

Numéro unique de document : GT022016033

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 15 décembre 2016

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Sylvie ESCOLANO	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> +	
Jean-Luc FAILLIE	Membre du GT		conférence téléphonique
Annick FONTBONNE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GRABAR	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Jean-Pierre JACQUET	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Julien KIRCHGESNER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle LACROIX	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne THIEBAUT	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/> + rapporteur	
René WULFMAN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Invités permanents extérieurs</u>			
Joël COSTE	CNAMTS		<input checked="" type="checkbox"/>
Alain WEILL	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne DANDON	HAS		Excusé remplacée par Mme PINET
Marion PINET	HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne DOUSSIN	INVS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel OGER	Plateforme Rennes		<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine PARIENTE	Plateforme Bordeaux		<input checked="" type="checkbox"/>
<u>Invités extérieurs</u>			
Lamiae GRIMALDI	LASER	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Emmanuelle BONDON	CRPV TOULOUSE	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
<u>Participants ANSM : Pôle épidémiologie</u>			

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Mahmoud ZUREIK	Directeur DSSE		<input checked="" type="checkbox"/>
Rosemary DRAY-SPIRA	Chef de 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 COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marion LASSALLE	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"/>	
Thien LE TRI	Data manager	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne MOULIN	Stagiaire M2	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Hédia MIZOURI	Gestionnaire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie RUDNICH	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle SCHAPIRO	Stagiaire HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie BILLIOTI DE GAGE	Stagiaire-doctorant	<input checked="" type="checkbox"/>	
Benjamin BOUYER	Stagiaire-doctorant		<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline FOCH	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Carole EHRARDT	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Joëlle JABAGI	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hanane LAOUAR	Stagiaire-interne	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuelle SCHAPIRO	Stagiaire HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Invités Permanents ANSM</u>			
Malika BOUSSAID	Coordonnatrice ASCI/DSSE		<input checked="" type="checkbox"/>
François CUENOT	Coordonnateur ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marie-Lise MIGUERES	Chef de pôle ASCI/DSSE	<input checked="" type="checkbox"/>	
Patrick MAISON	Directeur SURV		<input checked="" type="checkbox"/>
<u>Invités ANSM</u>			
DP2 - CARDIO			
Jean-Michel RACE	Directeur CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Céline DRUET	Directrice adjointe CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Pauline DAYANI	Evaluateur cardio	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Glenn LASTENNET	Directrice adjointe cardio	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Aude LE-MONNIER	Evaluateur CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
DP3 - NEURO			

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Catherine DEGUINES	Chef de produit NEURHO/SYNAPS	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	

DP6 - DMTCOS			
Brigitte BRIAND	Evaluateur DMTCOS/DMCHIR	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet3)	
Virginie DI-BETTA	Chef de produit DMTCOS/DMCHIR	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	
Brigitte HEULS	Evaluateur SURV/Grossesse	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2 et 3)	
Anne MOULIN	Evaluateur vigilance DMTCOS/DMCOSM	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2 et 3)	
Véronique LEMANISSIER	Evaluateur DMTCOS/DMCHIR	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet2)	
Direction SUR			
Marie-Laure VEYRIES	Référent information scientifique/SUR	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1)	
Laurent LAM	Interne SURV	<input checked="" type="checkbox"/> (sujet1 sujet2 et 3)	

Programme de séance		
1	Approbation du compte rendu de la séance du 29/09/16 (13 H 30)	Pour discussion
2.	Annonce des conflits d'intérêts (13h35)	Pour information
3.	Dossiers thématiques	
3.1	Etude de l'impact de l'utilisation des Vasoconstricteurs sur le risque cardiovasculaire : présentation des résultats et discussion. (13h40)	Pour discussion
3.2	Etude des risques potentiels associés à l'utilisation de la méthode de stérilisation définitive Essure® : présentation du protocole et des premiers résultats. (14 h 40)	Pour discussion
PAUSE		
3.3	Prothèses de hanche à surface de frottement métallique et risques systémiques. Présentation des résultats de deux études et discussion. (16 h)	Pour discussion
4.	Questions diverses	

Déroulement de la séance

1 Approbation du compte rendu de la séance du 29/09/16 (13 H 40)

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. Dossiers thématiques

3.1 Etude de l'impact de l'utilisation des Vasoconstricteurs sur le risque cardiovasculaire : présentation des résultats et discussion.

Pour discussion

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

NA

Responsable du dossier

Cédric **COLLIN**

Rapporteurs

Pierre **DUCIMETIERE** et Anne **THIEBAUT**

Présentations

Cédric **COLLIN**
Jean Michel **RACE**
Lamiae **GRIMALDI** (CRO LASER)

Horaire de passage

13 h 50 – 15 h 25

Contexte :

En novembre 2012, la commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) a notifié la persistance de très rares cas d'événements indésirables cardiovasculaires susceptibles de survenir avec les spécialités contenant des vasoconstricteurs à visée décongestionnante et a souligné l'absence de données épidémiologiques concernant l'utilisation et les risques de ces spécialités.

L'ANSM a demandé à l'ensemble des laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) de réaliser une étude de pharmacoépidémiologie afin d'évaluer l'impact en population générale de l'utilisation de ces médicaments sur les risques cardiovasculaires.

La coordination de cette étude a été confiée à l'Afipa, l'association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable et la CRO La-Ser a conduit l'étude à partir des registres PGRx. Le protocole a été validé par l'Ansm en juillet 2014 et les résultats soumis en novembre 2016.

L'objectif de l'étude était de déterminer si l'utilisation de vasoconstricteurs (VC) est associée à la survenue d'un infarctus du myocarde (IdM) ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez des sujets sans antécédents d'événements cardiovasculaires.

Présentation des résultats :

Les cas d'IdM ou d'AVC sont issus des registres PGRx-ACS et PGRx-UNV. Trois définitions de l'exposition aux vasoconstricteurs (non utilisateurs, utilisateurs certains et utilisateurs probables) ont été retenues. Trois modèles d'analyses statistiques ont été appliqués en fonction de la définition de l'exposition et de la temporalité de la fenêtre à risque.

Les résultats de l'analyse principale de cette étude « case-crossover » ne montrent pas d'augmentation du risque d'AVC et/ou d'IdM chez les patients ayant été exposés à un VC en comparaison à ceux non exposés, quelle que soit la définition de l'exposition : possible ou certaine ($OR_{aj}=0,62$ [0,36-1,09]) ; strictement certaine ($OR_{aj}=0,90$ [0,51-1,61]) et strictement certaine au cours des 2 périodes de risque et de référence ($OR_{aj}=0,84$ [0,46-1,54]).

Les résultats des analyses secondaires par type d'événement, par âge et par sexe ne mettent pas en évidence d'augmentation de risque quel que soit le statut de l'exposition et le modèle de l'analyse. De même, l'ensemble des analyses de sensibilité ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement cardiovasculaire.

Plusieurs analyses complémentaires portant sur la présence d'antécédents d'hypertension ou de traitement antihypertenseur, la prise en compte de l'âge en 3 catégories et la présence d'un traitement par bêta-bloquant ne montrent pas d'augmentation du risque

Ainsi, les résultats suggèrent que l'utilisation de médicaments vasoconstricteurs n'est pas associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) chez les individus sans antécédents de pathologies cardiovasculaires.

Discussion

Le groupe de travail a reconnu la validité de l'étude. Il a été apprécié les nombreuses analyses complémentaires et analyses de sensibilité réalisées et le groupe a considéré l'ensemble des résultats comme robustes.

La discussion au cours de la séance a principalement porté sur quelques remarques méthodologiques et sur l'interprétation des résultats de cette étude. Compte tenu du faible taux d'exposition aux VC, l'analyse par voie d'administration n'a pu être réalisée, bien qu'initialement demandée par l'Ansm. Un biais de mémorisation est probable en raison du recueil des informations sur l'exposition par interview a posteriori, ce qui a probablement conduit à biaiser les OR vers la valeur 1. Une analyse complémentaire pour mieux appréhender l'impact des expositions classées comme « possibles » a été suggérée. Il s'agirait, en analyse de sensibilité, de prendre en compte tous les utilisateurs probables comme exposés pendant la période à risque.

Le groupe a ensuite plus particulièrement discuté les caractéristiques des cas sélectionnés et leur impact sur l'interprétation des résultats. Les cas inclus dans l'étude, conformément aux critères pré-définis, correspondent à des cas incidents plutôt peu graves, ayant survécu à l'événement et qui étaient capables de répondre aux questionnaires de l'enquête plusieurs jours après. De plus, il s'agit de sujets relativement jeunes, n'ayant pas ou peu d'atteintes coronaires ou artérielles, de facteurs de risque ou de pathologies cardiovasculaires graves, et sans antécédents d'IdM ou d'AVC documentés. Les résultats s'appliquent donc uniquement à ce type de populations, et le résultat de l'étude suggérant une absence d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires liée à l'utilisation des vasoconstricteurs ne peut être extrapolé à une population de sujets à risque sur le plan cardiovasculaire.

Ainsi, les experts ont estimé que l'étude menée apporte une réponse valide à la question spécifique qui était posée, en l'occurrence l'existence ou non d'un risque fréquent d'événement cardiovasculaire incident, non léthal et non responsable de séquelles majeures, chez des personnes sans risque cardiovasculaire identifié. En revanche, il est important de noter que l'étude menée n'est pas en mesure de répondre à la question d'une éventuelle augmentation du risque cardiovasculaire liée aux vasoconstricteurs chez des personnes à risque.

De plus, si l'étude fournit des éléments en défaveur de l'existence d'un risque fréquent d'événements cardiovasculaires sans séquelle majeure, en revanche le design mis en œuvre et les effectifs inclus ne permettent pas de répondre à la question d'un risque rare et/ou d'événement cardiovasculaire invalidant voire léthal.

3.2 Etude des risques potentiels associés à l'utilisation de la méthode de stérilisation définitive Essure® : présentation du protocole et des premiers résultats.	Pour discussion
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA

Responsable du dossier	Kim BOUILLON
Rapporteurs	Sophie GRABAR et Isabelle LACROIX
Présentations	Kim BOUILLON
Horaire de passage	15 h 25 – 16 h 25

Contexte :

Le dispositif Essure est une méthode de stérilisation tubaire permanente utilisée chez les femmes majeures en âge de procréer. Il est commercialisé en France depuis décembre 2002. Il consiste en l'introduction d'un implant de 4 cm de longueur dans les trompes de Fallope par les voies naturelles (vagin et col de l'utérus) à l'aide d'une hystérocopie.

L'intérêt principal de ce dispositif par rapport à la méthode de référence - la ligature des trompes par voie coelioscopique - réside dans le fait qu'il ne nécessite pas d'anesthésie générale et qu'il n'y pas de risques liés aux gestes techniques (plaie viscérale, vasculaire, vésicale). Cependant, le dispositif Essure est efficace au bout de 3 mois après sa pose. Ceci impose deux contraintes : nécessité de poursuivre une contraception pendant 3 mois et de réaliser un examen de contrôle pour confirmer ou non la bonne pose.

L'efficacité et la sécurité de ce dispositif ont été mises en cause récemment aux Etats-Unis et en France après notifications d'événements indésirables incluant notamment douleur persistante, perforation de l'utérus ou de trompes de Fallope suite à la migration de l'implant, saignements anormaux, allergie ou réaction d'hypersensibilité, grossesses non désirées.

Pour mettre en perspective des données d'efficacité et de sécurité du dispositif Essure, il est nécessaire de les comparer à celles de la méthode de stérilisation définitive de référence.

Compte tenu du manque d'études de comparaison, nous proposons de conduire une étude française en utilisant les données d'hospitalisation (PMSI) chaînées à celles de consommation de soins (Système national d'informations inter régimes d'assurance maladie (SNIIRAM)) de 2010 à 2014.

L'objectif de cette présentation est d'exposer le protocole de cette étude ainsi que les résultats descriptifs de la population d'étude.

Présentation du protocole :

Objectif 1 : Comparer la tolérance immédiate, la tolérance différée et l'efficacité de la stérilisation permanente par Essure® (stérilisation hystérocopique, SH) par rapport à la méthode de référence (stérilisation coelioscopique (SC) ou ligature de trompes).

Objectif 2 : Dans le groupe SH, décrire les caractéristiques des centres et des praticiens utilisant le dispositif Essure® et estimer le taux de réalisation d'un examen de contrôle du positionnement des dispositifs Essure® après leur mise en place.

Schéma d'étude :

Etude longitudinale rétrospective.

Population :

Femmes ayant bénéficié d'une première stérilisation définitive (SH ou SC) entre janvier 2010 et décembre 2014, identifiées à partir des données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) chaînées aux données médico-administratives du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM).

Facteurs d'ajustement :

- Caractéristiques socio-démographiques
- Comorbidités
- Comédications
- ATCD chirurgicaux, gynéco-obstétriques, allergie
- Présence d'anesthésiste
- Durée d'hospitalisation
- Types d'établissement
- Activité de l'établissement et du professionnel

Critères d'éligibilité (inclusion, non-inclusion) :

Critères d'inclusion

Femmes âgées de 30 à 54 ans, non enceintes au moment de la première stérilisation définitive réalisée entre 1 janvier 2010 au 31 décembre 2014 (date d'inclusion) ou à distance d'au moins 3 mois après accouchement.

Critères de non-inclusion

Femmes ayant eu une chirurgie gynécologique concomitante à la stérilisation définitive autre que l'endoméctomie.

Critères de fin de suivi

- pour les femmes décédées, la date de fin de suivi est celle du décès ;
- pour les femmes ayant un événement d'intérêt, la date de fin de suivi est la date de survenue de cet événement ;
- pour les femmes non décédées ou étant indemnes d'événement d'intérêt, la date de fin de suivi est fixée au 31 décembre 2015

Critère(s) de jugement°:

- **Tolérance immédiate**
 - Complications chirurgicales
 - Complications médicales
- **Tolérance différée**
 - Affections gynécologiques
 - Événements médicaux
 - Consommations médicamenteuses
 - Recours aux soins
- **Efficacité**
 - Nouvelle stérilisation définitive
 - Événements obstétricaux

Analyses statistiques :

En per-/post-opératoire : modèle de régression logistique multi-niveau

Durant le suivi à 1 et 6 mois puis 1, 2, 3 ans de suivi : modèle de Cox à fragilité partagée

Echanges et Discussions durant le GT

Les experts ont suggéré les propositions suivantes :

- Des analyses stratifiées à réaliser selon l'âge
- Etudier l'utilisation d'antimigraineux et l'apparition du cancer utérin
- Dans la définition de terrain allergique, ajouter la consommation d'antihistaminiques
- Discussion des limites de certains critères de jugement, notamment la consommation d'antalgiques car il n'y a pas la possibilité de capter l'automédication
- Les symptômes tels que l'asthénie, troubles myalgiques ne sont pas étudiés car ils ne conduisent pas forcément à une hospitalisation. Cependant, nous essaierons de les étudier indirectement par la consommation d'antalgiques et les arrêts de travail
- L'étude doit être restreinte aux femmes appartenant au régime général hors SLM (sections locales mutualistes : exemples la LMDE, SMERRA, etc.)
- La variable sur l'anesthésie générale au moment de la stérilisation définitive n'est pas exhaustive. Un expert a proposé de la créer en utilisant les données de remboursements des actes dans les établissements privés ; ces données n'étant pas disponibles dans les établissements publics
- L'utilisation d'un score de propension contenant les variables socioéconomiques et celles liées aux caractéristiques des établissements a été suggérée. Ainsi, il ne serait pas nécessaire d'utiliser des modèles multiniveaux.

3.3 Prothèses de hanche à surface de frottement métallique et risques systémiques. Présentation des résultats de deux études et discussion	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	Sandrine COLAS
Rapporteurs	Jean-Luc FAILLIE (conférence téléphonique) Pascale TUBER-BITTER
Présentations	Anne MOULIN et Marion LASSALLE
Horaire de passage	16 h 25 – 17 h 32

Contexte et travaux réalisés

La présence de métal dans les dispositifs médicaux implantables donne lieu à un relargage systémique de particules métalliques et expose ainsi potentiellement à un risque de toxicité systémique. Des données épidémiologiques et toxicologiques font en particulier suspecter un lien entre l'implantation par prothèse totale de hanche (PTH) à surface de frottement métallique et le risque d'insuffisance cardiaque (IC) ou de cardiomyopathie dilatée (CMD) d'une part et de lymphome non hodgkinien (LNH) d'autre part.

Deux études ont été réalisées par le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'ANSM à partir des données du SNIIRAM afin d'investiguer 1) le risque de cardiotoxicité et 2) le risque de lymphome non hodgkinien associés aux prothèses de hanche à surface de frottement métallique (prothèses métal-métal [MoM] ou métal-polyéthylène [MoP]) en comparaison des prothèses sans métal (prothèses céramique-céramique [CoC] ou céramique-polyéthylène CoP).

Les résultats de chacune de ces deux études ont été présentés en séance puis discutés par le groupe de travail.

Principaux points discutés :

Concernant les deux études, le principal point discuté a été la nécessité d'étayer les interactions retrouvées entre le couple de frottement et le sexe en recourant en particulier à un immunologiste.

Concernant l'étude de la cardiotoxicité des PTH métalliques, il a été rappelé la nécessité de distinguer les événements cardiaques d'origine ischémique de ceux d'origine valvulaire.

Les principaux points discutés concernant la deuxième étude ont été les suivants :

- la méthode d'exclusion des cas survenus la première année, l'intérêt d'exclure les cas de la première année (élément de réponse : l'analyse de sensibilité en ré-incluant ces cas donne les mêmes résultats)
- le biais de classement possible sur l'exposition lié à l'implantation par PTH contralatérale avant 2006 (élément de réponse : une précédente étude conduite au sein du pôle montre que le délai avant bilatéralisation est court)
- la confusion possible liée à l'implantation par d'autres prothèses métalliques comme les prothèses dépaule et cheville (élément de réponse : effet attendu faible vu la faible fréquence de ces implantations et l'absence d'effet de l'implantation par prothèse totale de genou) ou au niveau socio-économique (élément de réponse : peu de lien attendu avec le choix du couple de frottement)

- la performance de la mesure du LNH à partir des codes CIM10 d'ALD et de séjours hospitaliers (éléments de réponse : une étude du BEH apporte des informations sur les performances possibles de cette mesure, les erreurs de classement ne devraient pas être différentielles, donc le manque de sensibilité ne devrait pas entraîner de biais et le manque de spécificité entraîne effectivement une sous-estimation de l'effet)
- le lien entre la performance de la mesure de l'événement et le sexe
- l'intérêt de calculer le number needed to harm
- l'intérêt de comparer l'effet de l'implantation par PTH MoM ou MoP dans une même tranche d'âge versus l'implantation par PTH CoP ou CoC et d'étudier un effet dose-dépendant (élément de réponse : manque de puissance).