

Numéro unique de document : GT272015013

Date document : 23/07/15

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé

Séance du 09 avril 2015 approuvée le 16 juillet 2015

Nom des participants	Statut	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"/>	
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>			
Pierre-Olivier BLOTIERE	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Géric MAURA	CNAMTS		<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe RICORDEAU	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alain WEILL	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Christophe CHAIGNOT	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel OGER	CRPV Rennes		<input checked="" type="checkbox"/>
Marjorie BOUSSAC	INVS		
Anne DOUSSIN	INVS		<input checked="" type="checkbox"/>
Javier NICOLAU	INVS		<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie OLIE	INVS	<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"/>	
Sandrine BRINDEJONC-COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Joël COSTE	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile FRANCOIS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Camille MARGUERITE	Interne pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bob-Valéry OCCEAN	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"/>	
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mahmoud ZUREIK	Directeur STRAT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Invités ANSM			
Nathalie DUMARCET	Chef produit INFHEP/GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile DOP	Evaluateur clinique INFHEP/GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	
Caroline SEMAILLE	Directrice INFHEP		
Violaine VERMILLARD	Evaluateur vigilance INFHEP/GASTRO	<input checked="" type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Action
1.	Approbation du compte rendu du 10 décembre 2015	
2.	Annonce des conflits d'intérêts	Information
3.	Dossiers thématiques	
3.1	Dompéridone et risques de morts subites : présentation de l'article de Hill C. et al. Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France. PDS 2015	Pour discussion
3.2	Etude en vie réelle du bénéfice des anti-TNF en termes d'hospitalisations, chirurgies digestives et arrêt de travail chez les patients atteints de maladie de Crohn et nouvellement traités par anti-TNF et/ou thiopurine en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM	Pour discussion
3.3	Evaluation du risque de cancer du pancréas dans une population de diabétiques de type II traitée par un incrétinomimétique	Pour discussion

DEROULEMENT DE LA SEANCE

Le Président ouvre la séance à 13 h 40.

1. Approbation du compte rendu du 10 décembre 2015

Le compte rendu du Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé du 10 décembre 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

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 Dompéridone et risques de morts subites : présentation de l'article de Hill C. et al. Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France. PDS 2015

Résumé du projet :

Contexte:

Catherine Hill présente l'article intitulé « Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France » publié dans *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Cet article fait suite à une publication en février 2014 dans la revue *Prescrire* (« Domperidone : une approche du nombre de morts subites en France évitables en écartant ce médicament peu efficace »). Catherine Hill a contacté *Prescrire* afin de publier une estimation dans un journal avec comité de lecture.

Plusieurs auteurs ont collaboré à cet article : Bruno Toussaint, directeur de *Prescrire*, Philippe Nicot, médecin généraliste et plusieurs membres de la société *Icone médiation santé* (Christine Piette, Karelle Le Gleut et Gérard Durant) qui ont fourni les estimations des données d'exposition à la Dompéridone (à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)).

La dompéridone (Motilium® et autres), disponible en France depuis 1980, est largement utilisée pour réduire nausées et vomissements et pour traiter migraine, mal des transports, nausées et vomissements induits par chimiothérapie, par antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques ou post-opératoires. La dompéridone est aussi utilisé hors AMM pour stimuler la lactation.

En 1986, forme injectable retirée du marché après problèmes cardiaques chez patients atteints de cancer traités par de fortes doses.

En 2004, la commission de transparence a conclu que le service médical rendu était modéré dans l'indication nausées et vomissements et pas plus efficace que métoclopramide (pimpéran) et insuffisant dans toutes les autres indications.

Depuis 2005, plusieurs publications ont montré que la dompéridone orale allongeait l'intervalle QT d'une façon dose-dépendante, comme observé avec d'autres neuroleptiques.

Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de mort subite cardiaque chez les adultes exposés à la dompéridone.

En décembre 2011, l'agence française a alerté les médecins sur une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite

En avril 2014, l'EMA a déclaré que la dompéridone pouvait continuer à être utilisée pour traiter les nausées et vomissements mais ne devrait plus être autorisée pour traiter d'autres symptômes

En mars 2014, Prescrire a estimé que le nombre de morts subites cardiaques attribuables à la dompéridone en 2012 était entre 25 et 120.

Objectif principal:

L'objectif du présent article est de présenter la méthode en détail et une estimation révisée du nombre de morts subites cardiaques attribuables à la dompéridone en France en 2012, avec publication dans une revue scientifique avec comité de lecture.

Afin d'estimer le nombre de morts subites cardiaques attribuables à la dompéridone en France, il faut connaître 4 paramètres :

- 1/ l'augmentation du risque de mort subite induite par la dompéridone
- 2/ la prévalence de l'exposition
- 3/ la fraction attribuable déduite de ces 2 paramètres
- 4/ le risque de morts subites en France

Concernant l'augmentation du risque de mort subite cardiaque induite par la dompéridone, 5 études ont estimé le risque de morts subites d'origine cardiaque lié à l'utilisation de la dompéridone. Trois études cas-témoin ont été conduites aux Pays-Bas, une au Canada, une étude sur la base anglaise du GPRD (General Practice Research Database). Ces données ont été résumées par Hondeghem en 2013.

La première étude cas-témoin (Strauss) est une étude néerlandaise qui compare les expositions médicamenteuses de 775 cas de mort subites cardiaques et de 6297 témoins (à peu près 10 par cas), appariés sur l'âge, le sexe, la date index et le cabinet médical. Cette étude a été réalisée entre 1995 et 2003 sur la base des médecins généralistes néerlandais, environ 500000 personnes. Dans cette étude, il y a eu 9 cas exposés au moment de l'événement et 15 témoins exposés à la dompéridone, ce qui donne un OR de 3.8 après ajustement sur diabète, arythmie, tabac, alcool, diurétiques...

La deuxième étude cas-témoins (De Bruin) a comparé les expositions médicamenteuses de 140 morts subites cardiaques avec tentative de réanimation dans l'hôpital universitaire d'Amsterdam avec 560 témoins hospitalisés (4 par cas) dans le même hôpital. Il n'y avait pas d'appariement sur l'âge et le sexe, les cas étaient plus âgés et plus souvent de sexe masculin, d'où une grande différence entre l'OR brut (2.2) et l'OR ajusté (4.7) après ajustement sur âge, sexe, arythmie cardiaque, autres problèmes cardiaques, maladie pulmonaire, nombre total de médicaments,....

La troisième étude (Van Noord) est une suite de la première étude sur la base de données des généralistes de 1995 à 2007. Elle a comparé l'exposition à la dompéridone de 1 304 cas de mort subite cardiaque à l'exposition de 13 480 témoins appariés sur âge, sexe, médecin et période. Cette étude était limitée à la population adulte sans cancer. L'OR ajusté était de 2.0.

La quatrième étude est une étude canadienne, sur la base de la province du Saskatchewan qui recouvre 1 million de personnes (90% de la province du Saskatchewan). Il s'agit d'une étude cas-témoin nichée dans une cohorte d'utilisateurs (sans cancer) de la dompéridone et d'inhibiteurs de la pompe à protons. L'OR ajusté était de 1.6 pour usage actuel de Domperidone (qui était de moins de 37 jours depuis la dernière prescription) après appariement sur la date index, l'âge, le sexe et diabète, antécédents médicaux, traitement et soins dans l'année.

La dernière étude était une étude de la validité du codage de la mort subite cardiaque et de l'arythmie ventriculaire dans la base de médecine générale du Royaume-Uni. Dans cette étude, il y avait une estimation du risque de mort subite et d'arythmie ventriculaire chez les personnes exposées à la dompéridone qui était de 3,4‰ (41 cas pour 12 096 personnes-années) à comparer à 2,5‰ dans la population générale.

Résultats:

Les résultats de ces 5 études ont été résumés par Hondeghem qui a fait la moyenne des risques relatifs pondérés par l'inverse de leur variance et trouvé un risque multiplié par **2,8** (intervalle de confiance à 95% 1,5-6,2) chez les exposés comparés aux non exposés. C'est cette estimation-là qui a été choisie pour le calcul.

Concernant la prévalence de l'exposition, c'est-à-dire combien de consommateurs, Tous les remboursements de dompéridone en 2012 et dans les 5 premiers mois de 2013 (98% des prescriptions de 2012), ont été extraits de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires.

En 2012, dompéridone prescrite à 7,7% de la population de l'EGB, plus chez les femmes, chez les moins de 10 ans, et si ALD pour cancer. Dompéridone est prescrite à **6,4%** de la population de plus de 18 ans et sans cancer (31,190/486,527). C'est cette estimation-là qui a été prise pour le calcul. La fraction attribuable est ensuite déduite. Il faut rendre compatible l'estimation de la fraction de la population annuelle exposée et l'estimation de l'augmentation du risque.

Si 6,4% de la population est exposée en moyenne pendant 37 jours (une des définitions de l'exposition d'une des enquête cas-témoin : Johannes) et si le risque est augmenté seulement pendant l'exposition, la « population exposée » est les 37/365ème de l'effectif exposé, ou ce qui est équivalent, les 6,4% exposés sont exposés à un risque augmenté de 37/365ème de l'augmentation observée. Ce qui donne une fraction attribuable de 0.64%

Concernant le risque de mort subite cardiaque en France, il peut être estimé dans deux études : une (Pochmalicki 2007) décrivant les cas observés entre 2001 et 2005 en Seine-et-Marne (1,2 millions d'habitants de 18 ans et plus), l'autre (Bougouin 2014) décrivant les 6 165 arrêts cardiaques hors hôpital à Paris et banlieue pendant 2 ans (6,6 millions d'habitants). Les taux annuels sont 33 pour 100 000 et 47 pour 100,000. La moyenne est de 40 pour 100 000 ce qui donne une estimation de 20,000 morts subites cardiaques par an en France (40/100 000x50 millions de personnes de 18 ans et plus).

On peut estimer que l'utilisation de la dompéridone a causé $0,64\% \times 20\ 000 = 231$ décès en 2012 par mort subite cardiaque dans la population de 18 ans et plus.

Ce risque est à prendre en compte sachant le bénéfice réduit apporté par ce médicament et le mésusage probablement très important par rapport à la recommandation actuelle.

Depuis ce travail, un abstract d'Arana et al a été publié en 2014 (travail financé par le laboratoire Janssen-Cilag, non publié à ce jour). Il s'agit d'une enquête cas-témoin nichée dans base de médecine générale du Royaume-Uni chaînée avec mortalité et données d'hospitalisations en 2005-2011. Les témoins sont appariés aux morts subites cardiaques sur âge, sexe et généraliste. L'étude a étudié le risque chez utilisateurs de dompéridone, comparé au risque avec les inhibiteurs de la pompe à proton, métoprolol, et les non utilisateurs. Les auteurs ont également utilisé une méthode en série de cas. L'étude a montré un risque plus grand avec le Métoprolol (cas-témoin : 4.3 (2.7-7.7), série de cas : 4.8 (2.7-8.4)) qu'avec le Dompéridone (cas-témoin : 2.1 (1.2-3.7), série de cas : 3.3 (1.9-5.9))

Il y aura de plus en plus de travaux de ce genre. Il faut que les agences arrêtent d'écrire sur leur site que la balance bénéfice risque reste positive en faisant bien attention de ne mesurer ni les bénéfices, ni les risques. C'est quand même assez facile de mesurer les risques. Il est possible d'écrire à la revue et de discuter les chiffres.

Discussion :

Deux experts du groupe de travail ont étudié l'article de C. Hill et al. ainsi que les articles cités et ont fait les commentaires suivants /

1/ Estimation du sur-risque utilisé

L'estimation du risque utilisé dans l'article est basée sur la méta-analyse de Hondeghem à partir de 5 études dont les résultats sont repris dans la table ci-dessous.

Cette méta-analyse présente de nombreuses faiblesses, non discutées dans l'article, qui remettent en cause l'OR de 2,8 utilisé dans le calcul. Ainsi :

- Les études n'étudiaient pas strictement les mêmes événements (mort subite cardiaque, trouble du rythme ventriculaire...). Seule l'étude de van Noord étudiait le risque de mort subite seule.

- Deux des études (Strauss et van Noord) ont été réalisées sur la même base de données (base de données hollandaise) et ne sont donc pas indépendantes.
 - Pour l'étude de van Noord, l'OR non ajusté (qui est de 3.72) est utilisé dans la méta-analyse à la place de l'OR ajusté (qui est de 1.99)
 - Pour l'étude de Hennessy sur la base de données anglaise, le calcul fait par Catherine Hill et al. qui est de comparer 0.0034 à 0.0025 (non retrouvé dans l'article original) donne un risque relatif de 1.36 alors que l'OR proposé par Hondeghem dans la méta-analyse est de 2.72. Cet OR de 2.72 pose problème notamment à cause de son intervalle de confiance qui est faux (non symétrique autour de la valeur de 2.72)
- En corrigeant simplement ces erreurs, un nouveau calcul donnerait une estimation de l'OR proche de 2.

D'autres éléments sont en faveur d'une surestimation du risque utilisé.

A l'exception de l'étude de Johannes (base de données canadienne) qui correspond à l'étude avec l'OR le plus faible (1.59), le nombre de personnes exposées des autres études est très faible. Le design de cette étude, cas-témoin nichée dans une cohorte d'utilisateurs de dompéridone ou d'inhibiteurs de la pompe à protons à un moment de leur vie permet de mieux prendre en compte le biais d'indication et apparaît plus approprié pour étudier le risque.

Egalement, le risque semble différent en fonction de la dose. Dans la seule étude portant uniquement sur le seul risque de mort subite (van Noord et al.), une augmentation significative du risque n'est retrouvée que pour les doses quotidiennes supérieures à 30mg/j. A posologie inférieure, le risque apparaît non augmenté (normal dosage : OR : 1.02, 0.23-4.42). Ce facteur de risque n'a pas été pris en compte dans l'estimation du risque.

2/ L'exposition à la dompéridone

La prévalence de l'exposition a été estimée à partir des données de remboursement de dompéridone en 2012 (données EGB) pour la population adulte sans cancer.

Cependant, trois points sont à noter (données DCIR, ANSM) :

- l'âge moyen de cette population est de 47,5 ± 19,8 ans.
- Plus de 2/3 des patients ayant eu au moins un remboursement de domperidone sont des femmes.
- 76% de cette population n'a eu qu'une seule délivrance en 2012.

Or dans la plupart des études considérées pour estimer le risque de mort subite liée à la dompéridone, les cas (morts subites, arythmie ventriculaire ou arrêt cardiaque) sont des sujets âgés (âge médian entre 70 et 80 ans). Si le risque est essentiellement démontré dans cette population, alors l'estimation qui en est faite vaut essentiellement pour cette population. Il semble en effet ainsi délicat d'effectuer un calcul de nombre de cas pour l'ensemble de la population, en considérant les données d'exposition pour l'ensemble de la population pour une quantification du risque semblant reposer essentiellement sur l'étude de sujets âgés.

Egalement, dans le calcul de la fraction attribuable, une durée de traitement de 37 jours est prise en compte. Cette durée est issue de l'article sur la base de données canadienne (Johannes) mais ne correspond pas à la durée moyenne de traitement en France.

En effet, la majorité des patients n'ont qu'une seule délivrance et la durée moyenne de traitement a été estimée par la HAS à 15 jours par an et par utilisateur. En considérant la fenêtre d'exposition de 15 jours à la place de 37, le nombre de cas serait divisé par 2. En utilisant la durée d'exposition utilisée par van Noord (7 jours après la fin de la prescription), le nombre de cas serait divisé par 4.

3/ Le risque de mort subite en France

Le nombre de morts subites en France en 2012 a été estimé à 20 000 en utilisant la moyenne des taux annuels issus de 2 études réalisées en région parisienne. Il convient de noter que ces études ne sont pas représentatives de la population générale (20% de la population) et aucune démarche de validité des cas n'a été réalisée.

Selon les données du CépiDc, il y a 4500 morts subites d'origine cardiaque (6 000 en ajoutant les morts subites de causes inconnues) en France en 2011. Ces données sont certainement sous-évaluées.

Les maladies cardiovasculaires affectent préférentiellement les sujets âgés et les hommes. A âge égal, les hommes ont au moins 2 fois plus de chance d'avoir une pathologie cardiovasculaire. Cela n'a pas du tout été pris en compte dans l'article, ce qui pose un problème car la population exposée à la dompéridone est différente de la population générale (plus de femmes, âge moyen 47 ans).

L'absence d'intervalle de confiance de cette estimation est surprenante.

Cependant, les estimations fournies dans la littérature sont insuffisamment précises et de nombreux facteurs de risque de morts subites identifiées dans les études, tels que la dose, l'âge et le sexe, n'ont pas été pris en compte dans le calcul. De plus, la durée d'utilisation (37 jours) ne semble pas correspondre à la réalité en France.

Sans prise en compte de l'ensemble de ces éléments, un calcul du nombre de décès attribuable à la dompéridone nous paraît non réalisable.

3.2 Etude en vie réelle du bénéfice des anti-TNF en termes d'hospitalisations, chirurgies digestives et arrêt de travail chez les patients atteints de maladie de Crohn et nouvellement traités par anti-TNF et/ou thiopurine en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM.

Présentation des résultats de l'étude

Contexte : Le protocole de l'étude « Etude en vie réelle du bénéfice des anti-TNF en termes d'hospitalisations, chirurgies digestives et arrêts de travaux chez les patients atteints de maladie de Crohn et nouvellement traités par anti-TNF et/ou thiopurine en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM », en cours d'élaboration, a été présenté par la CNAMTS (Alain Weill, Pierre-Olivier Blotière, Jérémie Rudant, Philippe Ricordeau) et par Franck Carbonnel et Antoine Racine (Service de gastro-entérologie du CHU Bicêtre, en téléconférence).

Conclusion : La principale limite de l'étude, mentionnée au cours de la présentation et discutée par le GT, réside dans le biais d'indication et la difficulté de maîtriser tous les paramètres jouant sur l'indication des traitements, à partir du SNIIRAM. Il existe toutefois plusieurs informations dans le SNIIRAM pouvant être utilisées comme marqueur de la gravité de la maladie, ce qui devrait permettre de diminuer l'ampleur de ce biais, notamment en utilisant des scores de propension. Ce biais est aussi limité par l'inclusion uniquement de patients nouvellement traités, c'est-à-dire n'ayant reçu aucun des traitements d'intérêt dans l'année précédant l'instauration. F. Carbonnel a aussi rappelé que les différences de prescription des traitements ne sont pas liées uniquement aux patients mais aussi à des pratiques divergentes entre centres.

Discussion

Le groupe d'expert a attiré l'attention sur :

- l'utilité d'étendre la période d'intérêt sur les années 2008-2009
- les biais inhérent à une prise en compte des événements précoces ("Time-related biases")

3.4 Stents coronaires et anti-aggrégants plaquettaires : étude d'utilisation.

Présentation des résultats de l'étude

Contexte : la bithérapie antiagrégante plaquettaire présente un rôle majeur dans la diminution du risque de thrombose de stent après angioplastie. Toutefois, ce bénéfice est à contrebalancer avec le risque hémorragique associé à ce type de traitement. Plusieurs études ont tenté de définir une durée optimale de la bithérapie antiagrégante après pose de stent mais ne sont pas parvenues à un consensus. Compte tenu de la place importante des antiagrégants plaquettaires dans l'arsenal thérapeutique français, la conduite d'une étude d'utilisation en vie réelle en France s'est avérée nécessaire.

Objectif principal : étudier la durée de la bithérapie antiagrégante plaquettaire après pose de stent et identifier les facteurs associés à la poursuite du traitement à 3, 6, 12 et 18 mois.

Objectifs secondaires : décrire l'incidence des hospitalisations pour infarctus du myocarde (IDM), accidents vasculaires cérébraux (AVC) et hémorragies survenant au cours du suivi.

Matériel et méthodes : étude observationnelle longitudinale conduite à partir de la base de données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie). Les sujets de plus de 18 ans ayant subi une angioplastie avec pose de stent entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012 seront identifiés à partir des données d'hospitalisation (PMSI). Leur consommation de médicaments antiagrégants plaquettaires sera recueillie à partir des données DCIR. Les sujets seront suivis jusqu'au 31 décembre 2013. Le critère de jugement principal est la persistance au traitement antiagrégant plaquettaire, définie comme suit : 2/3 des jours de la période considérée couverts par le traitement. Les patients seront censurés à la date de réhospitalisation pour IDM, AVC ou hémorragie ou à la date de décès,

Au final, 137 628 patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus.

Discussion

L'attention des experts a été attirée sur une difficulté méthodologique majeure inhérente à la population de l'étude. Les sujets porteurs de stents sont âgés, ont de nombreuses comorbidités et présentent de ce fait une probabilité importante d'être réhospitalisés au cours de suivi. Or, les consommations médicamenteuses délivrées à l'hôpital ne sont pas recueillies dans les bases de données de l'Assurance maladie. Ainsi, la réhospitalisation d'un patient pourra conduire à une sous-estimation de sa durée de traitement. Les résultats seront d'autant plus biaisés que la période d'observation est courte, c'est-à-dire en début de suivi (résultats à 3 et 6 mois).

Les experts se sont accordés sur la nécessité de décrire la fréquence et la nature des hospitalisations avant toute prise de décision sur une éventuelle censure des sujets au moment de leur réhospitalisation. Il a été proposé de ne pas censurer les sujets si le taux de réhospitalisation était important.

Par ailleurs, la pertinence de censurer les sujets hospitalisés dans d'autres secteurs que le MCO (médecine, chirurgie, obstétrique), notamment en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou en soins de suite et réadaptation (SSR), a été évoquée. Si actuellement, aucune variable ne permet de repérer les sujets en EHPAD dans les bases de données mises à disposition de l'ANSM, il a en revanche été acté d'effectuer une description des sujets hospitalisés en SSR.

Enfin, les experts du groupe ont suggéré de censurer les patients pour lesquels un arrêt définitif de tout remboursement de soins a eu lieu.