

Numéro unique de document : GT272014053

Date document : 15.12.14

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé

Séance du mercredi 10 décembre 2014 approuvé le 09 avril 2015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Eric BRANGER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alexis ELBAZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
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"/>	
Philippe RICORDEAU	CNAMTS - Invité		<input checked="" type="checkbox"/>
Alain WEILL	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	
Christophe CHAIGNOT	CNAMTS - Invité	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel OGER	CRPV Rennes	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne DOUSSIN	INVS - Invité		<input checked="" type="checkbox"/>
Laurent FLEURY	Chef de pôle - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	
Javier NICOLAU	INVS - Invité		<input checked="" type="checkbox"/>
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"/>	
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"/>	
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Hélène SEM	Assistante pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Laure VEYRIES	Evaluateur ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mahmoud ZUREIK	Chef de pôle EPS / Pdt	<input checked="" type="checkbox"/>	

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption du CR du Groupe de travail 'Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé' en date du 11.09.14 (13h30)	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	« Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes » : Présentation du protocole d'étude (13h45)	Pour discussion
2.2	« Fluoroquinolones orales et risque de décollement rétinien » : Présentation des résultats d'étude (14h30)	Pour discussion
2.3	« Observance vis à vis des recommandations relatives aux tests de grossesse chez les femmes traitées par isotrétinoïne orale en France » : Présentation des résultats d'étude (15h15)	Pour discussion
2.4	Plateformes en Pharmacoépidémiologie (15h45) <ul style="list-style-type: none"> Pharmaco-Epidémiologie des Produits de Santé (PEPS) - E.Oger Plateforme d'Evaluation systématisée du Médicament en Population (DRUGS-SAFE) - A.Pariente 	Pour information
3.	Tour de Table (17h00)	

Déroulement de la séance

1. INTRODUCTION	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	NA
Horaire de passage	13 :30 à 13 :45
Le compte rendu du Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé du 11 septembre 2014 a été adopté. L'avis du groupe sera indiqué de façon non individualisé sauf si demande explicite du membre.	
2. Dossiers thématiques	
2.1	« Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes » : Présentation du protocole d'étude (13h45)
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Sara MIRANDA
Horaire de passage	13H45
<u>Présentation du projet</u>	
<p>Introduction : L'infection à papillomavirus (HPV) est une infection sexuellement transmissible très fréquente dans la population générale. Parmi la centaine de papillomavirus (HPV) connue, 40 sont à tropisme génital préférentiel et une quinzaine est associée à des cancers. Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV oncogènes.</p> <p>Deux vaccins sont disponibles contre les infections dues à certains HPV : Gardasil®, vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18) commercialisé en France depuis 2006 et Cervarix®, vaccin bivalent (types 16 et 18) depuis 2008. Le profil de sécurité de ces vaccins est surveillé de près depuis la mise sur le marché, notamment le risque potentiel de maladies auto-immunes (MAI). En effet, plusieurs mécanismes d'induction ou stimulation de l'auto-immunité ont été suggérés.</p> <p>Contexte : Aucun signal n'a pour le moment émergé des études pharmacoépidémiologiques disponibles, la fréquence de survenue de MAI chez les filles vaccinées avec le Gardasil® n'étant pas significativement différente de celles qui ne l'ont pas été dans l'ensemble des études. Toutefois, pour consolider ces données, une étude française a été mise en place courant 2014 par l'ANSM en collaboration avec la CNAMTS sous la supervision d'un comité scientifique pluridisciplinaire.</p> <p>Résumé du protocole : Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, de type exposé/non exposé, réalisée à partir des données du SNIIRAM, incluant toutes les filles âgées de 13 à 16 ans entre janvier 2008 et décembre 2012 et affiliées au moins deux ans avant l'inclusion au régime général <i>stricto sensu</i> de l'assurance maladie. Sont exclues les filles ayant eu au moins un remboursement pour un vaccin anti-HPV avant la date d'inclusion, ainsi que celles issues de grossesses multiples.</p> <p>L'exposition aux vaccins anti-HPV est traitée comme variable dépendante du temps : une même fille, qui n'est pas vaccinée initialement devient exposée après la vaccination (modèle à changement unique). La fin du suivi des filles se termine lorsque l'une des conditions suivantes est rencontrée : survenue de l'évènement d'intérêt ; atteinte de l'âge de 17 ans ; survenue d'un décès ; ou à 24 mois de suivi afin de</p>	

limiter des éventuels biais différentiels liés à un suivi trop long chez les filles jamais vaccinées au cours du suivi.

Les évènements d'intérêt de l'étude incluent des pathologies neurologiques, rhumatologiques, hématologiques et endocriniennes. La survenue des EI sera identifiée via les données d'hospitalisation (diagnostics principaux ou reliés dans le PMSI-MCO) et les données du référentiel des ALD, ou encore par l'initiation d'un traitement spécifique pour certains « outcomes ».

Le modèle de régression de Cox sera utilisé pour les analyses principales en prenant l'âge comme échelle de temps.

Les cofacteurs d'ajustement pris en compte au cours des analyses sont l'âge, l'année de début de suivi, la région, les « proxies » du niveau socioéconomique (couverture maladie universelle complémentaire, indice de désavantage social), un indicateur caractérisant l'utilisation du système de santé (consultations ou hospitalisations dans l'année précédant le début de suivi ou de vaccination), l'administration d'autres vaccins avant ou au cours du suivi, la survenue d'autres évènements d'intérêt et les antécédents de MAI.

Le calendrier de l'étude, prévoyant des résultats finaux pour la fin du deuxième trimestre 2015, a été présenté.

Discussion

La discussion s'est focalisée sur la durée de suivi des individus :

La proposition présentée au groupe étant de découper le suivi de chacune des filles en plusieurs périodes d'observation successives : une période d'observation sera définie par un suivi de 24 mois, indépendamment du temps total de suivi. Ainsi, une même personne incluse dans l'étude peut contribuer pour plusieurs périodes d'observation (PO). A la fin de chaque PO, si les données ne sont pas censurées, le sujet est à nouveau inclus dans l'étude pour une nouvelle PO. Comme dans le modèle d'analyse principale, les sujets peuvent contribuer pour une ou plusieurs PO mesurées en personnes-année (PA) « non exposées » et, en revanche, en cas de vaccination, ils débiteront une nouvelle PO en tant que PA « exposées » à la date de la première dose de vaccin délivrée. La date d'origine d'une PO sera : la date de début du suivi ou la date de début d'une nouvelle PO. La fin d'une PO sera définie par la date de fin du suivi, l'atteinte de la durée maximale de suivi par période d'observation (24 mois) ou la date de la première dose de vaccin remboursée.

Les membres du groupe ont souligné le caractère original et particulièrement compliqué de la méthode proposée. Il a été suggéré, à l'unanimité, qu'un modèle prenant l'âge comme échelle de temps devrait plus simplement solutionner les éventuels problèmes liés à une différence entre les temps de suivi.

Il a donc été convenu que le modèle de Cox, considérant l'exposition comme variable dépendante du temps et prenant l'âge comme échelle de temps sera utilisé pour l'analyse principale.

2.2	« Fluoroquinolones orales et risque de décollement rétinien » : Présentation des résultats d'étude (14h30)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Fanny RAGUIDEAU
Horaire de passage	14h30

Résumé du projet :

Contexte: Une publication récente a fait émerger une association entre la prise d'un traitement antibiotique de la classe des fluoroquinolones par voie orale et le risque de décollement rétinien chez les utilisateurs actuels. D'autres études épidémiologiques ont montré des résultats controversés. Compte tenu de la place importante des fluoroquinolones dans l'arsenal thérapeutique français, il est apparu nécessaire d'étudier cette association à partir d'une base de données française.

Objectif principal: Etudier l'association entre l'utilisation actuelle de fluoroquinolones par voie orale, défini comme une utilisation dans les 10 jours précédant la date du décollement rétinien, et le risque de survenue de décollement rétinien.

Matériel et méthodes: Une étude de série de cas auto-appariés a été conduite à partir de la base de données du Sniiram (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie), plus précisément des données de consommation inter-régime (DCIR) chaînées aux données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information d'hospitalisation (PMSI). Entre le 1^{er} juillet 2010 et le 31 décembre 2012, 19 723 patients adultes présentant un décollement rétinien et répondant aux critères de sélection ont été inclus dans notre étude.

Résultats: Sur les 487 patients exposés aux fluoroquinolones pendant la période d'observation, 54 avaient eu un décollement rétinien au cours de la période à risque (10 jours) et 433 avaient eu un décollement rétinien pendant la période témoin (maximum de 120 jours). L'exposition aux fluoroquinolones était significativement associée à la survenue d'un décollement rétinien dans les 10 jours, avec un rapport des taux d'incidence ajusté de 1,62 (1,25-2,09), $P < 0,0001$.

Conclusion: Notre étude a mis en évidence une augmentation significative du risque de décollement rétinien dans les 10 jours suivant la délivrance de fluoroquinolones. Ces résultats sont à prendre en compte dans la prise en charge des patients nécessitant un traitement par cette classe d'antibiotique.

Discussion :

Les principaux points soulevés ont été les suivants :

- Dans un objectif de santé publique, il pourrait être intéressant d'estimer la part du risque de décollement rétinien attribuable à la prise de fluoroquinolones.
- L'ajustement sur la corticothérapie a un impact assez important sur les résultats notamment avec le modèle de Poisson. Ceci est certainement lié à la façon dont cette variable dépendante du temps a été considérée dans le modèle.
- Il est paru important de connaître le risque de décollement rétinien dans certaines populations de patients plus à risque, notamment les patients avec antécédent de décollement rétinien, pour mieux informer médecins et patients.
- Compte tenu du mécanisme d'action suspecté (propriétés cytotoxiques sur le collagène), l'effet sur d'autres organes contenant du collagène a été questionné.

D'autre part, les résultats seront mis à jour avec les données d'hospitalisation 2013. La quantification du risque associé aux utilisations récentes et passées de fluoroquinolones (50 jours précédant le décollement rétinien) est également prévue.

2.3	« Observance vis à vis des recommandations relatives aux tests de grossesse chez les femmes traitées par isotrétinoïne orale en France » : Présentation des résultats d'étude (15h15)
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	Marie-Laure VEYRIES
Horaire de passage	15h00

Présentation des résultats de l'étude

Contexte : L'isotrétinoïne orale, traitement efficace de l'acné sévère, est un puissant tératogène. Le programme de prévention des grossesses (PPG) recommande la réalisation d'un test de grossesse (TG) dans les 3 jours précédant chaque prescription, une délivrance dans les 7 jours suivant la prescription, et un dernier TG 5 semaines après l'arrêt du traitement. Depuis mars 2010, la patiente doit également présenter un carnet consignait le résultat à des TG lors de chaque prescription et délivrance du médicament.

Objectif : L'objectif principal de cette étude était de décrire le respect des recommandations relatives aux TG chez les patientes âgées de 11 à 50 ans ayant débuté un traitement par l'isotrétinoïne orale en France entre 2007 et 2013.

Méthodes : Une cohorte de 1 367 patientes a été identifiée à partir de la base de données de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française. Elle contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et les consommations de soins. Les TG remboursés ont été analysés selon différents intervalles de temps plus ou moins restrictifs par rapport à la prescription et à la délivrance du médicament. L'association entre les taux de tests de grossesse et les caractéristiques des patientes et du traitement a été étudiée à l'aide de modèles de régression logistique.

Résultats : Le respect des recommandations relatives à la réalisation de TG s'est globalement amélioré depuis 2007. Cependant, si elles sont d'une manière générale respectées avant l'instauration du traitement (63 à 82 %), elles le sont beaucoup moins au moment des renouvellements de prescription (32 à 59 % des patientes ont un TG identifié pour chaque prescription) et encore moins après la fin du traitement (12 %). Une prescription par un dermatologue était significativement associée à une meilleure observance qu'une prescription par un médecin généraliste (Odds Ratio = 2,83 [1,83-4,37] et 2,64 [1,70-4,08] à l'instauration et pour les renouvellements respectivement).

Conclusion : Les insuffisances observées quant au respect des recommandations relatives aux tests de grossesse lors d'un traitement par isotrétinoïne orale nécessitent une évaluation des causes et une révision des mesures du PPG en conséquence.

Discussion

Aucune question ni commentaire n'a été formulé.

2.4	Plateformes en Pharmacoépidémiologie (15h45) <ul style="list-style-type: none"> • Pharmaco-Epidémiologie des Produits de Santé (PEPS) - E.Oger • Plateforme d'Evaluation systématisée du Médicament en Population (DRUGS-SAFE) - A.Pariante
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	15h45

Les responsables de chaque plateforme ont présenté leur organisation et leurs principaux axes de recherche et de développement.