

Numéro unique de document : GT272016113

Date document : 13/09/16

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

Personne en charge : Hédia MIZOURI

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé

Séance du 28 janvier 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Eric BRANGER	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis ELBAZ	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Luc FAILLIE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Agnès FOURNIER	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine HILL	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel LAGARDE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence MENEGAUX	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine PARIENTE	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Catherine QUANTIN	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Virginie RINGA	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès SOMMET	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Invités extérieurs</u>			
Cécile BILLIONNET	Statisticienne/CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Joël COSTE	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alexandra DELANNOY	Interne santé publique/CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne DOUSSIN	INVS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Valérie OLIE	INVS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel OGER	Plateforme Rennes	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alain WEILL	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Participants ANSM : Pôle épidémiologie</u>			
Guillaume AVENIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion BERTRAND	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Benjamin BOUYER	Stagiaire-doctorant	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sandrine BRINDEJONC-COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Rosemary DRAY-SPIRA	Chef de pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Carole EHRARDT	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile FRANCOIS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Joëlle JABAGI	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Thien LE TRI	Data manager	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne MOULIN	Stagiaire M2	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hédia MIZOURI	Gestionnaire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie RUDNICH	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle SCHAPIRO	Stagiaire HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Sara VILLEMANT	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mahmoud ZUREIK	Directeur DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Invités ANSM</u>			
Lotfi BOUDALI	Chef de pôle CARDIO/VASC	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline DRUET	Directrice adjointe CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/>	
Muriel ECHEMANN	Evaluateur CARDIO/ENDOC	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle YOLDIAN	Chef de pôle CARDIO/ENDOC	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-Michel RACE	Directeur CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nathalie RICHARD	Directrice adjointe NEURO	<input checked="" 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 15/10/15 (14 h 00)	Pour adoption
2.	Annnonce des conflits d'intérêts (14 h 05)	
3.	Dossiers thématiques	
3.1	« Statines, atteintes musculaires et musculo-squelettiques » : protocole et premiers résultats (14 h 10)	Pour discussion
3.2	Incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas : Présentation des résultats (14 h 50)	Pour discussion
3.3	Relais héparine-AVK/AOD et risque hémorragique dans la fibrillation auriculaire sans complication : Présentation des résultats (15 h 30)	Pour discussion
3.4	Association entre exposition aux Benzodiazépines et la survie prothétique des PTH : Présentation des résultats (16 h 10)	Pour discussion
4.	Pot de clôture du groupe de travail EPS (16 h 50)	

Déroulement de la séance

1. INTRODUCTION

Présentations des nouveaux arrivés (14 h 00)

Le compte rendu du Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé du 16 juillet 2015 a été adopté.

L'avis du groupe sera indiqué de façon non individualisé sauf si demande explicite du membre.

2. Annonce des conflits d'intérêts (14 h 10)

Nom du Président Mahmoud ZUREIK

Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.

3. Dossiers thématiques

3.1 Statines, atteintes musculaires et musculo-squelettiques » : protocole et premiers résultats (14 h 16) *Pour discussion*

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

NA

Responsable du dossier

Joël COSTE

Horaire de passage

14 h 16 – 15 h 13

Contexte :

La tolérance des statines est généralement considérée comme satisfaisante malgré des atteintes hépatiques (cytolyse) et surtout musculaires (myosites sévères et de rhabdomyolyses d'une fréquence de l'ordre de 1/10000). En pratique toutefois, les arrêts de traitement sont fréquents (50% à un an, une fois sur trois pour intolérance) et une augmentation de la prévalence des douleurs sous statine de l'ordre de 50% a été rapportée. Plusieurs études récentes ont aussi attiré l'attention sur les risques d'insuffisance rénale aigue alors que des études de pharmacovigilance ont suggéré une association au syndrome lupique médicamenteux, à la dermatomyosite, à la myasthénie, à la pseudo-polyarthrite rhizomélique, aux tendinopathies et à diverses arthropathies. Enfin une étude conduite dans une base administrative de médecins généralistes néerlandais a suggéré une association à la polyarthrite rhumatoïde. Le projet a pour objectifs principaux : 1) de préciser le spectre des atteintes musculaires liées à la prescription de statines, de la rhabdomyolyse et de l'insuffisance rénale aigue aux douleurs chroniques et 2) d'examiner si la prescription de statines est un facteur de risque de développement de maladies auto-immunes et inflammatoires musculo-squelettiques (lupus et syndromes lupiques, myosites et dermatomyosites, myasthénie, pseudo-polyarthrite rhizomélique, polyarthrite rhumatoïde, tendinopathies et arthropathies).

Résumé du protocole :

L'étude de cohorte rétrospective est conduite à partir des bases du Sniiram-PMSI. La population est celle des sujets ayant une primoprescription de statines en prévention primaire, c'est-à-dire, selon les recommandations de 2013 de l'ACC/AHA, celle âgée de 40 à 75 ans, sans antécédents cardio-vasculaires athérosclérotiques cliniques. Les sujets résidant en France métropolitaine et affiliés au régime général entre 2006 et 2014, âgés entre 40 et 75 ans en 2007, vivants et à risque de primo-prescriptions (primo-délivrances) de statine et d'autres hypolipémiants entre 2009 et 2013 en prévention primaire, non institutionnalisés et sans affection de longue durée sont suivis entre 2009 et 2013. L'analyse des données est conduite selon deux approches: une analyse longitudinale « classique » de survie avec le médicament hypolipémiant considéré comme une covariable dépendante du temps et une analyse de type « case-time-control », où le sujet est pris comme son propre témoin. Elle comprendra la recherche d'un effet de la dose, de la puissance, et de la fenêtre de traitement (1 mois, 2-3 mois, ≥ 4 mois). Des analyses de sensibilité variant la définition des événements, sont prévues, de même que des analyses de régression calibrée recourant à des données externes pour contrôler la confusion des variables non mesurées.

Discussion :

La présentation du protocole et des premiers résultats portant sur les rhabdomyolyses, qui retrouvent très largement les associations connues (et valident ainsi l'approche méthodologique adoptée) est suivie d'une discussion qui a principalement porté sur le choix d'une population de sujets très « sains », pour être en phase avec l'objectif de prévention primaire des statines, et sur les limites de l'identification des événements dans la base du PMSI, qui conduiront à des erreurs de classement non-différentielles (conservatrices). Il est prévu que l'étude sera également présentée au groupe de travail « cardiologie » le 18 mars 2016.

3.2 Incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas : Présentation des résultats.

Pour discussion

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

NA

Responsables du dossier

Nom des évaluateurs

Guillaume AVENIN
Marion BERTRAND

Horaire de passage

15 h 13 – 15 h 51

Etude « Incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 »

Présentation des résultats

Contexte :

Un risque pancréatique a émergé en pharmacovigilance pour les deux familles d'incrétinomimétiques.

En juillet 2013, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé la mention des risques de pancréatites aiguës dans les sections 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques des produits ("European Medicines Agency - News and Events - Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded," n.d.) et a appelé à la réalisation de nouvelles études pour étayer le risque au long cours de ces substances, notamment en regard du risque de cancer pancréatique.

Depuis 2008 en France, les incrétinomimétiques font l'objet d'un suivi national qui décompte, au 31 mars 2015, 32 cas de cancer du pancréas pour 82 cas de cancer rapportés au CRPV en lien avec les analogues du GLP-1 et 64 cas de cancer du pancréas sur un total de 164 cas de cancer enregistrés par les CRPV en lien avec les gliptines.

Afin de poursuivre sa mission de réévaluation de la balance bénéfico-risque des incrétinomimétiques et compte tenu des signaux de pharmacovigilance obtenus, l'ANSM a souhaité mener une étude chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par des antidiabétiques.

Objectif :

L'objectif général de ce travail était d'investiguer le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type II par le biais d'une vaste étude pharmacoépidémiologique en France. Plus spécifiquement, il s'agissait : 1) de mesurer l'association entre exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas ; 2) de caractériser cette association en termes de relation dose-effet/durée d'exposition-effet ; 3) de comparer cette association avec celle observée pour les autres antidiabétiques.

Méthode :

L'étude portait sur les données nationales de l'assurance maladie chaînées aux données d'hospitalisations (SNIIRAM-PMSI). Tous les affiliés au régime général de 40 à 80 ans ayant un diabète de type 2 prévalent en 2010 ont été inclus et suivis jusqu'au 31/12/2013 ou la date de survenue d'un cancer ou du décès. Pour chaque type de traitement antidiabétique, les sujets ont été considérés comme exposés trois mois après la date de première délivrance.

Le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé aux gliptines, aux GLP-1 ou aux autres antidiabétiques oraux a été mesuré par des modèles de Cox ajustés sur l'âge, le sexe, la sévérité du diabète, les autres antidiabétiques, différentes comorbidités (antécédents de pancréatite, ulcère, lithiase et hépatite), le tabac (consommation de substitut nicotinique), l'alcool et l'obésité morbide (renseignée lors des hospitalisations).

Résultats :

Parmi les 1346055 personnes incluses (54% d'hommes, âge moyen 63,8 ans), 41% ont été exposées aux gliptines et 7,3% aux GLP1. Le suivi moyen était de 44 mois durant lesquels 3 113 cancers du pancréas sont survenus (soit une incidence de 62,9 pour 100 000 personnes-années) : 1 107 parmi les personnes exposées aux gliptines et 157 dans le groupe exposé aux GLP-1.

Le risque de cancer du pancréas était augmenté de 30 % chez les personnes exposées vs. non-exposées aux gliptines (Hazard Ratio ajusté [HRa]=1,30 ; IC95% : [1,20-1,40]) et était de même ordre de grandeur pour les autres antidiabétiques oraux (HRa de 1,23 à 1,37). En revanche, la prise de GLP-1 n'apparaissait pas associée au risque de cancer du Pancréas (HRa : 0,98[0.83-1.16]).

Le risque de cancer du pancréas était particulièrement élevé au début du traitement par gliptines. Il diminuait significativement avec la durée depuis la 1re exposition (≤ 18 mois: HRa=1,58[1.42-1.75] ; >30 mois : HRa=1,13[0.89-1.42]), la dose de traitement délivré (≤ 540 DDD: HRa=1,45[1.31-1.60] ; >900 DDD: HRa=0,83[0,63-1,10]) et la durée de la maladie approchée par la durée en ALD-diabète (ALD ≤ 2 ans : HRa=1,57[1,36-1,82] ; ALD >5 ans : HRa=1,12[0,99-1,27]).

Conclusion :

- L'exposition aux gliptines est associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas, en particulier pour les cas de diabète les plus récents.
- Cette association est du même ordre de grandeur pour les autres traitements antidiabétiques oraux
- Aucune association n'a été retrouvée avec les GLP-1.

- Nos résultats ne sont pas en faveur d'une association causale entre traitement par incrétinomimétiques et cancer du pancréas.
- Un suivi plus long sera utile pour conforter ces résultats rassurants.

Discussion

. Un premier point de discussion a porté sur le fait qu'il existe des liens très forts entre la maladie, sa sévérité et les autres traitements antidiabétiques, avec pour conséquence qu'il est très compliqué de conclure à une spécificité des incrétinomimétiques vis-à-vis du cancer du pancréas. Une analyse écologique chez les diabétiques afin de voir s'il existe une différence dans la fréquence des cas de cancer du pancréas avant versus après la date de mise sur le marché des gliptines (située mi-2008) pourrait être intéressante.

. Il a été également souligné que l'étude avait des limites, particulièrement concernant la durée de surveillance qui n'était que de 4 ans en moyenne, et qu'il aurait été préférable de commencer en 2008/2009 (date de mise sur le marché des incrétinomimétiques) pour avoir plus de recul.

Cependant, les premières personnes bénéficiant d'un nouveau traitement présentent souvent un profil très particulier. D'autre part, les données de 2014 et 2015 seront prochainement mises à notre disposition. Ces données supplémentaires nous permettront de gagner deux ans de suivi et donc d'appréhender l'évolution des risques de cancer du pancréas avec un recul plus long.

. La discussion a également porté sur le fait que la cohorte était constituée à la fois d'anciens utilisateurs et d'utilisateurs prévalents (27% à l'inclusion sont sous gliptines), ce qui risquait de fausser les résultats portant sur la durée d'utilisation et les doses cumulées.

Cependant, des analyses de sensibilité ont été effectuées en restreignant la cohorte aux initiateurs de gliptines (pas de consommation de gliptines en 2008 ou 2009), et les résultats ne sont pas modifiés. D'autre part, malgré les problèmes soulevés il semble quand même intéressant de conserver les consommateurs de gliptines prévalents afin de pouvoir les comparer aux utilisateurs d'autres antidiabétiques qui, eux, ne sont pas des initiateurs.

. Il a été souligné qu'il était difficile d'établir un groupe comparateur idéal et que les résultats portant sur les comparaisons deux à deux, gliptines versus sulfamides, étaient plus justes car on comparait des médicaments de même niveau dans la stratégie de prescription des antidiabétiques (médicament de 2^{nde} ligne).

. Enfin, la pertinence du choix du délai d'exposition de 3 mois a été questionnée dans la mesure où il est peu plausible de déclencher un cancer du pancréas dans un délai aussi court. En effet ce délai est court, c'est pourquoi des analyses de sensibilité ont été réalisées en prenant un délai de 6 mois ou de 12 mois. Les résultats restent inchangés.

3.3 Relais héparine-AVK/AOD et risque hémorragique dans la fibrillation auriculaire sans complication : Présentation des résultats.	Pour discussion
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	Kim BOUILLON
Horaire de passage	15 h 51 – 16 H 21

Contexte

Plusieurs études ont examiné récemment les risques de saignement et d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'embolie systémique (AVCi / ES) associés au relais préopératoire antivitamine K (AVK)-héparine en vue d'un acte chirurgical programmé chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV). Cependant, peu d'études ont examiné les risques liés au relais héparine-AVK lors de l'initiation de traitement par AVK en milieu ambulatoire.

Méthodes

Une étude de cohorte rétrospective a été menée chez les individus initiant une anticoagulation orale entre janvier 2010 et novembre 2014 pour une FANV prise en charge en ville. Ceux-ci ont été sélectionnés à partir des données médico-administratives de l'assurance maladie française (SNIIRAM). Les événements d'intérêt (saignements et AVCi/ES) ont été identifiés à partir des données d'hospitalisation (PMSI). Les Hazard ratios ajustés (HRa) avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide du modèle de Cox au cours du premier et des deux mois suivant l'anticoagulation.

Résultats

La population d'étude est constituée de 90,826 individus et 30% d'entre eux avaient eu un relais héparine-AVK. Au total, 318 (0,35%) cas de saignements et 151 (0,17%) cas d'AVCi/ES ont été identifiés au cours du premier mois de suivi, et 231 (0,31%) et 122 (0,16%), respectivement, au cours des deux mois suivants. A un mois de suivi, l'incidence de saignements a été plus élevée dans le groupe « relais » (héparine-AVK) par rapport au groupe « sans relais » (AVK seul) (0,47% versus 0,30%; P <0,0001); cette augmentation de risque a persisté après ajustement sur les covariables (HRa=1,60 ; IC95%=1,28-2,01). Cependant, cette différence a disparu après le premier mois de traitement (HRa=0,93; IC95%=0,70-1,23). Aucune différence significative dans la survenue d'AVCi/ES n'a été observée ni à un mois de suivi ni plus tard.

Conclusion

Au début de traitement d'anticoagulation par AVK pour FANV prise en charge en milieu ambulatoire, le relais héparine-AVK est associé à un risque plus élevé de saignement et un risque similaire pour AVCi/ES par rapport à l'absence de relais.

Discussion :

Le pourcentage d'utilisation du relais héparine-AVK de 30% dans la prise en charge d'une FA a été discuté. Cette utilisation paraît très importante sachant qu'il n'y a pas de recommandation de relais à l'initiation de l'anticoagulation chez les patients ayant une FA stable. Cette étude a mis en évidence que le risque thromboembolique artériel est surestimé alors que celui d'hémorragie sous-estimé. En fait, cette pratique clinique n'a jamais été étayée par des études scientifiques.

Les guidelines de l'American College of Chest Physicians de 2008 indiquent que le relais peut être envisagé chez certaines personnes « critiques ». Cependant, il ne contre-indique pas clairement l'initiation d'un relais chez les patients qui ont une FA stable.

L'agence va 1) proposer une modification de résumés des caractéristiques des produits (RCP) des AVK en indiquant clairement une contre-indication de relais héparine-AVK à l'initiation d'anticoagulation chez les patients pris en charge en ville et qui n'ont pas de risque thromboembolique artériel avéré ; 2) communiquer ces résultats aux professionnels de santé ; et, 3) demander aux titulaires d'AVK une étude d'impact visant à mesurer le changement de pratique survenue suite à la mise en place de ces actions.

3.4 Association entre exposition aux Benzodiazépines et la survie prothétique des PTH : Présentation des résultats.

Pour discussion

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

NA

Responsables du dossier

Nom de l'évaluateur

Sandrine COLA

Horaire de passage

16 h 21 – 17 H 57

Présentation du projet :

Contexte

La pose de prothèse totale hanche (PTH) constitue un traitement efficace de la coxarthrose. La survie prothétique pourrait être associée à certains traitements médicamenteux pris par les patients, en particulier la relation entre ré-intervention sur la prothèse et prise de benzodiazépines et apparentés (BZD) a été peu investiguée.

Notre objectif était de comparer la survie des PTH selon le niveau d'exposition aux BZD.

Méthodes

Tous les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie âgés de 40 ans ou plus, ayant reçu une pose de PTH entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2012 pour coxarthrose ont été inclus dans la cohorte. L'évènement d'intérêt était la révision de la prothèse (ré-intervention sur la prothèse pour changement de tout ou partie des composants), quel qu'en soit le motif. Le suivi débutait le jour de la pose de la PTH. Les observations étaient censurées à la première de ces dates : le jour de la révision prothétique, du décès ou au 31 décembre 2014, date de point de l'étude. L'exposition d'intérêt était le cumul de "defined daily dose per day (dose moyenne recommandée par jour)" (cDDD/day) de BZD calculée dans les +/- 6 mois autour de la pose de PTH. Nous avons défini 4 groupes d'exposition ; cDDD/d=0: non exposé; <0.08: faiblement exposé;]0.08-0.38]: moyennement exposé; >0.38: hautement exposé. La survie prothétique a été estimée et comparée selon le groupe d'exposition aux BZD par des modèles de Cox univariés et multivariés, ajustés sur les caractéristiques des patients, des séjours et des PTH.

La survie prothétique a également été étudiée en fonction du type de BZD (anxiolytique uniquement, hypnotique uniquement, ces deux types concomitamment, anti-épileptiques ou myorelaxants) consommées.

Résultats

La cohorte comprenait 246 940 sujets: âge moyen à l'inclusion, 69.9 ans; femmes, 57.9%; non exposés: 51.7%; faiblement exposés: 16.7%; moyennement exposés: 15.9%; hautement exposés: 15.7%. Concernant le type de BZD consommées : 17.5% exposés aux BZD-anxiolytique, 14.8% aux BZD-Hypnotique, 9.8% aux 2 types de BZD, 6.2% exposés à une autre BZD : antiépileptique ou myorelaxant. Durant le suivi médian de 45 mois, 9043 patients ont reçu une révision de leur PTH. Les HR ajustés dans les groupes faiblement, moyennement et hautement exposés étaient 1.18 [1.12-1.26], 1.32 [1.24-1.40] et 1.37 [1.29-1.45], respectivement, comparé aux sujets non exposés aux BZD. Les HR ajustés étaient de 1.23 [1.16-1.30], 1.28 [1.21-1.36], 1.37 [1.28-1.39], respectivement pour les patients exposés exclusivement aux BZD.

Conclusion

L'exposition aux BZD est associée à un risque plus élevé de révision prothétique, avec une relation dose-effet. La décision de prescription de BZD chez des patients porteurs de PTH devrait prendre en compte ce risque, à confronter au bénéfice attendu.

Discussions :

1- Des questions ont été posées, relatives au côté de révision concerné par la révision, la définition de la révision et le motif de révision, quant à l'hypothèse du mécanisme des benzodiazépines (hypothèse que les révisions observées seraient dues à des fractures, suite à chutes)

- le côté ne peut en effet pas être identifié, mais dans le cas de 2 prothèses implantés chez un patient, on sous-estimerait éventuellement la survie en attribuant la révision à la PTH la plus récente (l'impact de la bilatéralité sur les résultats observés sur la survie prothétique a été étudié dans un travail antérieur et cet impact a été identifié comme probablement très faible).

- la révision est identifiée par l'acte ; dans cette étude le motif de la reprise n'a pas été identifié, mais un travail est en cours pour construire des algorithmes permettant d'identifier la cause de révision : en utilisant les diagnostics, les LPP facturés lors du séjour de révision, les actes marqueurs (de luxation par exemple : réduction de luxation).

- les révisions observées sont un mélange de luxations, d'infections, de fractures et de descellements : tant que les motifs de révisions ne seront pas identifiés, l'hypothèse du mécanisme ne reste qu'une hypothèse. Le travail en cours sur les causes de révision permettra d'investiguer cette hypothèse et éventuellement d'estimer la fraction de révisions attribuable à l'exposition aux BZD (qui est probablement sous-estimée lorsqu'on travaille en révision toutes causes).

2- Un expert a soulevé le pourquoi de cette étude de risque associée aux benzodiazépines : d'autres risques plus « graves que la révision de PTH » sont peut-être à étudier.

L'objet de cette étude était de creuser et comprendre une association entre BZD et révision prothétique trouvée dans une étude précédente et investiguer en particulier la notion de relation dose-effet. Cette étude vient compléter le « dossier BZD » en effet déjà « bien fourni » en termes de risques identifiés associés à la consommation de ces substances.