiazépines en France depuis 2007.

Pour rappel, il s'agit de l'échantillon au 1/97^{ème} de l'intégralité des données de remboursement de toute prestation de l'assurance maladie, associées aux sujets affiliés aux i) régime général, ii) régime des salariés indépendants et iii) régime agricole, soit environ 85 % de la population protégée en France. La durée de suivi des bénéficiaires est prévue pour 20 ans, depuis 2003. Il contient également les données d'hospitalisation issues du programme de médicalisation du système d'information (PMSI).

En 2012, près de 7,0 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine anxiolytique, 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique et 0,3 million du clonazépam, soit une prévalence proche de 15% d'utilisateurs de benzodiazépines (hors tétrazépam) parmi les sujets affiliés au régime général de l'assurance maladie. Ces données sont stables depuis 2007, à l'exception du clonazépam, en forte diminution : 307 000 en 2012 versus 0,9 million en 2010 et 2011.

En 2010 et 2011, le tétrazépam est, comme pour les années précédentes, la benzodiazépine la plus utilisée en France, puis viennent le zolpidem, le bromazépam et l'alprazolam (plus de 2 millions d'utilisateurs). En 2012, l'alprazolam devient la benzodiazépine la plus consommée, puis le zolpidem et le bromazépam.

Données démographiques des utilisateurs de benzodiazépines

L'âge médian des consommateurs de benzodiazépines (hors tétrazépam) en 2012 est de 56 ans (hommes : 55 ans, femmes : 57 ans) et 64,2 % sont des femmes. L'âge médian des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques est de 55 ans, 58 ans pour les utilisateurs d'hypnotiques et 60 ans pour les utilisateurs de clonazépam. En 2012, la prévalence des utilisateurs de benzodiazépines hors tétrazépam augmente en fonction de l'âge et majoritairement chez les femmes. Dans la population des français (affiliés RG) de plus de 65 ans, près d'un tiers des femmes consomment une benzodiazépine anxiolytique en 2012 et 18 % une benzodiazépine hypnotique. Chez les hommes, 16 % consomment une benzodiazépine anxiolytique et 11 % une benzodiazépine hypnotique.

Données de prescription

Près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines (donnant lieu à une délivrance en pharmacie) proviennent d'un prescripteur exerçant en mode libéral. Cependant, quelle que soit l'indication de la benzodiazépine, la tendance au cours des 6 années est à la baisse des prescriptions par les médecins libéraux. Les psychiatres sont les seconds médecins libéraux prescripteurs de benzodiazépines, avec près de 8 % des prescriptions de benzodiazépine anxiolytique, 6 % des prescriptions d'hypnotique, 6 % des prescriptions de clonazépam et moins de 1 % des prescriptions de tétrazépam. Les rhumatologues prescrivent peu le tétrazépam (environ 2,5 % des prescriptions).

Indicateurs liés à l'utilisation des benzodiazépines

- De 2007 à 2012, le nombre moyen de délivrance par sujet et par an est d'environ 5,0 pour les benzodiazépines hypnotiques, de 4,6 pour les anxiolytiques, de 3,7 pour le clonazépam et de 1,6 pour le tétrazépam jusqu'en 2011. Ces données sont stables au cours des 6 années au sein de chaque indication des benzodiazépines. 35 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques ont une seule délivrance, 40,4 à 44,0 % pour les utilisateurs de clonazépam et 74,0 % pour les utilisateurs de tétrazépam. Près de 7,0 % des sujets ont plus de 12 délivrances par an de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. Cette proportion est de 3 % pour le clonazépam et de 0,3% pour le tétrazépam.

- Les doses quotidiennes des benzodiazépines hypnotiques et apparentés sont proches des doses recommandées de l'AMM. Chez les utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques, clonazépam et tétrazépam les doses quotidiennes observées sont inférieures aux doses maximales recommandées de l'AMM. La proportion d'utilisateurs de doses supérieures à celles recommandées dans l'AMM est de 5 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques, 35 % des utilisateurs de benzodiazépine hypnotiques, 15 % des utilisateurs de clonazépam, 19 % des utilisateurs de tétrazépam.

- Le temps d'utilisation par an des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois avec près de 59 % des sujets exposés plus de 3 mois consécutifs au cours d'une année. Le temps d'utilisation des benzodiazépines hypnotiques est proche de 3,9 mois par an la proportion de sujets exposés plus de 3 mois consécutifs proche de 55 %. Le temps annuel d'utilisation du clonazépam diminue : il passe de 2,8 mois en 2011 à 1,9 mois (-30,8 %) en 2012. Près de 45 % des sujets l'utilise plus de 3 mois consécutivement au cours d'une année jusqu'en 2011, et 33 % en 2012. Le temps annuel d'utilisation du tétrazépam est stable, voire en légère baisse, soit près de 1,3 mois d'exposition au cours de l'année et une proportion de près de 22 % prenant leur traitement plus de 3 mois consécutifs. Près de 20 % des sujets l'utilisent plus de 3 mois consécutivement au cours d'une année jusqu'en 2011.

Temps d'utilisation au cours des 6 années de suivi

16,3% des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques se procurent leur traitement en continu (délai entre deux délivrances toujours inférieur à 64 jours). Le temps médian d'utilisation des anxiolytiques est de 5,9 ans. 17,4 % des

utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques se procurent leur traitement en continu. Le temps médian d'utilisation des hypnotiques est de 5,0 ans. 17,0 % des utilisateurs de clonazépam se procurent leur traitement en continu. Le temps médian d'utilisation du clonazépam est de 5,9 ans. 7,4 % des utilisateurs de tétrazépam se procurent leur traitement en continu. Le temps médian d'utilisation du tétrazépam (jusqu'en 2011) est de 3,6 ans. *A contrario*, plus de la moitié des utilisateurs de benzodiazépines n'ont qu'une seule délivrance au cours du suivi.

Conclusion

Le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines est stable de 2007 à 2011 et diminue en 2012. Cette baisse (-1%, hors tétrazépam) en 2012 est principalement liée à la baisse d'utilisation de clonazépam

Il n'existe pas de modifications du profil des utilisateurs de 2007 à 2012. Près de 17% d'utilisateurs sont des utilisateurs "persistants" aux benzodiazépines (3,6 à 5,9 années d'exposition).

4. Tour de Table (16h45)

RAS