



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 62S (2014) S11–S19

Revue d'Épidémiologie
et de Santé Publique

Epidemiology and Public Health

6^e Forum Scientifique de Pharmaco-épidémiologie
Paris, 27 et 28 juin 2013

Session 2 – Facteurs clés de succès de la réalisation des études pharmaco-épidémiologiques

Communications orales

S2–O1

Notifications spontanées d'invagination intestinale aiguë après vaccination par Rotarix[®] : approche en série de cas

S. Escolano^a, C. Hill^b, P. Tubert-Bitter^a

^a Inserm, U1018, Biostatistique, Villejuif, France

^b Service biostatistique et épidémiologie, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

Objectif.– L'augmentation du risque d'invagination intestinale aiguë 3 à 7 jours après la première vaccination contre le rotavirus par le vaccin Rotashield[®] a conduit à son retrait du marché en 1999, 1 an après sa commercialisation. Nous avons analysé les données de notifications spontanées d'invagination après vaccination par Rotarix[®], vaccin contre le rotavirus mis sur le marché en 2006 et délivré en 2 doses à 1 mois d'intervalle.

Méthode.– Les données mondiales collectées entre janvier 2004 et février 2010 ont été analysées par une approche en « série de cas ». Cette approche ajuste implicitement sur les facteurs constants au cours du temps tels que le sexe. La période de 30 jours après chaque dose de vaccination a été découpée en trois périodes de risque à étudier, 0 à –2 jours, 3 à 7 jours, 8 à 14 jours, et une période contrôle de 15 à 30 jours. La méthode en série de cas a dû être adaptée à la sous-notification qui est importante et augmente avec le temps depuis la vaccination. Nous avons d'abord estimé, dans une approche non paramétrique, le ratio dose 1/dose 2 des incidences relatives entre chaque période à risque et la période contrôle. Nous avons ensuite paramétré la sous-notification par différentes fonctions décroissantes en fonction du délai depuis la vaccination. Enfin, les propriétés des méthodes proposées ont été étudiées par simulation selon divers scénarios d'existence ou d'absence de risque, pour des tailles d'échantillon allant de 100 à 500 cas notifiés.

Résultats.– Les notifications spontanées d'effets indésirables sont collectées avec une grande imprécision sur les dates notamment, nous n'avons donc pu étudier que 151 cas notifiés sur les 370 survenus dans les 30 jours après vaccination. Le risque relatif d'invagination intestinale aiguë entre 3 et 7 jours après vaccination par rapport à la période 15 à 30 jours est 5 fois plus élevé après la première qu'après la seconde dose. L'étude de simulation a montré que la méthode possède de bonnes propriétés statistiques : contrôle du risque de première espèce et puissance satisfaisante dès que l'échantillon étudié est supérieur à 100 cas.

Conclusion.– Nos résultats sont en accord avec ceux d'une étude cas-témoins conduite au Mexique. L'étude par simulation a permis de vérifier l'efficacité de la méthode pour étudier un signal de sécurité vaccinale à partir de données de notification spontanées. Ces données sont rapidement disponibles ce qui permet



leur analyse avant qu'une éventuelle alerte dans les médias ne vienne perturber le processus de notification.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.029>

S2–O2

Études observationnelles internationales : l'hétérogénéité actuelle appelle une harmonisation des règles au niveau européen

D. Comet^b, G. Fiori^a, D. Konstantaki^c, T. O'Mahoney^d, M. Masoero^a

^a Medidata srl, Modène, Italie

^b Axonal, Nanterre, France

^c Zeincro S.A, Athènes, Grèce

^d Realworld EDC, Dublin, Irlande

Objectif.– Évaluer, à partir des résultats d'une enquête menée par le groupe de travail Late Phase de l'European Contract Research Organisation Federation (EUCROF), l'hétérogénéité entre les principaux pays européens en termes de définition et de réglementation applicables aux études observationnelles.

Méthode.– Un questionnaire a été adressé à 10 associations nationales de Contract Research Organisation (CRO) et 7 CRO individuelles représentant leur pays, toutes membres de l'EUCROF, afin d'étudier les processus d'autorisation et d'étudier la conformité des définitions, des règles éthiques et méthodologiques par rapport aux directives et règlements de l'European Medicine Agency (EMA), aux préconisations de l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP).

Résultats.– Les analyses portant sur 13 retours de questionnaires (76 %) mettent en évidence une grande hétérogénéité entre les pays de l'UE. Les processus d'autorisation varient considérablement en termes de durée (moyenne de 4 à 24 semaines) et de coûts (0 à 100 000 euros) d'un pays à l'autre à étude comparable, ce qui révèle un risque potentiel de biais dans la sélection des pays où vont se réaliser les études observationnelles, si les choix sont guidés par la recherche des coûts les plus bas ou de la durée de procédure la plus courte, plutôt que par des motivations scientifiques. On relève également l'hétérogénéité de définition d'une étude observationnelle dans les réglementations locales : 77 % des pays ont une réglementation locale concordante avec la définition de l'EMA et 62 % des pays avec la définition proposée par l'ENCePP. Dans de nombreux pays (85 %), il n'y a pas de réglementation ou de procédure spécifique pour conduire des études observationnelles ajoutant des procédures de diagnostic ou de suivi spécifiques à l'étude.

Conclusion.– Les études observationnelles post-autorisation sont souvent exigées par les autorités de santé et les données issues de la pratique réelle sont aujourd'hui cruciales pour l'accès au marché de chaque pays. Malgré cela et le nombre croissant de ces études, la réglementation européenne ne dispose pas de règles et de définitions communes, et reste le plus souvent basée sur des



directives plutôt que sur des lois. De ce fait, réaliser des études observationnelles internationales dans cet environnement européen sous-réglementé relève d'un véritable défi. Afin d'homogénéiser les méthodes et les pratiques, il est aujourd'hui d'une importance primordiale de minimiser l'hétérogénéité réglementaire et terminologique entre les pays de l'UE pour la réalisation de ces études, en intégrant aussi la possibilité de procédures additionnelles de diagnostic ou de suivi, qui sont parfois nécessaires à la réalisation des études observationnelles.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.030>

S2–O3

Opinion des médecins sollicités en France sur les études pharmaco-épidémiologiques: premiers résultats de l'enquête OPTIMS 2012



N. Schmidely^a, R. Arnaud^a, N. Abenham^c, P. Blin^b, J.F. Bergmann^d, W. De Carvalho^e, F. Lacoïn^c, A. Le Maux^f

^a Bristol-Myers Squibb, France

^b Université Bordeaux Victor-Segalen, Bordeaux, France

^c Institut de recherche en médecine générale, France

^d Hôpital Lariboisière, France

^e Maison de santé de Bellevue, Meudon (92), France

^f Hays Pharma, France

Objectif.– Le processus d'évaluation continue des médicaments requiert de plus en plus le recours à des données de vie réelle. Les recherches pharmaco-épidémiologiques observationnelles de « terrain » sont l'un des principaux moyens de générer ces données. La participation volontaire active des médecins y est déterminante. Pourtant elle reste très faible, avec, pour des échantillons aléatoires de médecins sollicités, souvent inférieure à 10 % d'accords de participation et parfois jusqu'à 50 % d'investigateurs inactifs. L'objectif d'OPTIMS est d'évaluer, dans un large échantillon représentatif de médecins français, leur perception de la fiabilité et de l'utilité des recherches en vie réelle comme outil scientifique d'évaluation, et de comprendre leurs attentes/motivations pour y participer.

Méthode.– Enquête conduite en France en juin–septembre 2012 auprès de médecins, spécialistes/généralistes, hospitaliers/libéraux. Caractéristiques démographiques, opinion sur les recherches pharmaco-épidémiologiques et éléments de motivation à y participer ont été mesurés par des échelles verbales (4 points) et décrits (effectifs et fréquences).

Résultats.– Un échantillon de 15 052 médecins de 14 spécialités parmi les plus fréquentes a été tiré au sort (base TVF) et 1159 réponses exploitables ont été reçues (taux de réponse 7,7 %). L'échantillon de répondants est composé de 66 % d'hommes; 13 % ont moins de 40 ans, 19 % entre 41–50 ans, 68 % ont plus de 50 ans; 41 % exercent en libéral, 41 % en hôpital, 18 % sont mixtes; 65 % ont déjà participé à une recherche en vie réelle. Ces caractéristiques sont proches de celles de l'échantillon sollicité. Plus de 70 % des répondants semblent convaincus de la fiabilité de ces recherches pour évaluer pratique médicale, utilisation, bénéfice et risques des médicaments. L'utilité est ressentie authentique au-delà de leur communauté, à savoir pour les laboratoires, la communauté scientifique et les autorités de santé. Cependant, une marge de progression importante existe: moins de 50 % reconnaissent la fiabilité pour évaluer le coût de la prise en charge, 56 % seulement attestent de l'utilité pour les patients, seulement 63 % pensent que ces études sont utiles pour leur pratique et seuls 11–27 % sont « tout à fait » convaincus pour l'ensemble des questions (en particulier, utilité pour les autorités de santé), alors que moins de 86 % seraient enclins à participer lorsque l'objectif scientifique leur paraît intéressant et que sa faisabilité ne constitue pas un obstacle (type/volume de patients à inclure, taille du cahier) (57–72 %). Aides techniques et formations sont des facteurs favorisant (46–66 %). Participer quand la recherche est demandée par les autorités n'est « très important » que pour 33 % des médecins. Les répondants souhaitent être informés des publications réalisées (83 %) dans un délai raisonnable (6–12 mois).

Conclusion.– Les résultats de cette première enquête sur la perception des recherches en vie réelle montrent que si les médecins semblent globalement convaincus de la pertinence scientifique de ces recherches comme outil

scientifique, des progrès peuvent encore être faits. Des éléments de motivation à la participation ont été identifiés. Ces résultats devraient inciter autorités de santé et industriels à mieux communiquer sur l'intérêt de réaliser des travaux, à mieux prendre en compte contraintes et attentes des investigateurs, et aussi encourager les médecins à prendre conscience de l'importance de leur rôle dans ce domaine.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.031>

S2–O4

Évaluation à long terme du traitement par pompe à insuline en pratique courante : le registre du Groupe pompe sud francilien (GPSF)



G. Charpentier^a, F. Lagarde^b, D. Charitanski^c, A. Deburge^d, B. Lormeau^e, O. Dupuy^f, S. Joannidis^g, E. Dresco^h, D. Notⁱ, F. Mistrettaⁱ, O. Juy^a, H. Laroye^a, S. Mounier^a, O. Boscus^a, L. Canipel^a

^a CERITD, Evry, France

^b Hôpital de Montargis, Montargis, France

^c Hôpital de Dreux, Dreux, France

^d Hôpital de Forcille, Forcille, France

^e CHU de Bondy, Bondy, France

^f Hôpital Bégin, Saint-Mandé, France

^g Hôpital d'Étampes, Étampes, France

^h Hôpital de Dourdan, Dourdan, France

ⁱ RCTS, Lyon, France

Objectif.– Les résultats obtenus à long terme concernant le traitement par pompe à insuline en pratique courante, et non dans des cohortes sélectionnées, sont mal connus en France. L'objectif de cette étude était d'évaluer les résultats métaboliques à long terme de ce traitement dans un groupe régional exhaustif de patients.

Méthode.– Onze centres hospitaliers ($n = 9$) ou libéraux ($n = 2$) du sud de l'Ile de France ont inclus de façon exhaustive dans un registre et ont suivi entre 2005 et 2010 tous leurs patients traités par pompe ; ils ont colligé annuellement leurs résultats métaboliques. Ont été définis comme bons réponders au traitement par pompe ceux dont l'HbA_{1c} était inférieure à 7,5 % ou diminuait d'au moins 1 %. Les facteurs prédictifs de la réponse et du délai de survenu de l'abandon ont été explorés par régression logistique multivariée et modèle de Cox.

Résultats.– Parmi les patients, 1285 ont été inclus. Pendant la durée du suivi, 12 patients sont décédés, 11 ont été perdus de vue, 85 ont arrêté la pompe, 377 n'ont eu qu'une visite d'inclusion et pour 77 les données étaient incomplètes. Finalement 690 dossiers complets avec au moins une visite de suivi ont pu être étudiés. Il s'agissait de patients âgés de 42 ± 15 ans dont 52 % étaient des femmes, diabétiques depuis 17 ± 11 ans ; 83 % étaient des diabétiques de type 1 et 14 % de type 2. Au total 377 avaient déjà une pompe depuis $2,8 \pm 3,0$ ans, 313 ont initié ce traitement à leur inclusion. L'HbA_{1c} était $8,8 \pm 1,8$ % avant la mise sous pompe et $8,0 \pm 1,4$ % après $4,8 \pm 3,8$ années de traitement par pompe ($\Delta = -0,8 \pm 1,7$ % $p < 0001$), et 425 (62 %) ont été jugés bon réponders au traitement. Étaient prédicteurs de la réponse : avoir plus de 18 ans (OR = 2,75, $p = 0,033$), l'HbA_{1c} avant pompe ($p < 0,0001$), l'ancienneté du traitement, initié avant l'inclusion (OR = 1,71, $p < 0,01$), le nombre de débits de base (OR = 1,12, $p = 0,038$), le sexe féminin (OR = 1,35, $p = 0,054$). Sur les 775 patients pour lesquels des données de suivi étaient disponibles, il y a eu 85 abandons (11 %) pendant la période de suivi (4,8 ans), répartis de façon assez régulière, soit environ 2 % par an. Les facteurs prédictifs de l'abandon étaient : le diabète de type 2 (HR = 2,62, $p = 0,029$), son ancienneté (HR = 0,97, $p = 0,038$), la présence d'artérite (HR = 3,86, $p = 0,028$), la dose totale de bolus/Jour (HR = 1,03, $p = 0,002$), la réponse « Je sais m'occuper de mon diabète » (HR = 0,97, $p = 0,029$), et le nombre de débits de base (HR = 1,36, $p = 0,024$).

Conclusion.– Le traitement par pompe s'accompagne d'une amélioration moyenne de l'HbA_{1c} de 0,8 %, après 5 ans, avec retour inférieur à 7,5 % ou diminution de plus d'1 % chez deux tiers des patients. Le taux d'abandon est faible, environ 2 % par an.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.032>