EXERCICE N° 40 : **Un million en quatre semaines**

Malgré de nombreux signaux d'alerte convergents et l'absence de bénéfice clinique tangible établi, il a fallu des années pour que les autorités de santé françaises retirent du marché le *benfluorex* (ex-Mediator° ou autre). Tant qu'il persistait un doute sur les effets indésirables cardiaques et pulmonaires du *benfluorex*, ce doute a bénéficié à la firme. En octobre 2009, s'accumulaient des éléments de preuves de la toxicité cardiaque du *benfluorex*, notamment une étude cas-témoins réalisée par une équipe de Brest. C'est à ce moment qu'a été réalisée une étude épidémiologique, à partir des données de l'Assurance maladie. Les résultats préliminaires de cette étude ont été présentés à la commission française d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du 12 novembre 2009, qui s'est prononcée en faveur du retrait du marché du *benfluorex*. Celui-ci a été effectif fin novembre 2009. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type d'étude, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte-rendu de cette étude, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA PUBLICATION ORIGINALE (1)

Benfluorex et valvulopathies cardiaques : une étude de cohorte sur 1 048 173 personnes traitées pour diabète

Alain Weill (alain.weill@cnamts.fr), Michel Païta, Philippe Tuppin, Philippe Ricordeau, Hubert Allemand

Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France.

Rapport final du 09/11/2009

1. Introduction

Aux États-Unis et en Europe la plupart des anorexigènes fenfluraminiques ont été retirés du marché et interdits en 1997 après la constatation d'effets indésirables rares mais graves : l'hypertension artérielle pulmonaire et les insuffisances valvulaires cardiaques.

Plusieurs cas cliniques rapportés dans la littérature suggèrent que le benfluorex commercialisé en France depuis 1976 et dérivé de la fenfluramine pourrait être également associé avec des cardiopathies valvulaires de régurgitation. (…)

L'objectif de ce travail était de préciser, chez les personnes diabétiques, un lien éventuel entre une exposition au benfluorex et la survenue d'une valvulopathie cardiaque de régurgitation. En cas de liaison significative l'objectif secondaire était de vérifier s'il existait une relation dose-effets.

2. Méthode

Étude de cohorte de type exposé-non exposé à partir des données anonymes du système national inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM).

Étaient éligibles les patients diabétiques traités en 2006, âgés de 40 à 69 ans en 2006 et non décédés au 31/12/2006. Le diabète traité était défini par le remboursement à au moins trois dates différentes en 2006 d'antidiabétiques oraux et/ou insuline appartenant à la classe ATC A10. (…)

Les cas exposés enregistrés de façon passive étaient définis par la délivrance et le remboursement en 2006 de benfluorex, quels que soient la dose, la forme et le nombre de délivrances. Les cas non exposés étaient définis par l'absence de remboursement de benfluorex en 2006, en 2007 et en 2008 (tableau 1). Après chaînage des données les événements recherchés à l'année n+1 et n+2 dans le PMSI [NDLR : programme de médicalisation des systèmes d'information] *2007 et 2008 étaient une hospitalisation pour une insuffisance valvulaire toutes valves et toutes causes confondues, une hospitalisation pour*

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

une insuffisance mitrale, une insuffisance aortique et une hospitalisation avec remplacement valvulaire pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues. Les risques relatifs (nombre de personnes malades chez les exposés/nombre de personnes malades chez les non-exposés) sont présentés bruts et ajustés sur l'âge, le sexe et le statut d'ALD cardiovasculaire en 2006.
(…)

Table 1 [extraits] ***: critères utilisés pour l'inclusion des personnes dans la cohorte de diabétiques et pour définir l'exposition au benfluorex***

patients de la cohorte	*au moins 3 dates de remboursement différentes en 2006 de médicaments antidiabétiques (classe ATC A10)* *âge compris entre 40 et 69 ans en 2006*
exposés	*au moins un remboursement de benfluorex en 2006*
non exposés	*pas de remboursement de benfluorex en 2006, 2007 et 2008*

3. Résultats
3.1. Description de la population de la cohorte
L'étude portait sur 1 048 173 diabétiques de 40 à 69 ans dont 43 044 exposés au benfluorex en 2006.
Les personnes diabétiques traitées exposées au benfluorex étaient significativement plus jeunes que les non-exposés (57,3 ans vs 58,3 ans), plus souvent des femmes (56,4 % vs 42,0 %), et moins souvent en ALD 76,3 % vs 81,1 %.
(…)

3.2. Relation entre l'exposition au benfluorex et hospitalisation pour valvulopathie par régurgitation
Le risque d'hospitalisation en 2007 pour insuffisance valvulaire cardiaque était de 81 pour 100 000 dans le groupe exposé au benfluorex en 2006 vs 28 pour 100 000 dans le groupe non exposé, soit un risque relatif de 2,9 [2,0 ; 4,1] [NDLR : les chiffres entre crochets représentent l'intervalle de confiance à 95 %] *et un RRa* [risque relatif ajusté] *de 3,1 [2,2 ; 4,5]. Les risques relatifs ajustés d'hospitalisation pour insuffisance mitrale et insuffisance aortique étaient respectivement de 3,0 [1,9 ; 4,7] et de 4,1 [2,3 ; 7,4]. Le risque de chirurgie en 2007 avec un remplacement valvulaire pour une insuffisance valvulaire toutes causes confondues était de 30 pour 100 000 dans* [le] *groupe exposé au benfluorex vs 8 pour 100 000 dans le groupe non exposé, soit un RR ajusté de 3,7 [2,1 ; 6,8]. (…)*
En 2008 les risques relatifs ajustés d'hospitalisation pour des valvulopathies des exposés en 2006 comparés aux non exposés étaient semblables à ceux de 2007. Ils étaient compris entre 2,4 et 4,5 : 3,0 [2,1 ; 4,4] pour une hospitalisation pour insuffisance valvulaire, 2,4 [1,4 ; 4,1] pour une hospitalisation pour insuffisance mitrale, 4,1 [2,3 ; 7,4] pour une hospitalisation pour insuffisance aortique et 4,5 [2,6 ; 7,6] pour un remplacement valvulaire pour insuffisance valvulaire. (…)
La relation dose-effet a été testée pour le risque d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire en 2007.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Table 10 [extraits] ***: relation entre la dose de benfluorex délivrée en 2006 et le risque d'hospitalisation en 2007 pour insuffisance valvulaire pour des personnes diabétiques de 40 à 69 ans***

dose cumulée de benfluorex remboursée en 2006*	*effectif*	*Risque absolu d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire en 2007 pour 100 000 personnes*	*risque relatif*
0 gr	*1 005 129*	*28,0*	*1.0*
13,5 grs à 40,5 grs	*17 516*	*51,4*	*1.9*
41 grs à 175,5 grs	*25 528*	*105,8*	*3.8*

(…)

4. Discussion

(…)

Les traditionnelles limites des enquêtes de cohorte « longue et coûteuses » ont pu être surmontées. Cette enquête a pu être menée en moins de 4 semaines par des personnes de l'assurance maladie expérimentées sur les analyses de données issues du SNIIRAM. (…) »

1- A. Weill et coll. "Benfluorex et valvulopathies cardiaques : une étude de cohorte sur 1 048 173 personnes traitées pour diabète" Cnamts 9 novembre 2009 : 13 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 40 : **Un million en quatre semaines**

Questions

Question n° 1

Quelle est l'hypothèse que cherche à confirmer cette étude ?

Question n° 2

Quels ont été les critères d'inclusion des participants à cette étude ? Comment ont été recrutés les participants ? Comment ont été constitués les deux groupes comparés ?

Question n° 3

Pourquoi les investigateurs ont-ils présenté les résultats à la fois sous forme de risques relatifs bruts et sous forme de risques relatifs ajustés (RRa) ?

Question n° 4

Comment savez-vous si les augmentations du risque de valvulopathie associées à la prise de *benfluorex* qui sont décrites dans cette étude sont statistiquement significatives ?

Question n° 5

D'après les extraits de ce compte rendu, quelles sont les données en faveur d'un lien de causalité entre l'exposition au *benfluorex* et la survenue de valvulopathies ?

Question n° 6

Quelles sont les limites méthodologiques de cette étude qui peuvent conduire à sous-estimer le risque de valvulopathie associé à la prise de *benfluorex* ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

L'hypothèse que cherche à confirmer cette étude est l'existence d'un lien statistiquement significatif entre l'exposition au *benfluorex* et la survenue d'une valvulopathie cardiaque de régurgitation (insuffisance valvulaire).

Question n° 2

Les critères d'inclusion des participants à cette étude ont été les suivants : tous les assurés sociaux ; vivants au 31 décembre 2006 ; âgés de 40 ans à 69 ans en 2006 ; traités par médicament antidiabétique, c'est-à-dire ayant été remboursés par l'Assurance maladie d'au moins un de ces médicaments, à au moins 3 dates différentes durant l'année 2006.
Les participants à cette étude n'ont pas été recrutés personnellement. Ce sont les dossiers informatiques de l'Assurance maladie qui ont fait l'objet de l'étude. Au sein de cette cohorte, deux groupes ont été constitués par l'étude des données concernant le remboursement des médicaments : 1°) un groupe de patients exposés au *benfluorex*, c'est-à-dire ayant eu au moins une prescription remboursée par l'Assurance maladie de *benfluorex* en 2006 ; 2°) un groupe de patients non exposés au *benfluorex*, c'est-à-dire n'ayant eu aucune prescription remboursée de *benfluorex*, ni en 2006, ni en 2007, ni en 2008.

Question n° 3

Les deux groupes comparés se distinguent par le fait d'avoir été traités ou non par le *benfluorex*. Mais, n'étant pas constitués par tirage au sort, ces deux groupes diffèrent aussi par plusieurs autres caractéristiques ; notamment : l'âge, le sexe, et le fait d'être pris en charge par l'Assurance maladie pour une affection de longue durée (ALD). Pour calculer le risque relatif de valvulopathie, les investigateurs ont utilisé une technique statistique nommée "ajustement". Cette technique vise à éviter des biais de confusion, induits par ces différences.

Question n° 4

Les intervalles de confiance à 95 % des risques relatifs renseignent sur la significativité statistique. Ici, aucun intervalle de confiance à 95 % des risques relatifs ne comprend la valeur 1, qui correspond à l'égalité des risques entre les deux groupes. Cela signifie que chaque augmentation d'un risque qui a été constatée est "statistiquement significative" ($p < 0,05$).

Question n° 5

Dans les extraits de ce compte rendu, plusieurs données sont en faveur d'un lien de causalité entre l'exposition au *benfluorex* et la survenue de valvulopathies : le fait que le *benfluorex* est un dérivé de la *fenfluramine* et que d'autres dérivés de la *fenfluramine* sont la cause de valvulopathies ; l'existence

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

de cas rapportés dans la littérature qui suggèrent un lien entre prise de *benfluorex* et survenue de valvulopathie ; l'association statistiquement significative entre prise de *benfluorex* et survenue de valvulopathie constatée dans cette étude ; le constat d'une relation dose-effets.

Question n° 6

Les limites méthodologiques de cette étude qui peuvent conduire à sous-estimer le risque de valvulopathie associé à la prise de *benfluorex* sont les suivantes :
1°) certains patients du groupe "exposés" ont probablement été très peu exposés ou pas exposés du tout, car le remboursement d'une boîte de *benfluorex* ne signifie pas que la totalité de la boîte ait été prise par le patient ;
2°) certains patients du groupe "non exposé" ont probablement été exposés, avant 2006 ;
3°) la durée de suivi était limitée à 3 ans ;
4°) seules les valvulopathies motivant une hospitalisation ont été prises en compte.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 et 2. La méthode choisie pour répondre à la question posée (l'hypothèse de départ) est une étude comparant l'incidence de l'effet indésirable (l'insuffisance valvulaire) chez des patients exposés au *benfluorex* versus chez des patients non exposés. Si ces deux groupes avaient été constitués en vue de l'étude, avant d'exposer l'un d'eux au *benfluorex*, ce serait un essai comparatif (randomisé si les deux groupes avaient été constitués par tirage au sort). Ici, il s'agit de comparer deux groupes qui n'ont pas été constitués par une intervention des investigateurs. C'est donc une étude d'observation : une étude exposé/non exposé alias étude de cohorte comparative. Cette cohorte est rétrospective car l'exposition (ou non) au facteur de risque et la survenue (ou non) de l'événement étudié ont eu lieu avant l'inclusion des patients. On nomme "cohorte rétrospective" ou "cohorte historique" ce type d'étude.
Il existe deux grands types d'études rétrospectives : les études cas-témoins et les études de "cohorte historique". Les études de cohortes historiques sont moins sujettes aux biais que les études cas-témoins. Ces deux types d'étude permettent d'estimer un risque relatif, mais seules les études de cohorte permettent une estimation du risque absolu (c'est-à-dire l'incidence de l'évènement indésirable) dans la population étudiée.
Nous avons déjà analysé une étude de cohorte historique dans l'exercice n°28 des *Lectures Critiques Prescrire*, et une étude cas-témoins dans l'exercice n°31.

Commentaire de la Rédaction sur la question 3. Pour établir un lien de causalité entre l'exposition à un facteur (ici le *benfluorex*) et un événement (ici la survenue d'une valvulopathie), l'idéal est de comparer deux groupes de participants qui ne se distinguent que par l'exposition à ce facteur.
Pour constituer deux groupes semblables, la méthode la plus performante est le tirage au sort.
Quand il n'y a pas eu de tirage au sort, il faut craindre que, en dehors du facteur étudié, il y ait d'autres différences entre les groupes comparés (par exemple, que l'âge moyen des participants soit plus faible dans un groupe). Dans ce cas, ces autres différences entre les groupes peuvent elles aussi contribuer à expliquer que l'évènement étudié ne survienne pas à la même fréquence dans chaque groupe. C'est ce que l'on nomme un "biais de confusion". Il faut en tenir compte lors de l'analyse des résultats. C'est l'objectif de l'ajustement statistique, qui prend en compte les différences de composition des groupes, et vise ainsi à neutraliser l'effet des facteurs de confusion potentiels. Mais cet ajustement ne prend en compte que certaines différences de composition entre les groupes : celles que l'on a identifiées et pour lesquelles on a recueilli des données. Ici, cette liste est assez brève : l'âge, le sexe, le fait d'être pris en charge pour une affection de longue durée. Or il y a certainement de nombreuses autres différences entre les groupes comparés. Par exemple : la corpulence moyenne des patients de chaque groupe. Chacune est un facteur de confusion potentiel.

Commentaire de la Rédaction sur la question 4. Une différence est dite "statistiquement significative" lorsqu'on a calculé qu'il y a une "faible" probabilité p d'observer par le seul fait du hasard une telle différence. Le seuil en dessous duquel on considère que la probabilité p est "faible" est nommé "risque alpha". En d'autres termes, c'est le risque de conclure à une différence, alors qu'elle n'existe pas. Le risque alpha est choisi arbitrairement. Quand il est fixé à 5 %, ce qui est le cas le plus fréquent, une différence est dite statistique-

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

ment significative si la valeur de p est inférieure à 0,05. Rapporter l'intervalle de confiance est une autre manière d'exprimer si un résultat est statistiquement significatif ou non. L'intervalle de confiance à 95 % correspond à un risque alpha de 5 %. Quand l'intervalle de confiance à 95 % d'une différence n'inclut pas la valeur nulle (zéro différence) ou quand l'intervalle de confiance d'un rapport (tel que le risque relatif) n'inclut pas le nombre 1 (égalité des deux valeurs), la différence est dite statistiquement significative.

Commentaire de la Rédaction sur la question 5. L'existence d'une association statistiquement significative ne suffit pas à démontrer un lien de causalité. Outre l'effet du hasard, un biais, de confusion ou autre, peut expliquer à lui seul qu'une association soit statistiquement significative en l'absence de relation causale.
Certains critères, lorsqu'ils sont présents, renforcent la présomption de causalité. Une liste commentée de ces critères se trouve dans les commentaires à la question 4 de l'exercice n° 38 des *Lectures Critiques Prescrire*.

Commentaire de la Rédaction sur la question 6. Le caractère rétrospectif de cette étude et le mode de recueil des données constituent à la fois une force et une faiblesse de cette étude.
Une force car les données d'exposition au *benfluorex* et les données concernant les valvulopathies ont été collectées séparément, par des personnes qui n'étaient pas informées qu'elles seraient exploitées dans ce but. Cela évite certains biais qui surviennent parfois en l'absence d'aveugle, lorsque les personnes collectant les données sont informées de l'objectif de l'étude et des traitements reçus.
Une faiblesse, car les données ont été collectées à l'origine dans un autre but (il s'agit de données collectées pour le fonctionnement et la gestion du budget de l'Assurance maladie). Il s'ensuit que les exigences quant à la qualité de leur recueil ne sont pas les mêmes que lorsque ce recueil est fait dans un but scientifique. Les valvulopathies recensées ne sont que celles qui ont donné lieu à une hospitalisation. Et de nombreuses données médicales pertinentes pour l'étude n'ont pas été collectées.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Facteurs de confusion : sources de biais majeurs" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 623-625.
- Prescrire Rédaction "L'intervalle de confiance : une fourchette qui rend compte de l'incertitude statistique" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 630-633.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1,2,4,6,14,16.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement