

Numéro unique de document : GT022017023

Date document : 02 octobre 2017

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 13 juin 2017

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Pierre <b>DUCIMETIERE</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 3)	
Sylvie <b>ESCOLANO</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Luc <b>FAILLIE</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 3)	
Annick <b>FONTBONNE</b>	Membre du GT	<b>Conf Tél.</b>	<input checked="" type="checkbox"/> rapporteur (sujet 1)
Sophie <b>GRABAR</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 2)	
Jean-Pierre <b>JACQUET</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie-Pierre <b>JONVILLE BERA</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Julien <b>KIRCHGESNER</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 1)	
Isabelle <b>LACROIX</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Vanessa <b>PAULY</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur (sujet 2)
Stéphane <b>TELLEZ</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Anne <b>THIEBAUT</b>	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Pascale <b>TUBERT-BITTER</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
René <b>WULFMAN</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b><u>Invités permanents extérieurs</u></b>			
Joël <b>COSTE</b>	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alain <b>WEILL</b>	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne <b>DANDON</b>	HAS		<input checked="" type="checkbox"/>
Marion <b>PINET</b>	HAS		<input checked="" type="checkbox"/>
Claire <b>BRONTON (remplace Mme PINET)</b>	HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne <b>DOUSSIN</b>	INVS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel <b>OGER</b>	Plateforme Rennes	<input checked="" type="checkbox"/>	
Antoine <b>PARIENTE</b>	Plateforme Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
<b><u>Participants ANSM : Pôle épidémiologie</u></b>			
Mahmoud <b>ZUREIK</b>	Directeur DSSE	<input checked="" type="checkbox"/> début séance	
Rosemary <b>DRAY-SPIRA</b>	Chef de pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion <b>BERTRAND</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kim <b>BOUILLON</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sandrine <b>COLAS</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cédric <b>COLLIN</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion <b>LASSALLE</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Magali <b>LEMAITRE</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Thien <b>LE TRI</b>	Data manager		<input checked="" type="checkbox"/>
Sara <b>MIRANDA</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fanny <b>RAGUIDEAU</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hédia <b>MIZOURI</b>	Gestionnaire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie <b>RUDNICH</b>	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuelle <b>SCHAPIRO</b>	Stagiaire HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aurore <b>TRICOTEL</b>	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie <b>BILLIOTI DE GAGE</b>	Stagiaire-doctorant	<input checked="" type="checkbox"/>	
Benjamin <b>BOUYER</b>	Stagiaire-doctorant	<input checked="" type="checkbox"/>	
Christelle <b>ELIAS</b>	Stagiaire interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Joëlle <b>JABAGI</b>	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b><u>Invités Permanents ANSM</u></b>			
Malika <b>BOUSSAID</b>	Coordonnatrice ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet 3)	
François <b>CUENOT</b>	Coordonnateur ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Lise <b>MIGUERES</b>	Chef de pôle ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
Patrick <b>MAISON</b>	Directeur SURV		<input checked="" type="checkbox"/>

<b>Invités ANSM</b>				
<b>DP6 - DMTCOS</b>				
Brigitte <b>HEULS</b>	Evaluateur vigilance			<input checked="" type="checkbox"/> (sujet 1)
<b>Direction INFHEP (DP4)</b>				
Ophélie <b>BROCA</b>	Evaluateur vigilance		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	
Isabelle <b>PARENT</b>	Chef de pôle ATBVAC			<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)
Caroline <b>SEMAILLE</b>	Directrice INFHEP			<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)
<b>DP2 - CARDIO</b>				
Gwenalle <b>EVEN</b>	Chef de pôle CARDIO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
Amélie <b>LEGRAND</b>	Stagiaire CARDIO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
Solène <b>VILLANOVA</b>	Evaluateur CARDIO		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
Eliane <b>BEHANZIN</b>	Evaluateur cardio		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
<b>DSSE SEI</b>				
Joseph <b>EMMERICH</b>	Représentant suppl. CHMP			<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)
<b>Direction SURV</b>				
Marie-Laure <b>VEYRIES</b>	Référent information scientifique/SUR		<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1 2 et 3)	

Programme de séance		
1	Approbation du compte rendu de la séance du 15/05/17 (13 H 30)	Pour discussion
2.	<b>Annonce des conflits d'intérêts</b> (13h35)	Pour information
3.	<b>Point d'actualités</b>	Pour information
<b>4.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
4.1	<b>Arthrodèses lombaires et risque thrombo-embolique</b> : présentation et discussion des résultats. (14h00)	Pour discussion
4.2	<b>Etude R.DYSCO</b> (Risques vasculaires associés au défaut de synthèse du collagène induit par les fluoroquinolones) : Présentation et discussion du protocole (15 h 00)	Pour discussion
4.3	Etude <b>AIM</b> (Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et Mortalité) : présentation et discussion des résultats (16 h)	Pour discussion
<b>5.</b>	<b>Questions diverses</b>	

## Déroulement de la séance

1 Approbation du compte rendu de la séance du 15//16 (13 H 55)

Rosemary DRAY-SPIRA

### 2. Annonce des conflits d'intérêts

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

### 3. Point d'actualités :

- Exposition in utero à l'acide valproïque (et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires) et risque de malformations congénitales majeurs (MCM) en France  
dispositif Essure
- Risques associés au dispositif de stérilisation définitive Essure en comparaison à la stérilisation coelioscopique

Rosemary DRAY-SPIRA

### 4. Dossiers thématiques

**4.1 Arthrodèses lombaires et risque thrombo-embolique** : présentation et discussion des résultats

*Pour discussion*

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

NA

Responsable du dossier

Sandrine COLAS

Rapporteurs

Julien KIRCHGESNER et Annick FONTBONNE

Présentations

Benjamin BOUYER

Horaire de passage

14 h 03 – 15 h 06

### Contexte :

Les accidents thrombo-emboliques veineux post-opératoire (TEV) sont fréquents. Leur incidence a été évaluée à 1% en 2000. Les conséquences peuvent être graves, avec un taux estimé de mortalité pour l'embolie pulmonaire de 5 à 25%. Il en résulte également une durée de séjour prolongée, une morbidité induite (liée notamment aux anticoagulants) et des coûts accrus.

De nombreux facteurs sont associés à une augmentation du risque de TEV, en particulier en cas d'événement antérieur, de cancer, d'immobilité prolongée ou d'intervention chirurgicale. Parmi les interventions chirurgicales, l'arthroplastie des membres inférieurs et la chirurgie digestive majeure sont associées à un risque suffisant pour justifier la prophylaxie médicamenteuse.

Le risque associé à la chirurgie de la colonne vertébrale n'est pas précisément connu. Glotzbecker l'a évalué entre 1 et 31% dans une revue récente. Seules deux études basées sur la population estimant l'incidence de la TEV après une chirurgie de la colonne vertébrale ont été publiées par Smith et col. en 2010 et par Shairer et col. en 2014, et ont montré respectivement 1,00% et 1,37% d'événements. De même, il n'y a que peu d'études sur le rôle de la thromboprophylaxie, montrant un bénéfice minimal de la prophylaxie pharmacologique. Ainsi, il n'existe pas de directives sur la prophylaxie chimique pour la prévention de la thromboembolie après une chirurgie rachidienne.

Le développement récent de nouvelles techniques, voie d'abord chirurgicales et de dispositifs chirurgicaux a conduit à une augmentation continue du nombre d'interventions médullaires dans les pays développés.

Ceci est particulièrement vrai pour l'arthrodèse lombaire avec une augmentation de 2,4 fois aux États-Unis entre 2000 et 2009. À notre connaissance, aucune étude n'a encore exploré le rôle des dispositifs et l'approche chirurgicale dans le risque de thromboembolie dans la chirurgie de la colonne lombaire.

L'objectif de cette étude est d'estimer l'incidence des TEV en France après la chirurgie de la colonne lombaire et d'en identifier les facteurs de risque.

## Méthodes :

### **Population d'étude**

Les patients ont été identifiés dans les bases de données SNIIRAM et PMSI.

Les patients âgés de 18 ans ou plus, qui ont subi une chirurgie de la colonne vertébrale entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2014 ont été sélectionnés avec les codes de procédure de la CCAM. En cas d'intervention répétée pour un même patient pendant la période d'étude, seule la première intervention a été incluse. Une deuxième étape a permis de sélectionner les patients qui ont subi une intervention chirurgicale du secteur lombaire en combinant les codes de la procédure et les codes de la CIM-10.

Ont été exclus les patients répondant à l'un des critères suivants :

- TEV récente (admission à l'hôpital pour TEV au cours de l'année précédant l'inclusion) pour éviter les événements non incidents
- Intervention chirurgicale de toutes sortes au cours des 6 mois précédents
- Plusieurs interventions chirurgicales lors de la même hospitalisation pour éviter toute confusion entre les différents risques chirurgicaux

### **Critère de jugement**

Le critère de jugement principal était l'apparition d'une TEV au cours de l'année suivant la chirurgie. Il était défini par l'apparition de code CIM-10 d'embolies pulmonaires ou de thrombose veineuse des membres inférieurs (I26 ou I800-803), au cours de toute hospitalisation dans l'année suivant l'intervention.

La date de l'événement a été définie comme la date de l'examen de diagnostic associé, ou comme la date de l'admission de l'hospitalisation concernée par le codage. En cas d'événement survenu lors de l'hospitalisation initiale avec une date manquant d'examen diagnostic ; une date a été imputée à 4/5 de la durée de séjour (temps médian d'apparition d'une TEV chez des patients similaires).

### **Facteurs de risque**

Les facteurs de risque connus de TEV ont été évalués depuis 2006 (annexe 2): âge, sexe, obésité morbide, cancer dont les cancers actifs (défini par les codes ICD-10 combinés aux traitements actifs) maladie, maladie pulmonaire chronique, hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire, maladie psychiatrique, paralysie sévère, autres troubles neurologiques sévères. L'utilisation d'analgésiques, d'antidépresseurs et de contraceptifs oraux, au cours des 3 mois préopératoires, a également été évaluée.

Des facteurs chirurgicaux étaient étudiés: nature de l'abord chirurgical (postérieur, antérieur ou combiné: définis à partir des codes de procédure); nature et quantité de dispositifs chirurgicaux implantés (vis pédiculaires, autres dispositifs d'ostéosynthèse, cage intersomatique, prothèse de disque); indication de la chirurgie: déformation rachidienne intéressant plus de 5 vertébrés, fracture de la colonne vertébrale.

Enfin, le rôle de la prophylaxie a été évalué. Il a été défini par une livraison d'héparine standard ou de faible poids moléculaire dans les deux ou dans les cinq jours suivant la sortie de l'hôpital.

### **Analyses statistiques**

Une analyse de survie utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox a été effectuée. Les patients ont été suivis jusqu'à un an après la chirurgie. Les décès et les nouvelles interventions chirurgicales étaient censurés.

L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une sélection successive des variables en deux étapes. Tout d'abord, nous avons inclus toutes les variables liées au patient, en choisissant celles significatives, et deuxièmement, nous avons inclus des variables chirurgicales à tester.

L'impact de la prophylaxie thromboembolique a été évalué dans un sous-groupe homogène de patients à faible risque avec une consommation de médicament mesurable. La délivrance de médicaments n'est mesurable que pour les patients ambulatoires dans SNIIRAM. Les patients ayant une hospitalisation prolongée > 7 jours ou une admission en rééducation après la sortie ont été exclus. Les patients ont également été exclus de cette analyse en cas d'événement thromboembolique précoce (pendant l'hospitalisation initiale) ou de risque élevé d'événement (cancer actif, fracture vertébrale, antécédents de TEV, intervention pour la déformation de la colonne vertébrale, paralysie grave et âge > 75).

## Résultats :

Sur 477 024 patients examinés, 323 737 patients (166 260 hommes, 51%) ont été inclus. L'âge moyen était de 52,9 ans. La majorité des patients ont été opérés par une voie d'abord postérieure (312 950, 97%) et des dispositifs chirurgicaux ont été implantés pour 76 911 patients (24%).

### **Événements**

Nous avons observé 2942 événements (0,91%), dont 1911 thromboses veineuses profondes des membres inférieurs, 816 embolies pulmonaires et 215 événements mixtes.

Les patients censurés comprenaient 49 184 nouvelles interventions chirurgicales et 2608 décès sans TEV mentionné. Chez les patients décédés, 208 ont suivi une TEV représentant 7,1% des patients ayant un événement (contre 0,8% des patients sans événement,  $p < 0,001$ )

Une majorité (1913, 65%) des événements s'est produit au cours du premier mois (médiane: 12 jours, Q1-Q3: 5-72) et plus de la moitié (1574, 54%) pendant l'hospitalisation initiale.

### **Facteurs de risque de TEV post-opératoire**

Les facteurs liés aux patients associés à un risque accru étaient l'âge, les antécédents de TEV, le cancer, les maladies cardio-vasculaires ou respiratoires, les HBP, le diabète, l'obésité, les maladies rénales, la paralysie ou les maladies psychiatriques. Tous les facteurs chirurgicaux étudiés ont également été associés à un risque de TEV.

L'analyse multivariée a montré une association avec 9 variables liées aux patients: âge (risque accru de 4% par année IC: 3,8-4,3), obésité (HR = 1,32, CI: 1,18-1,46), cancer actif (HR: 1,65, IC: 1,5-1,82), antécédent d'accident thrombo-embolique HR: 5,41, CI: 4,74 à 6,17), paralysie sévère (HR: 1,47, CI: 1,17-1,84), maladie rénale (HR: 1,28, IC: 1,04-1,6), maladie psychiatrique (HR: 1,21, IC: 1,1-1,32) et utilisation orale d'antidépresseur ou de contraceptif). Le risque était augmenté en cas de chirurgie pour la scoliose (HR: 3,61, CI: 2,96-4,4), d'implantation de vis pédiculaires avec une association "dose-effet" (+ 40% de risque accru pour 1-5 vis, + 69% pour 6-9 vis, + 117% pour > 10 vis) et dans le cas d'abord antérieur (HR: 1,97, CI: 1,6-2,43) ou combiné (HR: 2,03, CI: 1,44-2,84).

### **Rôle de la prophylaxie des TEV**

Le rôle de la prophylaxie de la TEV a été analysé dans un sous-groupe de 188 713 patients, dans lequel se sont produits 356 événements. Au total, 35 391 (19%) et 2 881 patients (1,5%) ont reçu de l'héparine respectivement dans les cinq et deux jours suivant la sortie. Nous avons observé une tendance à un effet protecteur de la prophylaxie à l'héparine, mais sans significativité, quelle que soit le groupe étudié ou si l'embolie pulmonaire (N = 178) était analysée comme événement.

## Discussion

### **La discussion a porté sur plusieurs points**

### Précision de la sélection des patients

La sélection des patients opéré du rachis lombaire ainsi que leur regroupement en différentes catégories chirurgicales (voie d'abord, chirurgie de scoliose ...) repose sur l'analyse des codages PMSI et CCAM. Ceux-ci sont précis concernant la voie d'abord chirurgicale mais peu sur l'étendue du geste réalisé ou sur le secteur rachidien opéré. En conséquence des catégories avec des critères larges ont été choisies. Par ailleurs l'analyse du nombre d'implants chirurgicaux utilisés (vis notamment) permet de refléter avec précision l'étendue du geste chirurgical.

### Repérage des évènements

Il est très difficile de repérer les évènements qui ont fait l'objet d'un diagnostic et d'un traitement en médecine de ville, en raison de l'absence de codage PMSI. En raison de la forte incertitude et du risque de faux négatifs ou positifs, ceux-ci ont été exclus de l'analyse.

### Difficulté d'évaluation du rôle de la thromboprophylaxie

La discussion a porté sur la difficulté d'évaluation du rôle de la thromboprophylaxie, en raison de l'impossibilité de connaître la délivrance d'anticoagulation en cours d'hospitalisation.

4.2 Etude R.DYSCO (Risques vasculaires associés au défaut de synthèse du collagène induit par les fluoroquinolones) : Présentation et discussion du protocole	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
Responsable du dossier	Magali <b>LEMAITRE</b>
Rapporteurs	Vanessa <b>PAULY</b> et Sophie <b>GRABAR</b>
Présentations	Antoine <b>PARIENTE</b>
Horaire de passage	15 h 06 – 16 h 53

### Contexte :

Les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques largement utilisée. L'un des effets indésirables les plus connus des fluoroquinolones correspond aux atteintes tendineuses, pouvant aller jusqu'à la rupture du tendon. Les mécanismes pouvant expliquer ces atteintes sont un effet négatif sur la synthèse du collagène et de l'élastine par majoration essentiellement de la synthèse de métalloprotéinases extracellulaires. Mais l'altération du collagène causée par les fluoroquinolones pourrait avoir d'autres conséquences. Deux nouvelles cibles potentielles ont ainsi été récemment rapportées. D'une part, plusieurs études récentes, dont une conduite par l'ANSM sur une extraction de données issues du SNIIR-AM, ont montré que l'utilisation de fluoroquinolones administrées *per os* était associée à un risque accru de décollement rétinien. D'autre part, deux équipes, l'une canadienne et l'autre taïwanaise, ont montré via leurs travaux sur des bases de données de remboursements de soins, que la paroi aortique pourrait être aussi fragilisée par la prise de fluoroquinolones.

Dans ce contexte, se pose la question d'une atteinte potentielle par les fluoroquinolones de l'ensemble des cibles vasculaires à composante conjonctive et élastique (aorte, mais aussi artères cérébrales, artères des membres...) et de leur capacité à pouvoir déclencher ou aggraver des anévrismes pouvant aller jusqu'à la rupture, ou des dissections artérielles.

## Présentation du protocole :

### Objectif principal :

Evaluer le risque à court terme de survenue d'un anévrisme artériel compliqué ou non d'une rupture, ou d'une dissection artérielle, associé à l'utilisation d'une fluoroquinolone.

### Objectifs secondaires :

- 1- Evaluer si le risque à court terme d'anévrisme artériel compliqué ou non d'une rupture, ou de dissection, associé à l'utilisation d'une fluoroquinolone est observé indifféremment quelle que soit la cible vasculaire.  
Ainsi, en premier lieu, l'évaluation du risque sera réalisée sur l'aorte.  
Puis le risque immédiat d'anévrisme compliqué ou non d'une rupture, ou de dissection sera étudié sur les artères cérébrales.
- 2- Estimer si le risque de rupture d'anévrisme ou de dissection artérielle se développe à plus long terme, conditionnellement à la survenue préalable d'événements médicaux à risque, en particulier d'un anévrisme artériel.

Pour l'analyse de l'objectif principal et du premier objectif secondaire, dont l'hypothèse de recherche repose sur une toxicité aigüe des fluoroquinolones entraînant à court terme un anévrisme et/ou une dissection artérielle, le schéma d'étude retenu est un case-crossover. Ce schéma auto-contrôlé analyse l'association entre des expositions transitoires - comme c'est le cas pour les traitements par fluoroquinolones - et la survenue d'événements aigus. La période après la survenue de l'événement n'est pas considérée dans ce schéma d'étude.

La période d'observation couvrira les 180 jours précédant la survenue de l'événement d'intérêt (sauf présence de saisonnalité qui sera vérifiée *a priori*, voir la Section Analyse statistique du présent document). La période à risque d'intérêt principal étudiée sera l'exposition « aigüe » à une fluoroquinolone administrée par voie orale, définie comme la délivrance d'au moins un médicament de la classe dans les 30 jours précédant l'événement. L'exposition à la fluoroquinolone durant la période à risque sera comparée à des périodes témoin de 30 jours s'étendant de 91 à 180 jours avant l'événement.

Pour l'analyse du second objectif secondaire, l'ensemble de la cohorte constituée sera utilisée et l'exposition à une fluoroquinolone sera traitée en variable dépendante du temps.

Cette étude sera réalisée à partir des données du Snii-RAM.

**L'exposition d'intérêt** sera le traitement par fluoroquinolone.

**L'événement d'intérêt principal** sera la survenue du premier épisode d'anévrisme ou de dissection artérielle nécessitant une hospitalisation pendant la période de suivi (analyse par les schémas en case-crossover et en case-time-control).

**Les événements d'intérêt secondaires** seront :

- La survenue du premier épisode d'anévrisme ou de dissection d'une artère respectivement localisées au niveau : aortique, cérébral, précérébral, du membre supérieur, coronaire, pulmonaire, rénal, iliaque, et du membre inférieur (analyse par les schémas en case-crossover et en case-time-control).
- La survenue du premier épisode de dissection artérielle, aortique ou cérébrale selon l'analyse en sous-groupe considérée (analyse réalisée sur la cohorte).

La date index sera la date d'entrée dans l'unité médicale hospitalière pour laquelle est renseigné en diagnostic principal (DP) un anévrisme ou une dissection artérielle selon le cas considéré.

Les événements seront identifiés au moyen des codes CIM-10 correspondant à chaque pathologie.

Des régressions logistiques conditionnelles seront réalisées afin d'estimer les odds ratios (OR) appariés de l'association entre exposition à une fluoroquinolone et survenue de l'événement d'intérêt ainsi que les intervalles de confiance à 95%.

### **Analyse utilisant la cohorte mère :**

Une analyse de cohorte étudiera l'effet à long terme des fluoroquinolones sur la survenue d'événements vasculaires, compte tenu de facteurs de confusion potentiels pouvant à la fois être modifiés par une exposition passée au médicament d'intérêt et influencer sur une exposition future et sur l'événement d'intérêt. Un modèle de Cox à risques proportionnels sera utilisé en considérant l'exposition aux fluoroquinolones comme une variable dépendante du temps.

## Principaux points discutés

Les principaux points discutés ont été les suivants :

-Difficultés liées à l'identification des événements : spécificité de la localisation de l'événement, date de l'événement (problème des anévrismes qui évoluent lentement sans forcément être hospitalisés), traiter sur un même plan anévrisme / dissection et rupture. Nécessité de faire un important travail exploratoire, voir comment il est possible d'identifier au mieux ces événements (historique de visite médicale, traitements délivrés...)

-Analyse de sensibilité suggérée en considérant comme date index la date d'hospitalisation

-La prise en compte des différentes périodes à risque pose la question de gérer l'inflation du risque statistique alpha lié à la multiplicité des tests, cependant par analogie aux études cas témoins appariés, la multiplicité des tests n'est pas à considérer.

- Pour répondre au second objectif secondaire une analyse de cohorte a été prévue (cohorte mère). La méthodologie d'analyse statistique retenue est celle d'un modèle de Cox utilisant l'exposition comme variable « dépendante du temps » (exposition en cours, récente, passée). Il a été suggéré d'explicitier davantage la méthodologie proposée ou bien de conduire une régression logistique conditionnelle réalisée sur une étude cas-témoin nichée dans cette cohorte, modélisant le risque de survenue de l'événement en fonction du type d'exposition (en cours, récente, passée) et ajustée sur éventuellement d'autres facteurs de confusion.

-Délai pour la réalisation de l'étude trop court compte tenu du travail d'exploration des données à faire

## PAUSE (16 h 10)

**4.3 Etude AIM** (Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et Mortalité) : présentation et discussion des résultats

**Pour discussion**

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

NA

Responsable du dossier

Sara **MIRANDA**

Rapporteurs

Pierre **DUCIMETIERE**  
Jean-Luc **FAILLIE**

Présentations

Emmanuelle **OGER**

Horaire de passage

16 h 20 – 17 h 05

### Contexte

Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent deux classes de médicaments antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA).

Dans deux méta-analyses récentes (van Vark et al, 2012 et Cheng et coll. 2014), une réduction de la mortalité associée à la prise d'IEC a été observée (10% et 13% respectivement), alors qu'aucune différence significative n'a été retrouvée pour les ARA 2, en utilisant les mêmes comparateurs. Les résultats de ces études qui font état du bénéfice démontré des IEC sur la mortalité, qui ne paraît pas pouvoir être extrapolée aux ARA II, sont venus renforcer la préconisation d'une utilisation d'IEC en première intention. Néanmoins, une comparaison directe entre IEC et ARA2 soutenant ces conclusions n'est pas disponible, et il est illusoire d'attendre un essai randomisé de comparaison directe avec la mortalité comme critère de jugement principal. D'où l'intérêt de tester l'hypothèse d'une supériorité des IEC par rapport aux ARA2 en terme de mortalité globale et cardiovasculaire à grande échelle à partir du SNIIRAM.

## Résumé du protocole

L'objectif principal de l'étude est de comparer la mortalité toute cause chez les patients hypertendus de plus de 50 ans initiant un traitement par IEC par rapport à ceux initiant un traitement par ARA2 (exposition incidente analysée en première approche comme une intention de traiter) en tenant compte de l'âge (plus ou moins de 65 ans) et du sexe. Les objectifs secondaires sont de comparer la mortalité cardiovasculaire et l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs non fatals entre ces deux mêmes classes de médicaments (Infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque). Un appariement avec les données du CépiDc est donc prévu afin d'obtenir les causes de décès.

Il s'agit d'une étude de cohorte historique de patients initiant un traitement antihypertenseur (IEC ou ARA2) en 2009, et suivis jusqu'au 31 décembre 2014. Les données disponibles en 2008 ont été utilisées pour identifier et exclure les patients présentant des antécédents de traitements par IEC/ARA2, de maladies cardiovasculaires ou de cancer.

A noter que le protocole initial a fait l'objet d'un amendement, afin de focaliser l'étude sur une population en prévention primaire (i.e. sans antécédents d'événements CV), et considérant dans l'analyse principale une pondération sur l'inverse de la probabilité relative d'être traité (SIPTW) au lieu d'un appariement sur le score de propension.

Des analyses en sous-groupes étaient prévues en fonction de l'âge (> 65 ans), du sexe, et de certaines comorbidités (diabète, dyslipidémie).

## Présentation des résultats

Les premiers résultats disponibles portent sur l'analyse de 446 376 patients, dont 43% initiant un IEC (192 839) et 57% initiant un ARA2 (253 537). Les patients initiant un IEC, comparativement au groupe ARA2, sont légèrement plus âgés, plus fréquemment atteints d'une insuffisance rénale ou d'une BPCO, et plus souvent traités par antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants. La proportion de femmes, de patients diabétiques et de patients traités pour une démence semble assez similaire entre les deux groupes.

Plus de 12 000 décès ont été identifiés dans chaque groupe (fréquences de 6,7% et 4,9% pour IEC et ARA2 respectivement). Les fréquences des autres événements d'intérêt varient entre 0,4% (AVC hémorragique) et 2,7% (insuffisance cardiaque).

Les résultats sur la mortalité toute cause (modèle de survie pondéré par le score de propension) ont été présentés. Globalement, il y a moins de décès toute cause avec les ARA2 (vs IEC). Il n'y a pas de différence entre les classes d'âge (< ou > de 65 ans), mais l'effet serait un peu plus marqué chez les femmes. L'association est plus franche chez les patients non diabétiques, alors qu'il n'y a pas d'association chez les diabétiques, ainsi que chez des patients non traités par des antilipidémiques. Ces interactions sont statistiquement significatives. L'analyse du critère composite de morbidité CV a rendu des résultats globaux et par sous-groupe très similaires à ceux de l'analyse principale.

## Discussion

D'abord, certains points relatifs à la méthodologie employée dans l'étude ont été abordés :

- Concernant l'évènement 'mortalité cardiovasculaire' : La fiabilité des causes de décès renseignées par le CépiDc a été questionnée, compte-tenu de la possible surreprésentation de l'arrêt cardiaque dans les certificats de décès. Néanmoins, malgré ses limites, l'obtention des causes de décès pour chaînage au Sniiram est d'une importance majeure pour la portée de cette étude, l'analyse de la morbidité CV étant un critère universellement étudié dans ce domaine. Par ailleurs, sachant que près de 50% des décès surviennent lors d'un séjour hospitalier, des analyses complémentaires utilisant les éléments diagnostics provenant du dernier RUM (PMSI), pourront être planifiées.
- Concernant l'évènement 'morbidité cardiovasculaire' : d'autres indicateurs de morbidité CV, tels que la chirurgie coronaire avec pontage ou les revascularisations périphériques, devraient être également étudiés, même si analysés séparément du critère composite.
- Concernant la population d'étude: L'étape de sélection de la population en prévention primaire est critique pour la validité des résultats. Or, le fait d'utiliser une seule année (2008) pour l'identification des antécédents d'événements CV, peut constituer une limite importante qui mérite d'avantage de discussion. Aussi, les critères d'exclusion doivent inclure une palette large de codes CIM 10 reliés mais pas toujours associés à un code d'infarctus du myocarde *stricto sensu*, tels que l'insuffisance coronaire aiguë ou le syndrome coronarien.

- L'exclusion d'un nombre important lors de l'application d'un des critères d'exclusion (plus de 53 000 patients exclus en raison d'absence de remboursements avant l'inclusion) soulève des interrogations.
- Une confusion résiduelle liée à des facteurs non renseignés dans le Sniiram (tels que contexte social, alimentation, alcool, tabac, surpoids, activité physique) ne peut pas être écartée.

Ensuite, dans la tentative d'expliquer les résultats obtenus, les éléments de discussion suivants ont été avancés :

- L'hypothèse d'un effet lié à des différences dans l'optimisation du traitement en vraie vie. En effet, contrairement aux ARA2, une adaptation posologique est nécessaire pour les IEC, ce qui pourrait diminuer les chances d'atteindre les doses optimales.
- Concernant la persistance/observance et durée réel de traitement: Les IEC provoquent plus fréquemment des effets indésirables conduisant à des arrêts ou switchs comparativement aux ARA2. Des analyses supplémentaires sont donc prévues pour prendre en compte le temps réel de traitement (mesuré par le MPR- 'medication possession ratio'). Par ailleurs, de même que pour les switchs précoces, les arrêts précoces devraient être exclus des analyses. Il a donc été suggéré de réaliser une analyse de sensibilité en excluant les sujets avec des expositions très courtes (e.g inférieures à 3 mois).
- Un biais d'indication possible : les IEC prétendus plus efficaces pourraient être d'avantage prescrits à des patients à plus haut risque. Quelques indices dans les résultats descriptifs suggèrent en effet un risque d'atteinte coronaire plus important chez des patients initiant un IEC.
- Afin d'explorer l'absence d'effet observée chez les diabétiques, il est proposé de stratifier l'analyse en fonction d'un indicateur d'ancienneté du diabète, basé par exemple sur le nombre de traitements antidiabétiques (eg. monothérapie vs plurithérapie).

Enfin, d'autres analyses supplémentaires ont été suggérées par les membres du groupe:

- Fournir des courbes de survie, et tester l'interaction avec la durée de traitement.
- Exprimer la mesure de l'effet en 'nombre de sujets à traiter', en vue de la communication des résultats auprès des cliniciens.
- Prévoir une analyse de sensibilité pour l'étude du décès, en introduisant une période de temps de latence (de durée à déterminer) après initiation du traitement, durant laquelle les événements ne seraient pas pris en compte.
- Conduire des analyses séparées par molécule au sein de chaque classe, sous réserve de puissance.
- Mesurer l'association entre les indicateurs d'obésité, de tabac et d'alcool, et la mortalité et morbidité CV, afin tester la validité d'utilisation de ces indicateurs.

La mise à disposition des résultats finaux, dont l'intérêt a été souligné, est prévue pour l'été 2017.