

Numéro unique de document : GT022016023

Date document :

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 29 septembre 2016

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"/>	
Sylvie <b>ESCOLANO</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Jean-Luc <b>FAILLIE</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annick <b>FONTBONNE</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie <b>GRABAR</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
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"/>	
Isabelle <b>LACROIX</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Vanessa <b>PAULY</b>	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
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		Excusé remplacée par Mme PINET
Marion <b>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"/>	
<b><u>Invités extérieurs</u></b>			
Ludivine <b>ORRIOLS</b>	Isped Bordeaux 2	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Anne <b>BOTREL</b>	Plateforme PEPS (Renne)	<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"/>	
Rosemary <b>DRAY-SPIRA</b>	Chef de pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Guillaume <b>AVENIN</b>	Evaluateur 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"/>	
Benjamin <b>BOUYER</b>	Stagiaire-doctorant	<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"/>	
Cécile <b>FRANCOIS</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"/>	
Anne <b>MOULIN</b>	Stagiaire M2	<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"/>
Paul <b>DE BOISSIEU</b>	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Carole <b>EHRARDT</b>	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Joëlle <b>JABAGI</b>	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion <b>LASALLE</b>	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle <b>SCHAPIRO</b>	Stagiaire HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b><u>Invités Permanents ANSM</u></b>			
Malika <b>BOUSSAID</b>	Coordonnatrice ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
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><u>Invités ANSM</u></b>			
Catherine <b>DEGUINES</b>	Chef de produit NEURHO/SYNAPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie <b>RICHARD</b>	Directrice adjointe NEURO/DP3	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Philippe <b>VELLA</b>	Directeur NEURHO/DP3		<input checked="" type="checkbox"/>
Brigitte <b>HEULS</b>	Evaluateur SURV/Grossesse	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)		Présent	Absent /excusé
Emilie <b>ALLIEZ</b>	Evaluateur Vigilance2 SURV/Pôle matériovigilance	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet 1 et 2)		

Programme de séance		
1	Approbation du compte rendu de la séance du 24/05/16 (14 H 00)	Pour discussion
2.	<b>Annonce des conflits d'intérêts)</b>	Pour information
<b>3.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
3.1	<b>Antihistaminiques, anticholinergiques et accident de la route</b> : discussion des résultats finaux. (14h10)	Pour discussion
3.2	<b>Devenir médical des femmes avec implant mammaire à partir des données du SNIIRAM</b> : discussion du protocole et des premiers résultats. (15 h 10)	Pour discussion
3.3	<b>Risque de survenue d'événements hépatiques graves associé à l'exposition à l'agomélatine (Valdoxan®)</b> : discussion du protocole et des premiers résultats. (16 h 10)	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Questions diverses</b>	

## Déroulement de la séance

1 Approbation du compte rendu de la séance du 24/05/16 (14 H 00)	Rosemary <b>DRAY-SPIRA</b>
--	----------------------------

### 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

<b>3.1 Antihistaminiques, anticholinergiques et accident de la route : discussion des résultats finaux.</b>	<b>Pour discussion</b>
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	Aurore <b>TRICOTEL</b>
Rapporteurs	Vanessa <b>PAULY</b> et Sylvie <b>ESCOLANO</b>
Présentations	Ludivine <b>ORRIOLS</b> et Antoine <b>PARIENTE (Plateforme DRUGS SAFE)</b>
Horaire de passage	14 h 42 – 15 h 26

Les résultats des deux études ont été présentés.

#### Discussion

En préambule, les membres du GT ont été informés qu'une révision de l'arrêté actuel, qui prévoit la classification des différents médicaments en fonction de leur risque pour la conduite, était en cours de finalisation à l'ANSM. Cette révision devrait aboutir à la publication de deux arrêtés à la fin de l'année 2016.

Les principaux points discutés sont les suivants :

#### Pour les deux études

- Force des études

L'intérêt principal réside dans l'utilisation et le chaînage de bases de données de grande taille, qui permettent de répondre à des problématiques fines. Il a notamment été possible de différencier les antihistaminiques selon leur pouvoir sédatif ou non, ou encore d'aborder la problématique du risque accidentogène des médicaments sous l'angle anticholinergique.

- Représentativité des conducteurs accidentés dans l'étude

L'étude inclut environ 20% des conducteurs impliqués dans l'ensemble des accidents survenus en France entre juillet 2005 et décembre 2011, avec une sur-représentation des conducteurs impliqués dans les accidents les plus graves (mais non mortels).

- Estimation des durées moyennes de prescription

Les membres du groupe de travail se sont interrogés sur la pertinence d'utiliser les données de l'enquête EPPM d'IMS-Health pour l'estimation des durées moyennes de prescription, en particulier pour les médicaments utilisés de façon chronique. Par ailleurs, l'adaptabilité de l'enquête pour les médicaments à délivrance fractionnée (ex : méthadone, fentanyl) a été remise en cause.

- Ancienneté du traitement

La prise en compte de l'antériorité du traitement à la survenue de l'événement est une piste à exploiter dans les futures études.

- Prise en compte de l'effet-dose

L'intérêt de prendre en compte un éventuel effet-dose, au travers des quantités délivrées, a été souligné. La mise en évidence d'un tel effet pourrait témoigner d'un effet propre du médicament, plutôt que du contexte pathologique.

- Contexte pathologique

La prise en compte du contexte pathologique des sujets est primordiale. Il existe en effet une probabilité non négligeable d'interaction avec le risque d'accident (ex. maladie de Parkinson). Les investigateurs ont été invités à développer des scores de pathologie basés sur l'historique disponible des prescriptions médicamenteuses des sujets accidentés.

#### Etude 'Antihistaminiques'

- Hydroxyzine et divergence des résultats issus des analyses case-cross over vs. responsabilité

Afin de pallier les difficultés d'interprétation des résultats issus des deux analyses (en case-cross over et en responsabilité), la nécessité d'effectuer une analyse en case-cross over stratifiée sur le caractère responsable a été soulignée.

#### Etude 'Anticholinergiques'

- Co-délivrances

Bien qu'un ajustement sur la consommation de médicaments portant un pictogramme ait été effectué dans les analyses, la co-délivrance n'est pas prise en compte. Les sujets sont considérés exposés aux anticholinergiques quel que soit le nombre de médicaments anticholinergiques délivrés. Ce choix méthodologique a été guidé par la difficulté d'évaluer le pouvoir anticholinergique des médicaments en l'absence de classifications robustes.

Il convient de noter que l'analyse en case-cross over permet d'ajuster sur les co-délivrances dans les seuls cas où l'exposition est constante au cours du temps.

- Choix de l'axe cholinergique

L'exploration de l'exposition médicamenteuse sous l'angle de l'effet anticholinergique semble finalement peu adaptée. Il existe trop de diversité de situations, trop de propriétés collatérales des médicaments qui peuvent être impliqués dans la survenue des événements. Une analyse par classe, voire par médicament, semble plus appropriée.

#### **Liste des analyses complémentaires demandées :**

- Pour les médicaments à utilisation chronique, effectuer une analyse de sensibilité en utilisant les durées moyennes de prescription estimées à partir des données de l'EGB.
- En l'absence de prise en compte des co-délivrances dans les analyses, décrire l'exposition médicamenteuse aux anticholinergiques des conducteurs accidentés.
- Pour l'analyse 'Hydroxyzine', effectuer une analyse en case-cross over stratifiée sur le caractère responsable ou non des conducteurs. L'exploration d'un effet dose dans l'analyse de responsabilité pourrait par ailleurs être utile.

<b>3.2 Devenir médical des femmes avec implant mammaire à partir des données du SNIIRAM : discussion du protocole et des premiers résultats.</b>	<b>Pour discussion</b>
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	Sandrine COLAS
Présentations	Marie-Anne <b>BOTREL</b> et Emmanuel <b>OGER</b>
Horaire de passage	15 h 26 – 16 h 35

## Contexte :

Les prothèses mammaires implantables (PMI) sont des dispositifs médicaux implantables.

Historique d'interdiction aux USA (1992-2000) et en France (1995-2000) suite à la suspicion d'effets nocifs sur la santé liés aux implants mammaires en silicone. Ces interdictions ont été levées, après évaluation par la FDA et européenne, qui n'a pas permis de mettre en cause les implants dans les effets rapportés (cancers et maladies auto-immune). Des discussions persistent dans la littérature autour de cas (maladies neurologiques, maladies auto-immunes, cancer du sein).

En France, l'« Affaire PIP » (= mise au jour d'une fraude en fabrication en mars 2010, suite à un nombre élevé de signalements de matériovigilance rapportant des ruptures de ces implants) a conduit à de nombreuses explantations préventives. Elle a soulevé à nouveau des questions sur la sécurité des PMI, notamment suite aux signalements de cas de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) d'un type spécifique aux femmes implantées avec PMI (non rencontré ailleurs).

Une demande avait été formulée par le Ministère de la Santé de suivre les femmes implantées par PMI PIP. Une étude de faisabilité avait été confiée à une équipe académique ; la conclusion est qu'une telle étude est difficilement réalisable essentiellement pour un problème de biais majeur de recrutement des femmes (lié au profil particulier des femmes implantées à visée esthétique).

=> Face à la nécessité de fournir des données objectives quant au devenir des femmes porteuses de PMI, une étude a été commandée à la plateforme de Rennes ; les objectifs étaient de :

- décrire la fréquence et les délais de révision / ré-intervention de la PMI
- décrire la fréquence et la survenue des effets indésirables graves (donnant lieu à une hospitalisation), à partir des données du SNIIRAM

Un comité scientifique et technique a été nommé pour cette étude.

**A noter :** les résultats de cette étude sont particulièrement attendus par les pouvoirs publics et les associations des patientes, ainsi que le ministère de la santé ; un comité de suivi ministériel a été mis en place, dirigé par le Pr Benoît Vallet, DGS.

## Présentation du protocole :

Il s'agit d'une étude descriptive des femmes porteuses de PMI (toutes marques, tous modèles) et de leur devenir.

### **Objectifs :**

Décrire les femmes et le devenir médical des femmes porteuses de PMI, au travers des données du SNIIRAM. Ces femmes seront étudiées en trois sous-cohortes : 1) femmes implantées pour reconstruction mammaire (cohorte « cancer », 2) femmes implantées pour motif esthétique remboursé (cohorte « esthétique remboursé »), 3) femmes implantées pour motif esthétique non remboursé (cohorte « esthétique non remboursé »)

- Description des antécédents, de la consommation médicale et suivi avant la pose
- Description de la consommation médicale et suivi après la pose
- Description de la survenue d'évènements graves de santé.

### **Population :**

La population cible était les femmes ayant bénéficié d'une implantation de PMI (définie par l'acte chirurgical de pose), dont la date d'implantation était connue, entre 2006 et 2014.

La cohorte « cancer » a été identifiée par la présence d'au moins une hospitalisation avec les codes CIM-10 appropriés DP, DR, DAS de RUM dans l'année précédant la pose ou un de ces codes CIM-10 à la date d'implantation +/- remboursement de traitement inhibiteur de l'aromatase ou anti-œstrogène dans l'année précédant la pose.

### **Variables d'intérêt :**

Les antécédents étaient identifiés par les codes CIM-10 des ALD, DP, DR, DAS dans l'année précédant la pose +/- délivrance de traitements médicamenteux (pour les maladies le justifiant, par exemple le diabète).

De même pour la survenue d'évènements de santé : ils étaient identifiés par les codes CIM-10 des DP, DR, DAS des hospitalisations après la pose, mise en ALD après la date de pose, +/- le remboursement de certains médicaments marqueurs.

Les évènements d'intérêt étaient :

- les effets indésirables liés aux prothèses : les reprises (changements de prothèses, ablation de prothèse, remplacement de loge), les complications mécaniques, les siliconomes, les nodules,
- la survenue d'un cancer du sein, autres cancers, LAGC, maladies auto-immunes (les mêmes que pour l'étude Gardasil).

Le suivi / la consommation médical(e) étaient étudiés en nombre de consultations médicales (généralistes / spécialistes), et examens de contrôle et examens diagnostiques après la pose.

Le suivi pour la recherche des évènements de santé s'arrêtait au 31/12/2014 (date de point) ou à la date de dernière nouvelle ou à la date de décès.

### Présentation des premiers résultats :

#### **Remarque liminaire importante :**

*La cohorte des femmes implantées pour motif esthétique non remboursé est très incomplète : ces femmes sont très difficilement identifiables :*

*- pour celles implantées en centre hospitalier, les NIR ne sont pas bien renseignés : ces séjours remontent dans le PMSI en anomalie, ce qui ne permet pas de chaîner avec les autres tables / bases pour identifier les antécédents et le devenir= 80 000 femmes (dont on ne peut décrire que l'âge et les caractéristique du séjour : 35 ans d'âge moyen, 98% de GHM pose esthétique, 97% de pose bilatérales, 80% dans un établissement privé).*

*- par ailleurs, une partie des femmes implantées pour raison esthétique non remboursé est implantée en installation autonome de chirurgie esthétique dont les données ne remontent pas du tout dans le PMSI.*

*Dans la cohorte esthétique non remboursé, seulement 18 000 femmes ont été identifiées, ce qui représente 20% de l'attendu.*

*Le suivi médical de ces femmes n'est pas possible non plus, puisqu'on ne peut pas les chaîner dans le SNIIRAM.*

#### **Résultats descriptifs :**

115 000 séjours présents dans les extractions SNIIRAM fournies par l'ANSM, représentant 93 000 femmes avec un acte d'implantation de PMI.

Les caractéristiques des femmes des 3 cohortes sont différentes (l'âge moyen dans les cohortes esthétiques remboursé / non remboursé respectivement est de 30 et 35 ans ; 52 ans dans la cohorte « cancer ») ; de même pour les codes d'actes de pose ; de même pour le type d'actes de reprise.

La durée moyenne de suivi est de 4 ans ½ (le suivi max est de 9 ans).

Les incidences de reprise sont également différentes entre les 3 cohortes. La durée de vie de l'implant est plus longue dans les cohortes esthétiques que dans la cohorte cancer : à 9 ans de suivi, 50% de PMI non reprises dans la cohorte cancer, 84% et 87% de PMI non reprise en cohortes esthétiques.

Les autres résultats sur le devenir médical des femmes n'ont pas été présentés.

**A noter que suite à l'affaire PIP, une instruction de modification du codage entraine que des remplacements préventifs de prothèse ont été codés en simple ablation (la prothèse étant facturée à part et non remboursée).**

#### **Forces de l'étude :**

La description des cohortes, la description des reprises, des évènements post-pose sont des informations nouvelles et très importantes pour les chirurgiens plastiques et les médecins amenés à suivre les femmes implantées par PMI, ainsi que pour les tutelles.

#### **Les limites de l'étude :**

- Pas de données sur le type d'implant

- La cohorte esthétique captée représente environ 20% des femmes implantées pour raison esthétique non remboursée
- Recul d'un an pour détecter les cas prévalents : suffisant ?
- Durée de suivi courte : 4.5 ans pour détecter certains outcomes
- Possible problème de datation de l'évènement cancer (du fait de l'algorithme)
- Les prestations non remboursées (pré et post-pose) ne sont pas dans le SNIIRAM => pour les femmes implantées pour motif esthétique : on n'arrive pas à connaître correctement leur suivi / consommation de soin pré / post pose.
- Il s'agit d'une étude descriptive : Souci d'interprétation des résultats car pas de groupe de référence (=> il ne faut pas interpréter ?)

### Conclusion :

**Intérêts de l'étude :** elle apporte des informations tout à fait nouvelles (non connues auparavant en France) intéressantes et essentielles sur la population implantée et la dynamique post-pose

Cette étude fait suite à une demande du ministère : l'ANSM a bien précisé qu'il s'agit d'une étude exclusivement descriptive. Il est donc important dans le rapport d'insister sur cet aspect et de bien rendre explicite qu'avec ce type d'étude, la survenue de x% de la pathologie P ne signifie pas, sauf preuve du contraire, que P soit liée à l'implant.

Se pose par conséquent la question de l'interprétation des résultats, en l'absence de groupe de comparaison.

Le rapport intermédiaire est en cours de rédaction, validation par le comité scientifique courant octobre et transmission à l'ANSM prévue fin octobre.

Avant le rapport final, il faudra trancher cette question de savoir si on identifie (on peut identifier ?) un groupe de référence pour interpréter les résultats en termes de comparaison avec ce groupe, ou si on se limite à la description des incidences.

### Echanges et Discussions durant le GT

Ils ont porté essentiellement sur la question suivante : faut-il aller au-delà de la visée descriptive et comparer ces résultats avec un groupe « témoin » ?

La question majeure ici est alors de savoir comment constituer le groupe « témoin » (= groupe de comparaison), en particulier sur quelles caractéristiques choisir les témoins ?

Pour la cohorte « cancer » : on pourrait éventuellement utiliser les registres par exemple, mais on ne connaît pas le stade du cancer dans le SNIIRAM ; ce qui limite les possibilités de comparaison pertinentes.

De plus, alors que la question de la balance bénéfique/risque se pose pour la population des implantées pour motif esthétique (donc en bonne santé), elle se pose moins pour la cohorte cancer. Le problème est que pour la cohorte « esthétique », il est très compliqué d'identifier une population de référence « adéquate ». On cherche à comparer ces femmes qui choisissent de se faire implanter une PMI pour raison esthétique à des femmes de même profil, c'est-à-dire plutôt jeunes et en bonne santé. La réponse à laquelle on souhaiterait répondre pour cette population est : existe-t-ils des risques associés à la pose d'un implant ? Si oui quels sont-ils ?

Pour autant, ce n'est pas pertinent de comparer ces femmes chirurgie esthétique non remboursé au tout venant. D'une part, ces femmes implantées sont probablement en meilleure santé que la population générale. D'autre part, ce sont des déterminants sociaux et/ou psychologiques qui gouvernent en partie ce type d'implantation (dans la littérature, ces femmes implantées pour raison esthétique non remboursé, consomment plus de tabac, plus d'alcool, prennent davantage de contraception orale non remboursée) et malheureusement, on ne dispose pas de ces informations dans le SNIIRAM. Il est donc très compliqué de trouver le groupe témoin adapté pour pouvoir répondre à la question « y-a-t-il un risque associé à l'implantation d'un PMI à visée esthétique ? » et il sera difficile d'ajuster sur ces facteurs. Choisir des femmes de même âge, et/ou de même profil de consommation de soins est-il suffisant ?



Une option envisagée était d'utiliser l'EGB, comme échantillon de « population générale », en y appliquant les mêmes algorithmes que dans le SNIIRAM (pour y détecter de la même façon antécédents et outcomes), avec un appariement sur l'âge, sur le profil de consommation de soins, sur les ALD, pathologies, indice de défavorisation sociale... Mais cet appariement ne sera probablement pas suffisant pour obtenir des groupes comparables.

Un autre groupe témoin initialement évoqué était les femmes ayant reçu une chirurgie esthétique non remboursée, autre qu'une PMI, le problème étant que ces chirurgies sont très mal captées dans le SNIIRAM / l'EGB du fait qu'elles ne sont pas remboursées et que tous les actes y afférant ne sont pas remboursés (donc pas enregistrés) non plus ; la constitution d'un tel groupe témoin n'est pas envisageable au final.

L'utilisation des grandes cohortes a été évoquée, mais ne sera pas possible : elles ne contiennent pas les infos nécessaires.

L'utilisation des registres a également été évoqué : s'il existe un effet biologique des PMI, pas de raison qu'il ne se manifeste pas chez les femmes implantées suite à cancer du sein, on pourrait donc utiliser les registres à la fois pour les femmes implantées suite à cancer et à but esthétique.

#### La proposition du groupe de travail :

- Identifier et décrire via la littérature les caractéristiques des femmes qui choisissent de se faire implanter une PMI pour motif esthétique.
- Dans la mesure du possible :
  - o Constituer un groupe « témoin » « population générale » dans l'EGB, avec un appariement sur l'âge
  - o Caractériser, en terme de profil de consommation de soins, d'ALD, de pathologies, d'indice défavorisation sociale, CMU,..., la cohorte PMSI des femmes porteuse de PMI « esthétique » vs ce groupe de femmes « population générale » EGB puis
  - o Identifier si les 2 groupes sont comparables ou non sur les indicateurs mesurables, pour statuer s'il sera réaliste ou non d'utiliser ce groupe « population générale » comme groupe témoin.

**=> Si les 2 groupes sont très différents, conclure qu'il n'y a pas de référentiel pour comparer la cohorte des femmes implantées à but esthétique qui permettrait d'interpréter les résultats et comparer le devenir.**

**Cette étude soulève très bien les limites du SNIIRAM dans lequel il serait extrêmement utile de colliger aussi les médicaments / produits / actes non remboursés, à des fins d'étude d'utilité générale.**

<b>3.3 Risque de survenue d'événements hépatiques graves associé à l'exposition à l'agomélatine (Valdoxan®) :</b> discussion du protocole et des premiers résultats.	<b>Pour discussion</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Responsable du dossier	Cédric <b>COLLIN (présentation)</b>
Nom des évaluateurs	Sophie <b>BILLIOTI DE GAGE (présentation)</b>
Horaire de passage	16 h 31 – 17 h 40

### Contexte/objectif :

L'agomélatine, AGM (Valdoxan®) est un nouvel antidépresseur (agoniste mélatoninergique et antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> de la sérotonine) commercialisé en France depuis mai 2010 dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. L'AGM fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et d'un PGR européen pour le risque hépatique potentiel suggéré dans les essais cliniques. Contrairement aux autres antidépresseurs disponibles en France, une surveillance régulière des transaminases est imposée avant l'instauration du traitement et au cours du suivi des patients traités par AGM. Il n'existe pas de données provenant d'études observationnelles permettant d'évaluer l'incidence des atteintes hépatiques graves potentiellement liées à l'AGM ou de comparer ce risque éventuel à celui d'autres antidépresseurs.

Les objectifs de cette études sont (i) de décrire et de comparer des caractéristiques des utilisateurs incidents d'AGM, d'ISRS (par famille thérapeutique) et des autres antidépresseurs recommandés en première intention entre 2010 et 2015 (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la sérotonine-ISRS, Inhibiteurs de la Recapture de la sérotonine et de la Noradrénaline-IRSNA, autres antidépresseurs non imipraminiques et non Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase-IMAO) (ii) d'estimer les taux d'incidence d'événements hépatiques graves chez les individus exposés à l'AGM et aux autres antidépresseurs recommandés en première intention sur la période étudiée (iii) de déterminer le risque de survenue d'événements hépatiques graves chez les initiateurs d'AGM versus ISRS et à titre exploratoire chez les initiateurs d'IRSNA ou d'antidépresseurs dits « autres » (par molécule) versus ISRS.

### Présentation du protocole :

Une étude observationnelle de type cohorte a été mise en place à partir des données du SNIIRAM. Les sujets initiant un traitement par AGM ou par un autre antidépresseur d'intérêt entre 2010 et 2015 ont été inclus. Le critère de jugement principal est la survenue d'une hospitalisation en raison d'une atteinte hépatique aiguë survenant dans les 6 à 12 mois après la mise sous traitement. Les taux d'incidence d'atteinte hépatique grave, standardisés sur le sexe et l'âge ont été déterminés chez les initiateurs d'AGM, d'ISRS et des autres antidépresseurs d'intérêt (par molécule). Le risque d'atteinte hépatique grave sera déterminé en utilisant un modèle de Cox ajusté sur les principaux facteurs de confusion (sexe, âge, indicateurs du niveau socio-économique, antécédents hépatiques, antécédents psychiatriques, association à d'autres antidépresseurs au cours du suivi, délivrance de médicaments hépatotoxiques avant l'inclusion ou au cours du suivi, facteurs de risques ou de sévérité d'hépatotoxicité médicamenteuse : diabète, immunodépression, éthylisme chronique, dépendance aux opiacées, indicateur de tabagisme, obésité morbide) pour les initiateurs d'AGM versus ISRS, et les initiateurs d'autres antidépresseurs d'intérêt (par molécule) versus ISRS.

### Présentation des premiers résultats :

Les analyses descriptives mettent en évidence des profils d'utilisateurs différents selon le type d'antidépresseur. Les initiateurs d'AGM étaient plus jeunes, avec des antécédents psychiatriques plus fréquents et plus sévères que les initiateurs d'autres antidépresseurs d'intérêt. Les initiateurs d'antidépresseurs dits autres (hors AGM) étaient plus âgés et présentaient plus souvent des comorbidités.

Parmi les 5 256 560 initiateurs d'antidépresseurs inclus, 872 atteintes hépatiques graves ont été mises en évidence (taux d'incidence standardisés variant entre 27 et 90 pour 100 000 personnes année selon les antidépresseurs ; taux d'incidence de 46 pour 100 000 personnes année pour l'AGM). Les taux d'incidence les plus élevés concernaient les antidépresseurs dits « autres » hors AGM (i.e. miansérine, mirtazapine et tianeptine).

Les analyses préliminaires ajustées sur le sexe et l'âge ne mettaient pas en évidence un risque augmenté d'événements hépatiques graves pour les initiateurs d'AGM de venlafaxine et de duloxétine versus ISRS. Le risque était augmenté de 40 à 100% pour les autres antidépresseurs recommandés en première intention sur la période d'étude dans les analyses ajustées sur le sexe et l'âge.

### Conclusion :

A ce stade il n'y a pas d'excès de risque majeur mis en évidence dans les analyses univariées pour les initiateurs d'AGM, de venlafaxine et de duloxétine *versus* ISRS, à confirmer par les analyses multivariées. Le suivi hépatique à l'initiation de l'AGM ne paraît pas optimal (effectué chez 35% des initiateurs).

Les analyses multivariées futures confirmeront ou non l'excès de risque d'atteintes hépatiques graves observé dans les analyses ajustées sur le sexe et l'âge pour le milnacipran, la miansérine, la mirtazapine et la tianeptine, mais potentiellement sensible à l'ajustement sur les autres cofacteurs.

### **Principaux points discutés :**

- **Importance de renseigner le profil des prescripteurs (généraliste ou psychiatre) d'antidépresseurs.** L'AGM pourrait être plus souvent prescrite par des psychiatres que par des généralistes contrairement à d'autres antidépresseurs. Les psychiatres prenant en charge des patients généralement plus sévères, la probabilité d'association de l'AGM avec un autre traitement antidépresseur (mise à profit de l'effet bénéfique de l'AGM sur l'endormissement fréquent dans les troubles dépressifs) ou d'autres traitements hépatotoxiques pourrait être plus forte que celle des autres antidépresseurs d'intérêt.

- **Difficulté de mettre en évidence l'origine médicamenteuse d'une hépatite.** Le foie serait l'appareil le plus compliqué pour la mise en évidence de l'origine médicamenteuse d'une atteinte observée. Les codes identifiés manquent peut-être de spécificité. Il est aussi possible d'avoir une dilution de l'effet mesuré en regardant un nombre trop large de codes d'événements ne correspondant pas tous aux types d'atteintes attendues pour tel ou tel antidépresseur. Des analyses de sensibilité considérant différents codes pour les événements ont été prévues dans le protocole initial de l'étude.

- **Différence de risque chez les patients utilisant l'AGM en première intention versus les utilisateurs du traitement après récurrence d'un épisode dépressif précédent.** Les résultats indiquent que l'AGM est prescrite à des patients plus sévères ayant reçus plus souvent que les autres des antidépresseurs dans les 6-12 mois précédant l'inclusion. Il serait intéressant d'explorer si ces patients sont plus à risque de développer une atteinte hépatique sévère que les individus naïfs de traitement antidépresseur dans l'année précédant la date d'inclusion.

- **Ne pas considérer comme événements d'intérêt ceux associés à un code d'intoxication médicamenteuse volontaire**

- **Revoir l'algorithme d'identification de l'abus d'alcool.** L'abus d'alcool est un facteur de confusion massif. Les événements les plus couramment identifiés correspondent à des codes non spécifiques et pourraient être associés à des atteintes en lien avec l'alcool plutôt qu'à une intoxication médicamenteuse. Les psychiatres suivent des patients généralement plus sévères (potentiellement aussi ceux ayant un problème avec l'alcool) et seraient aussi ceux qui prescrivent le plus souvent l'AGM. Il est primordial d'optimiser la détection des patients avec abus d'alcool dans la base. Dans ce but il a été proposé (i) de remonter plus loin dans l'historique des patients et (ii) d'inclure l'algorithme visant à identifier l'indication alcool du baclofène, développé par la CNAM.

- **Revoir l'algorithme d'identification des antécédents d'atteintes hépatiques.** Comme pour l'abus d'alcool les antécédents d'atteintes hépatiques sont des facteurs de confusion majeurs. La fréquence de ces antécédents paraît sous-estimée d'après les résultats préliminaires. Il a été proposé de revoir l'algorithme d'identification de ces atteintes (i) en ajoutant des codes actes spécifiques à des atteintes hépatiques qui seront validés par un spécialiste gastro-entéro-hépatologue et (ii) en remontant plus loin dans l'historique des patients.

- **Prendre en compte le suivi hépatique.** Le bilan hépatique pourrait permettre d'identifier des sujets à risque d'événement ultérieur, et être à l'origine d'arrêts précoces du traitement. Il est important de prendre en compte le suivi hépatique dans l'ajustement, ce dernier étant réalisé plus souvent pour l'AGM (nécessité du suivi hépatique mentionné dans le RCP) que pour les autres antidépresseurs d'intérêt.

- **Description des individus avec arrêt précoce du traitement antidépresseur.** Cette description pourrait être effectuée en vue de recommandations ultérieures ciblées visant à une meilleure prise en charge des patients atteints de troubles dépressifs.

- **Intérêt d'un design complémentaire de type « cas pris comme son propre témoin ».** Un tel design serait tout à fait applicable et recommandable pour cette étude afin de prendre en compte l'effet des facteurs de confusion constants dans le temps et difficiles à mesurer sur les bases de données administratives (ex : abus d'alcool, tabagisme, obésité morbide, certaines atteintes hépatiques chroniques etc.). A noter : les expositions chroniques tendent à diluer l'effet (design recommandé pour les expositions de courte durée, ici, 40-50% des patients n'ont qu'une seule délivrance d'antidépresseur au cours du suivi) (ii) comme pour les analyses principales risque de diluer l'effet en introduisant des patients avec une délivrance unique sans réelle consommation du traitement.