



**HAL**  
open science

# Evaluation pharmaco-épidémiologique de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire cardiovasculaire

Julien Bezin

► **To cite this version:**

Julien Bezin. Evaluation pharmaco-épidémiologique de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire cardiovasculaire. Pharmacologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. ⟨NNT: 2016BORD0320⟩. ⟨tel-01531839⟩

**HAL Id: tel-01531839**

**<https://theses.hal.science/tel-01531839v1>**

Submitted on 2 Jun 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

# L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

École Doctorale, Sociétés, Politique, Santé Publique

Pharmacologie option Pharmaco-épidémiologie, pharmaco-vigilance

Par Julien BEZIN

## **Evaluation pharmaco-épidémiologique de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire cardiovasculaire**

Sous la direction de : Antoine PARIENTE

Soutenue le 5 décembre 2016

Membres du jury :

M. BEGAUD, Bernard	Professeur, Université de Bordeaux	Président
M. OGER, Emmanuel	Professeur, Université de Rennes 1	Rapporteur
M. STEG, Philippe Gabriel	Professeur, Université Paris-Diderot Paris 7	Rapporteur
M. CRACOWSKI, Jean-Luc	Professeur, Université Grenoble Alpes	Examineur
M. ZUREIK, Mahmoud	Directeur de Recherche, Inserm, ANSM	Examineur
M. PARIENTE, Antoine	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur



## REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Bernard Bégaud  
Monsieur le Professeur Jean-Luc Cracowski  
Monsieur le Professeur Emmanuel Oger  
Monsieur le Professeur Philippe Gabriel Steg  
Monsieur le Docteur Mahmoud Zureik**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous en remercie sincèrement, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

*A mon directeur de thèse,*

**Monsieur le Professeur Antoine Pariente**

Antoine, merci pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce travail et pour tes nombreux conseils toujours pertinents. Merci également d'avoir su m'aiguiller dans mes choix professionnels et de me soutenir dans cette voie, je t'en serais toujours reconnaissant. Merci aussi de réussir à mêler réflexions de haute voltige et moments de détente musique/vidéo/répliques-de-films-oubliés permettant une ambiance de travail des plus agréables.

*Au Service de Pharmacologie de Bordeaux,*

**Monsieur le Professeur Nicholas Moore**

Nicholas, merci pour tous vos conseils depuis mon arrivé dans le service, toutes vos idées de recherche toujours originales et votre soutien permanent.

**Pernelle, Cécile, Anne(s), Pauline, Annie, Ciccio, Régis, Mathieu, Evelyne, Béatrice,  
Véronique, Emmanuelle, Hélène, Driss, Philip, Patrick(s) ...**

Merci pour les bons moments passés à vos côtés depuis toutes ces années dans le travail, les congrès et les moments de détente. Merci également à toutes les personnes du Service de Pharmacologie ou d'ailleurs avec lesquelles j'ai eu grand plaisir à travailler durant ces années et que je ne peux toutes citer ici ...

*A toute ma famille et tous mes amis*

Un grand merci pour votre soutien et tous ces moments de bonheur passés ensemble.

## **RESUME**

En France, le syndrome coronaire aigu (SCA) représente environ 100 000 hospitalisations par an. Il est recommandé, en prévention secondaire du SCA, un traitement combinant quatre classes médicamenteuses : bêtabloquants, antiagrégants plaquettaires, statines, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (combinaison BASI). L'objectif de ce travail était l'étude, en situation réelle de soin et en population générale, de l'utilisation et de l'effectivité de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire du SCA.

Nous avons d'abord exploré le potentiel représenté par les bases de données médico-administratives françaises pour cette évaluation.

Nous avons ensuite étudié l'utilisation de la combinaison BASI : 42 % des patients étaient traités par la combinaison BASI en post-SCA et 57 % d'entre eux étaient encore traités à deux ans ; la persistance au traitement était plus faible chez les patients âgés, chez ceux ayant d'autres co-morbidités et chez ceux ayant eu un SCA de nature autre qu'un infarctus du myocarde.

Nous avons enfin étudié l'effectivité de la combinaison BASI : la combinaison BASI était la combinaison thérapeutique la plus effective à long terme après un SCA chez les patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque ; chez les patients sans antécédent de ce type la combinaison sans bêtabloquants n'était pas associée à une augmentation du risque.

Ces résultats permettent de reconsidérer l'intérêt à long terme de l'ensemble de la combinaison BASI en post-SCA chez tous les patients et mettent en avant la nécessité de renforcer les stratégies d'éducation thérapeutique.

### **Mots clés**

Pharmaco-épidémiologie ; Syndrome coronaire aigu ; Prévention secondaire ; Bêtabloquant ; Antiagrégant plaquettaire ; Statine ; Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

### **Titre**

Evaluation pharmaco-épidémiologique de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire cardiovasculaire

### **Intitulé et adresse du laboratoire d'accueil**

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219, Equipe « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations ».

Université de Bordeaux

Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, quatrième tranche, troisième étage. Case 121

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux cedex, France

## **ABSTRACT**

Acute coronary syndrome (ACS) causes approximately 100,000 hospitalisations per year in France. In secondary prevention of ACS, guidelines advocate pharmacological treatment combining four drug classes: beta-blockers, antiplatelet agents, statins and angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (recommended combination). The aim of this work was to study, in real life and among the general population, the use and the effectiveness of the recommended combination for secondary prevention of ACS.

Firstly, we explored the potential represented by the French claims databases in this context. Secondly, we studied the use of the recommended combination: 42% of patients were treated with the recommended combination in post-ACS and 57% of them were still treated two years after; persistence to combination was lower in older patients, in those with other comorbidities and those who had an ACS different of myocardial infarction.

Thirdly, we studied the effectiveness of the recommended combination: the recommended combination was the most effective combination therapy at long-term in post-ACS patients with history of heart failure; in patients without such history the combination without beta-blockers was not associated with an increased risk.

These results could help reconsidering the long-term interest of the full recommended combination in all ACS patients and highlight the need to strengthen patient education strategies.

### **Key words**

Pharmacoepidemiology; Acute coronary syndrome; Secondary prevention; Beta-blockers; Antiplatelet agents; Statins; Angiotensin converting enzyme inhibitors; Angiotensin receptor blockers

### **Title**

Pharmacoepidemiological evaluation of the recommended drug combination in cardiovascular secondary prevention

## **LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS**

**ACC** : *American College of Cardiology foundation*

**AHA** : *American Heart Association*

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire

**ALD** : Affection de Longue Durée

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ARAI** : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II

**ATC** : *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BASI** : Bêtabloquants, Antiagrégants plaquettaires, Statines, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

**CCAM** : Classification Commune des Actes Médicaux

**CIM-10** : Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision

**CNAM-TS** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**EGB** : Echantillon Généraliste de Bénéficiaires

**ESC** : *European Society of Cardiology*

**FEVG** : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

**HMG-CoA** : 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl Coenzyme A

**IDM** : Infarctus Du Myocarde

**IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

**MCO** : Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

**SCA** : Syndrome Coronaire Aigu

**SNIRAM** : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance maladie

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1. Contexte de la prévention secondaire du syndrome coronaire aigu</b> .....	<b>10</b>
1.1.1 Epidémiologie du syndrome coronaire aigu .....	11
1.1.2 Les recommandations de prévention secondaire.....	14
1.1.3 La problématique « vie réelle ».....	19
<b>1.2. Evaluation en pharmaco-épidémiologie</b> .....	<b>20</b>
1.2.1 Les études d'utilisation.....	21
1.2.2 Les études d'efficacité .....	22
<b>1.3. Objectifs de la thèse</b> .....	<b>24</b>
<b>2. LES BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES FRANCAISES</b> .....	<b>26</b>
<b>2.1. Problématique</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2. Les bases de données de l'Assurance Maladie française pour l'évaluation en pharmaco-épidémiologie</b> .....	<b>27</b>
2.2.1 Résumé de l'article .....	27
2.2.2 Article soumis : The National health insurance claims databases in France, SNIIRAM and EGB: a powerful tool for pharmacoepidemiology .....	30
<b>2.3. Identification des syndromes coronaires aigus dans la base de données des hôpitaux français</b> .....	<b>49</b>
2.3.1 Résumé de l'article .....	49
2.3.2 Article publié : Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database.....	51
2.3.3 Discussion des principaux résultats .....	65
<b>2.4. Conclusion sur l'utilisation des bases de données françaises pour l'évaluation en pharmaco-épidémiologie</b> .....	<b>66</b>
<b>3. UTILISATION DES TRAITEMENTS RECOMMANDES EN PREVENTION SECONDAIRE CARDIOVASCULAIRE</b> .....	<b>67</b>
<b>3.1. Problématique</b> .....	<b>68</b>
<b>3.2. Utilisation de la combinaison recommandée en prévention secondaire</b> .....	<b>68</b>
3.2.1 Résumé de l'article .....	68
3.2.2 Article publié : Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France.....	70
3.2.3 Discussion des principaux résultats .....	90
<b>3.3. Impact d'une communication médiatique sur l'utilisation des statines</b> .....	<b>92</b>
3.3.1 Résumé de l'article .....	92
3.3.2 Article publié : Impact of a public media event on the use of statins in the French population. ....	94
3.3.3 Discussion des principaux résultats .....	116

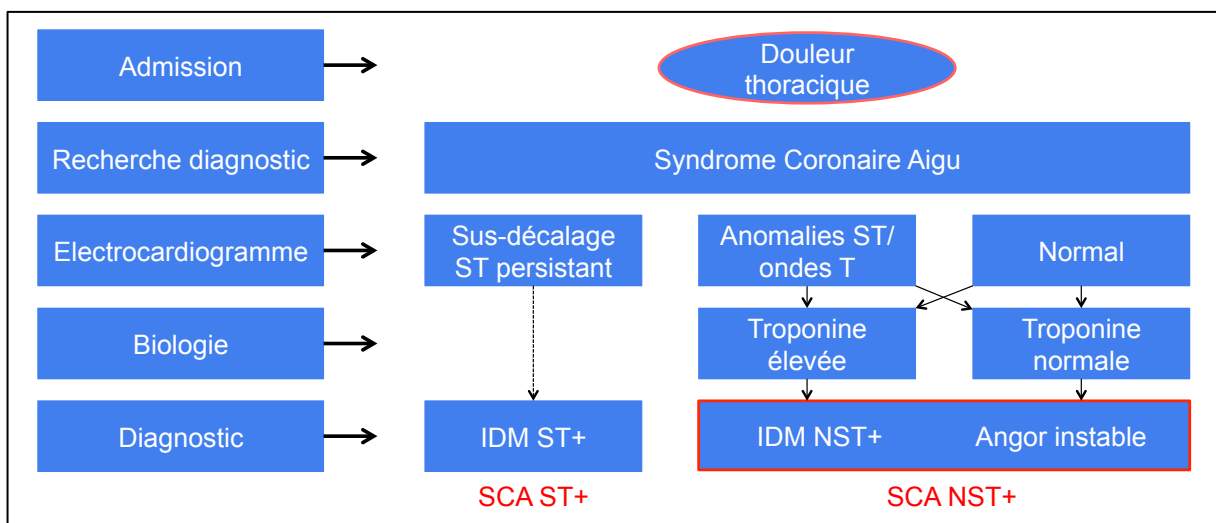
3.4. Conclusion sur l'utilisation des traitements de prévention secondaire cardiovasculaire .....	117
<b>4. EFFICACITE EN VIE REELLE DE LA COMBINAISON RECOMMANDEE EN PREVENTION SECONDAIRE CARDIOVASCULAIRE.....</b>	<b>119</b>
4.1. Problématique.....	120
4.2. Modélisation de l'exposition en combinaison des traitements recommandés en prévention secondaire cardiovasculaire .....	122
4.2.1 Résumé de l'article .....	122
4.2.2 Article soumis : Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome.....	123
4.2.3 Discussion des principaux résultats .....	142
4.3. Comparaison de l'efficacité en vie réelle de la combinaison recommandée en prévention secondaire cardiovasculaire à celles des combinaisons incomplètes .....	144
4.3.1 Résumé de l'article .....	144
4.3.2 Article soumis : Effectiveness of medications recommended in secondary prevention after acute coronary syndrome: impact of drug combinations and adherence to treatment .....	146
4.3.3 Discussion des principaux résultats .....	174
4.4. Conclusion sur l'efficacité en vie réelle de la combinaison recommandée en prévention secondaire .....	177
<b>5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>179</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>182</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>197</b>
Annexe 1 - Publications et communications .....	198
Annexe 2 - Autorisations réglementaires SNIIRAM .....	201

## **1. INTRODUCTION**

## 1.1. Contexte de la prévention secondaire du syndrome coronaire aigu

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde [1, 2]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'en 2012, près de 7,5 millions de décès étaient dus à une cardiopathie ischémique, ce qui représentait 12,8 % de la mortalité mondiale totale [2]. En France, les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité après les cancers [3]. Cependant, au cours de ces trente dernières années, des avancées importantes ont été réalisées dans la prise en charge thérapeutique de ces affections, et, si la morbidité cardiovasculaire a considérablement progressé, la fatalité de ces maladies a, elle, régressé de façon spectaculaire [4, 5]. Cette diminution de la fatalité peut s'expliquer, entre autres, par les progrès des mesures de prévention du Syndrome Coronaire Aigu (SCA) qui en diminuent le risque individuel de survenue et de récurrence, mais également par l'amélioration de la prise en charge de la phase aiguë de ces événements [6-9].

Le terme de SCA regroupe un ensemble de cardiopathies ischémiques causées par un déséquilibre entre les besoins myocardiques et l'apport en oxygène à l'origine de retentissements de gravité variable, allant de l'ischémie transitoire à la nécrose myocardique. Ces syndromes résultent d'une rupture ou de l'érosion d'une plaque d'athérome ; la douleur thoracique en est la principale manifestation [10, 11]. De nos jours et dans un souci pragmatique, les SCA sont classés sur la base des résultats de l'électrocardiogramme initial : i) les SCA avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+) signifiant une occlusion coronaire totale et correspondant aux infarctus du myocarde avec sus-décalage persistant du segment ST (IDM ST+), ii) les SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA NST+) regroupant l'angor instable et les IDM sans sus-décalage du segment ST (IDM NST+) [12]. La libération enzymatique ou de protéines de structure cardiomyocytaire comme les troponines T ou Ic témoigne de signes de mort cellulaire et permet de faire la distinction entre l'angor instable et l'IDM NST+ (Figure 1).



**Figure 1.** Classification clinique des SCA (adapté de Hamm, *et al.* 2011 [12])

### 1.1.1 Epidémiologie du syndrome coronaire aigu

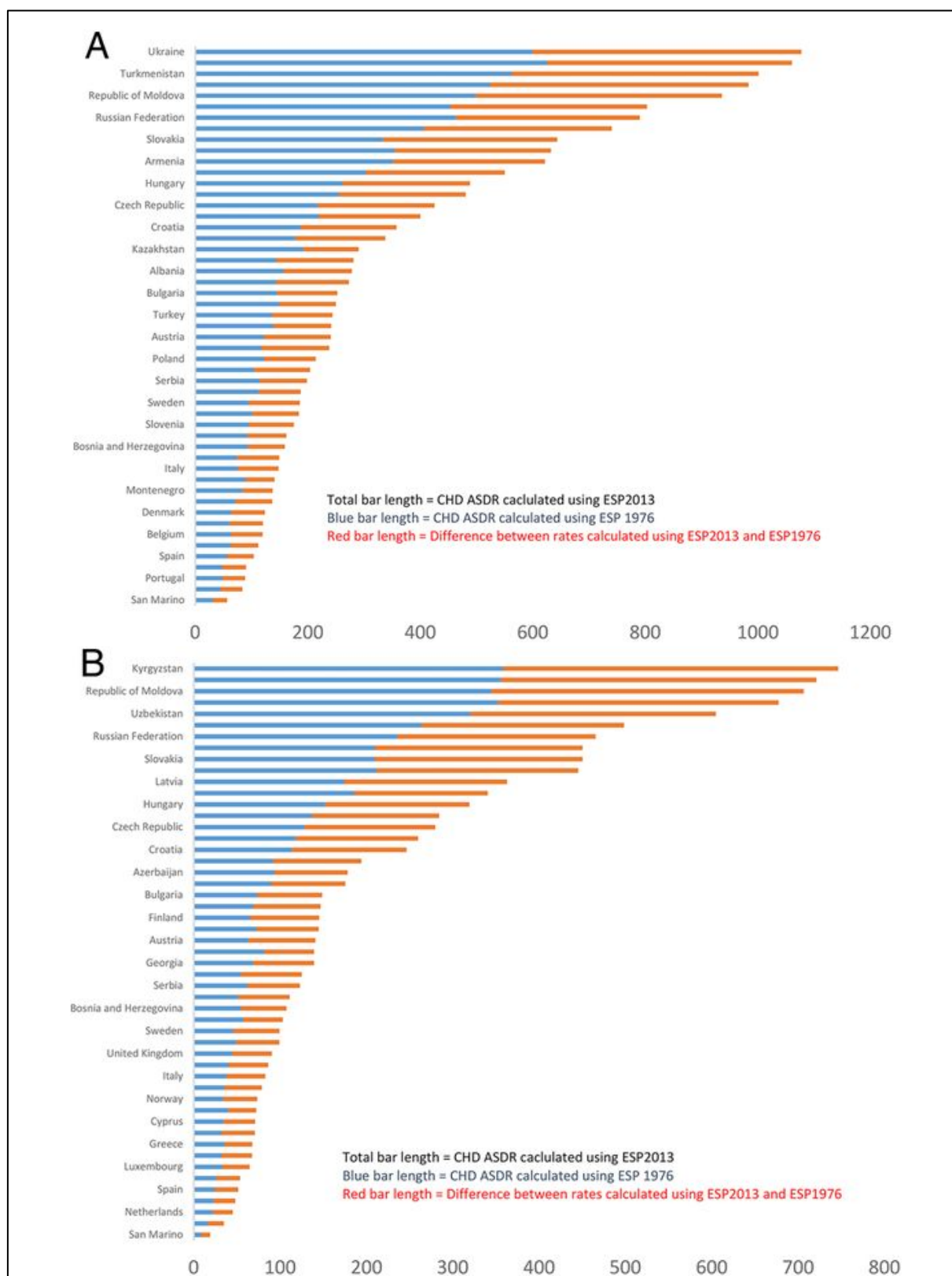
Le SCA est une des pathologies les plus fréquentes et grave dans les pays industrialisés. Depuis les années 80, l'étude de registres nationaux montre une tendance vers une diminution de l'incidence et de la prévalence du SCA dans les pays industrialisés et en particulier pour les IDM ST+ [13]. Cependant, cette tendance semble inversée vers une augmentation dans d'autres régions, notamment en Europe de l'Est et en Asie du Sud. Les registres MONICA (*MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease*) de l'OMS, qui examinent l'incidence de la maladie coronaire à travers 21 pays, ont montré que l'incidence de la maladie coronaire était plus élevée dans le Nord, l'Est et en Europe centrale qu'en Europe du Sud et de l'Ouest [14]. Des données européennes récentes provenant de l'*European Heart Network*, de la société européenne de cardiologie (*European Society of Cardiology*, ESC), et de la *British Heart Foundation Health Promotion Research Group*, montrent également des disparités intra-Europe similaires avec un gradient nord-sud et surtout est-ouest dans l'incidence des maladies cardiovasculaires, et notamment de la maladie coronaire [15]. L'étude des registres MONICA a également mis en évidence une diminution de l'incidence des événements coronaires en Europe du Nord et de l'Ouest, une diminution plus lente dans les populations d'Europe centrale, d'Europe du Sud, et de l'Est et une hausse dans certaines populations. Par exemple, au cours de la période de 1983 à 1996, le taux d'incidence chez les hommes adultes a diminué de 6,5 % en Finlande, mais a augmenté de 1,2 % en Lituanie [13, 16]. Cette diminution de l'incidence observée dans les registres MONICA correspondrait pour un tiers à une baisse de la mortalité post-événement et pour deux tiers à une baisse du nombre d'événements récidivants [13, 14, 17]. L'étude d'un registre Danois, réputé pour son exhaustivité, montrait également une diminution de l'incidence des primo-hospitalisations pour IDM (environ 45 %) sur la période de 1984 à 2008 avec une légère augmentation transitoire entre 2000 et 2004 chez les patients âgés de plus de 70 ans [18]. Par ailleurs, la société américaine de cardiologie (*American Heart Association*, AHA), prévoit une augmentation de 17 % de la prévalence de la maladie coronaire d'ici 2030 [19]. Aux Etats-Unis et au Canada, bien que l'incidence des SCA ST+ soit à la baisse au cours de la dernière décennie [20-23], celle des SCA NST+ semblait légèrement augmenter sur cette période [24].

En France, deux études épidémiologiques datant de 2005 et 2006 ont permis d'estimer l'incidence annuelle des hospitalisations pour IDM et SCA : i) le registre FAST-MI (*French registry of Acute ST-elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction*) de 2005 incluant pendant un mois des patients hospitalisés en unité de soins intensifs et, ii) une étude réalisée par la CNAM-TS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) sur la base de données de l'Assurance Maladie, le SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), et reliée aux données nationales hospitalières, le PSMI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) [5, 25, 26]. Ainsi, le nombre d'hospitalisations pour IDM a été estimé entre 60 000 et 65 000, et le nombre d'hospitalisations pour SCA entre 80 000 et 100 000 en prenant en compte les angors instables ; il faudrait ajouter à cela les cas de mort subite extrahospitalière d'origine

ischémique, dont le nombre est estimé entre 20 000 et 30 000 cas par an en France. Cette incidence, en France, est plus élevée dans le Nord que dans le Sud [27, 28], même si ces disparités régionales ne semblent pas se répercuter sur la fréquence des complications ou de la mortalité post-SCA [29].

Les données du registre français FAST-MI de 2010 montraient que l'âge moyen des patients présentant un SCA était de 66 ans avec un ratio homme/femme de 2,7 ; environ trois quarts des événements constituaient l'événement inaugural de la maladie [30]. Par comparaison aux sujets présentant un SCA NST+, les patients présentant un SCA ST+ étaient plus vieux d'environ 3 ans. Ils présentaient en outre davantage de comorbidités et en particulier de facteurs de risque du SCA, tels que dyslipidémies, hypertension artérielle, ou diabète. Parmi les autres facteurs de risque de SCA, l'étude Interheart réalisée dans 52 pays identifiait également le tabagisme, l'obésité abdominale, et des facteurs psychosociaux tels que la dépression ou le stress [31]. Trois facteurs s'avéraient en outre protecteurs dans cette étude : la consommation quotidienne de fruits ou de légumes, la consommation modérée d'alcool et l'activité physique régulière. Les registres MONICA ont montré une diminution de la prévalence de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie dans la population âgée de 35 à 64 ans [32]. Cependant, trois facteurs de risque cardiovasculaire (le tabac, le diabète et l'obésité) ont eu une évolution préoccupante en France au cours de la dernière décennie chez les jeunes femmes et pourraient être responsables d'une augmentation des IDM dans cette population [33].

Au cours des dernières décennies, la prise en charge thérapeutique du SCA s'est améliorée, conduisant à une importante diminution de la mortalité à la phase aiguë de l'événement [9, 34-36]. Cette diminution de la mortalité cardiovasculaire est particulièrement spectaculaire entre 1976 et 2013 en Europe avec toutefois de fortes disparités entre les pays (Figure 2) [37, 38]. Cette réduction de la mortalité a été plus importante chez les hommes que chez les femmes ce qui pourrait s'expliquer par un délai plus long dans la prise en charge et un moindre recours au stratégie de reperfusion en partie en raison de doutes diagnostiques accompagnant cette maladie réputée masculine [39].



**Figure 2.** Mortalité de la maladie coronaire en Europe par pays de 1976 (hauteur totale de l’histogramme) à 2013 (histogramme bleu) chez les hommes (A) et les femmes (B) (Source Townsend, *et al.* 2015 [37]).

Bien que la survie des patients à la phase aiguë du SCA ait été grandement améliorée, la morbidité et la mortalité restent fréquentes, en particulier dans les premières années après l'accident initial. Par ailleurs, les patients présentant un SCA NST+ apparaissent avoir une mortalité à court terme plus faible que ceux atteints de SCA ST+ ; cette différence disparaît cependant dans les premières années post-événement [40-42]. Selon les résultats de l'étude GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), dans la période de 5 ans suivant le début du SCA, 7,7 % des patients ont une récurrence d'IDM, 31,2 % une récurrence d'un SCA, et la mortalité cardio-vasculaire sur la période est de 9,3 % [43]. Le risque de survenue de ces événements n'est pas constant dans le temps ; le risque de décès par exemple est le plus élevé dans les deux premiers mois suivant la survenue du SCA [44]. En France, la mortalité toutes causes confondues dans le mois suivant la survenue d'un SCA a été estimée à environ 32 % en 2007 [28]. En 2002, l'OMS a évalué l'impact de plusieurs maladies chroniques en terme de morbi-mortalité en utilisant les DALY (*Disability Adjusted Life Years*), un index combinant à la fois les années de vie perdues du fait d'une mortalité prématurée et celles en raison d'une pathologie invalidante ; les cardiopathies ischémiques représentaient environ 10 % des DALY sur l'ensemble des pays européens [45]. Ceci souligne l'importance de la prise en charge post-aiguë et à long terme des patients présentant un SCA, c'est à dire la prévention secondaire cardiovasculaire, qui constitue un enjeu majeur surtout après les progrès considérables réalisés dans la thérapeutique de la prise en charge initiale de ces événements au cours des dernières décennies [46].

### **1.1.2 Les recommandations de prévention secondaire**

L'objectif thérapeutique dans la prévention secondaire cardiovasculaire est de réduire la progression vers la thrombose coronaire complète et, par conséquent, la survenue d'événements cardiovasculaires graves (SCA, Accident Ischémique Transitoire (AIT) ou Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique) ou le décès. Les sociétés européennes et américaines de cardiologie ont publié régulièrement depuis 2002 des recommandations sur la prise en charge en prévention secondaire des patients présentant un SCA préconisant à la fois une réduction des facteurs de risque mais aussi un traitement préventif basé sur l'utilisation combinée de quatre différentes classes médicamenteuses : les bêtabloquants, les antiagrégants plaquettaires, les statines et les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARAII) [10, 47-49] ; la combinaison thérapeutique ainsi constituée est connue sous l'acronyme de « BASI ». Dans ces recommandations, les conduites proposées de prises en charge sont classées en fonction de la robustesse et du niveau de preuve des données disponibles dans la littérature scientifique (Tableau 1, Tableau 2).

**Tableau 1.** Classification des recommandations selon l'ESC (Adapté de Roffi, *et al.* 2016 [10]).

	<b>Définition</b>	<b>Signification</b>
Classe I	Preuves et / ou accord général selon lequel un traitement ou une procédure donnée est bénéfique, utile, efficace.	Recommandé
Classe II	Preuves contradictoires et / ou divergence d'opinion sur l'utilité / l'efficacité du traitement ou de la procédure donnée.	
Classe IIa	Preuves / opinion est en faveur de l'utilité / l'efficacité.	Doit être considéré
Classe IIb	Utilité / efficacité est moins bien établie par les preuves / l'opinion.	Peut être considéré
Classe III	Preuve ou accord général que le traitement ou la procédure donnée ne sont pas utiles / efficaces, et dans certains cas peuvent être nocifs.	N'est pas recommandé

**Tableau 2.** Niveau de preuve des recommandations selon l'ESC (Adapté de Roffi, *et al.* 2016 [10]).

Niveau de preuve A	Données issues de multiples essais cliniques randomisés ou de méta-analyses
Niveau de preuve B	Données issues d'un seul essai clinique randomisé ou de plusieurs études à grande échelle non-randomisées
Niveau de preuve C	Consensus d'opinion d'experts et/ou études rétrospectives, registres

### 1.1.2.1. Les bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent une famille hétérogène d'antagonistes compétitifs spécifiques des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, d'utilité majeure dans le traitement des maladies cardio-vasculaires. En bloquant les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques cardiaques, les bêtabloquants vont provoquer une diminution de la contractilité cardiaque (effet inotrope négatif) et une diminution de la fréquence cardiaque au repos et surtout à l'effort (effet chronotrope négatif). Il résulte de ces deux actions une diminution du débit cardiaque et du travail du myocarde, entraînant une diminution de la pression artérielle et des besoins myocardiques en oxygène, d'où leur intérêt, entre autres, en prévention secondaire cardiovasculaire. Les bêtabloquants agissent également sur le système rénine-angiotensine-aldostérone en provoquant une diminution de la sécrétion de rénine par les cellules juxta-glomérulaires rénales, à l'origine d'une diminution modérée des concentrations d'angiotensine II et d'aldostérone plasmatiques. Les effets indésirables graves des bêtabloquants sont relativement peu fréquents si les contre-indications sont respectées et majoritairement explicables par leurs propriétés pharmacodynamiques. Ils peuvent par exemple décompenser une insuffisance cardiaque chez les patients dont l'activité cardiaque est fortement dépendante de la stimulation sympathique par diminution de la contractilité cardiaque, ou aggraver un asthme ou un syndrome

respiratoire obstructif par blocage non sélectif des récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques. Les bêtabloquants peuvent également provoquer plus fréquemment une bradycardie, des troubles nerveux centraux à type de cauchemars et insomnies, ou encore masquer la perception des symptômes d'hypoglycémie. Enfin, un traitement par bêtabloquants ne doit jamais être arrêté brutalement en raison d'un risque d'effet rebond dû à une augmentation compensatoire de l'expression des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ; les doses seront donc diminuées progressivement avant l'arrêt.

Les sociétés internationales de cardiologie recommandent l'utilisation des bêtabloquants en prévention secondaire du SCA : indéfiniment, à partir de l'événement initial, chez les patients avec une Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) inférieure à 0,4 (recommandation IA) ou quelque soit la fonction ventriculaire gauche (recommandation IB à IIaC ; Tableau 3).

**Tableau 3.** Synthèse des recommandations d'utilisation des bêtabloquants en prévention secondaire du SCA.

SCA	Recommandation	Classification	Références
ST+ et NST+	Bêtabloquants indéfiniment si FEVG < 0,4	IA ESC [10, 49]	[50-55]
ST+	Bêtabloquants indéfiniment quelle que soit la fonction cardiaque	IB ACC/AHA [48] IIaB ESC [49]	[56-58]
NST+	Bêtabloquants indéfiniment quelle que soit la fonction cardiaque	IIaC ACC/AHA [47]	[59]

ACC/AHA : American College of Cardiology Foundation/American Heart Association ; ESC : European Society of Cardiology ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SCA ST+ : Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage du segment ST ; SCA NST+ : Syndrome Coronaire Aigu sans sus-décalage du segment ST.

### 1.1.2.2. Les antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires recommandés en prévention secondaire du SCA peuvent être, suivant leur mécanisme d'action, classés en deux catégories. La première catégorie est celle des inhibiteurs de la production de thromboxane A<sub>2</sub> à partir de l'acide arachidonique par blocage de la cyclo-oxygénase plaquettaire. La classe des inhibiteurs de ce puissant activateur plaquettaire est représentée par l'aspirine. La seconde catégorie réunit le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor, trois médicaments qui agissent par inhibition de la voie d'activation plaquettaire dépendant de l'adénosine di-phosphate, inhibition secondaire à un blocage du récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub>. Les principales contre-indications et les principaux effets indésirables de ces médicaments concernent le risque hémorragique associé à leur utilisation.

Les sociétés européenne et américaine de cardiologie recommandent en post-SCA un traitement antiagrégant antiplaquettaire associant l'aspirine à un inhibiteur P2Y<sub>12</sub> pendant un an (recommandation IA à IB ; Tableau 4) puis un traitement par aspirine seule à poursuivre indéfiniment (recommandation IA).

**Tableau 4.** Synthèse des recommandations d'utilisation des antiagrégants plaquettaires en prévention secondaire du SCA.

SCA	Recommandation	Classification	Références
ST+ et NST+	Aspirine faible dose indéfiniment	IA ESC [10, 49] IA ACC/AHA [47, 48]	[60-69]
ST+	Clopidogrel si aspirine contre-indiquée	IB ESC [49]	[70]
ST+ et NST+	Association aspirine et inhibiteur du P2Y <sub>12</sub> pendant un an	IA ESC [10, 49] IB ACC/AHA [47, 48]	[66, 71-79]

ACC/AHA : *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* ; ESC : *European Society of Cardiology* ; SCA ST+ : Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage du segment ST ; SCA NST+ : Syndrome Coronaire Aigu sans sus-décalage du segment ST.

### 1.1.2.3. Les statines

Les statines représentent la principale classe des médicaments hypolipémiants et constituent une des classes médicamenteuses les plus prescrites en France. Le coût annuel de ces traitements pour la collectivité dépasse le milliard d'euro. Les statines agissent par inhibition de la catalyse de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) en mévalonate par inhibition de la HMG CoA réductase, ce qui entraîne une diminution de la synthèse hépatique du cholestérol. Cette inhibition stimule secondairement l'expression des récepteurs aux LDL (*Low Density Lipoprotein*), permettant l'entrée de ces récepteurs dans la cellule cible et donc une diminution supplémentaire du LDL cholestérol plasmatique. Au niveau biologique, les statines diminuent le cholestérol total, le LDL, les triglycérides, les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) et augmentent légèrement le HDL (*High Density Lipoprotein*). En plus de leur effet bénéfique sur la diminution du cholestérol, les statines agissent en diminuant l'inflammation et le stress oxydant et en exerçant une « up » régulation de l'activité de la NO synthase endothéliale, améliorant ainsi les fonctions endothéliales et stabilisant la plaque athéromateuse. Les statines possèdent un profil de sécurité satisfaisant au regard de leur intérêt clinique mais il est possible d'observer des effets indésirables au niveau musculaire et hépatique impliquant une surveillance particulière de ces systèmes.

Les dernières recommandations de l'ESC et de l'ACC/AHA (*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*) pour l'utilisation des statines en prévention secondaire du SCA ST+ ou NST+ sont relativement similaires en préconisant un traitement intensif par statine le plus tôt possible dans la prise en charge et à poursuivre indéfiniment (recommandation IA à IB, Tableau 5). Les dernières recommandations 2016 de l'ESC préconisent également un renforcement du traitement par ézétimibe, un inhibiteur de

l'absorption intestinale du cholestérol, en cas d'échec du traitement par statine (recommandation IIaB).

**Tableau 5.** Synthèse des recommandations d'utilisation des statines en prévention secondaire du SCA.

SCA	Recommandation	Classification	Références
ST+	Statine à initier le plus tôt possible et à poursuivre indéfiniment	IA ESC [49] IB ACC/AHA [48]	[80-84]
NST+	Statine à initier le plus tôt possible et à poursuivre indéfiniment	IA ESC [10] IA ACC/AHA [47]	[81, 83-86]
NST+	Association ézétimibe-statine en cas d'échec du traitement par statine seule	IIaB ESC [10]	[87]

ACC/AHA : *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* ; ESC : *European Society of Cardiology* ; SCA ST+ : Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage du segment ST ; SCA NST+ : Syndrome Coronaire Aigu sans sus-décalage du segment ST.

#### 1.1.2.4. Les IEC et les ARAII

Les IEC et les ARAII sont tous deux des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Plus précisément, les IEC bloquent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II par l'enzyme de conversion, inhibant ainsi les effets liés à la synthèse d'angiotensine II : vasoconstriction et augmentation de la volémie. De plus, ils augmentent les concentrations de bradykinine, molécule aux propriétés vasodilatatrices. Ils induisent ainsi une réduction de la postcharge, de la contrainte pariétale systolique, du débit cardiaque et de la dilatation ventriculaire. Les ARAII, comme leur nom l'indique, agissent par inhibition compétitive des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et n'ont pas d'action sur la transformation de la bradykinine. Les principaux effets indésirables de ces médicaments sont liés à leurs propriétés pharmacodynamiques : l'hypotension orthostatique, l'hyperkaliémie, ou le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle liés à l'angiotensine II ; les angioedèmes et la toux liés à la bradykinine, les ARAII provoquant moins d'effets liés à l'accumulation de bradykinine.

Un traitement par IEC est recommandé en prévention cardiovasculaire secondaire après SCA, cette recommandation étant plus robuste chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, une FEVG < 0,4, une hypertension artérielle, un diabète, ou un antécédent d'IDM (recommandation IA ; Tableau 6) que chez les patients n'ayant pas ce type d'antécédents (recommandation IIaA à IIbB). En cas de contre-indication aux IEC, il est recommandé d'utiliser un ARAII (recommandation IA à IB).

**Tableau 6.** Synthèse des recommandations d'utilisation des IEC et ARAII en prévention secondaire du SCA.

SCA	Recommandation	Classification	Références
ST+ et NST+	IEC indéfiniment si insuffisance cardiaque, FEVG < 0,4, hypertension artérielle, diabète ou antécédent d'IDM	IA ESC [10, 49] IA ACC/AHA [47, 48]	[88-94]
ST+	ARAII si IEC contre-indiqué	IB ESC [49] IB ACC/AHA [48]	[95-97]
NST+	ARAII si IEC contre-indiqué	IA ESC [10] IA ACC/AHA [47]	[96, 98-100]
ST+	IEC ou ARAII indéfiniment quelles que soient les pathologies associées	IIaA ESC [49] IIaA ACC/AHA [48]	[88, 94, 101-103]
NST+	IEC ou ARAII indéfiniment quelles que soient les pathologies associées	IIbB ACC/AHA [47]	[104, 105]

ACC/AHA : *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* ; ARAII : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II ; ESC : *European Society of Cardiology* ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ; SCA ST+ : Syndrome Coronaire Aigu avec sus-décalage du segment ST ; SCA NST+ : Syndrome Coronaire Aigu sans sus-décalage du segment ST.

### 1.1.3 La problématique « vie réelle »

Un médicament, pour obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé, doit avoir démontré son efficacité et sa sécurité d'emploi intrinsèques dans des conditions expérimentales et standardisées. Ces démonstrations sont apportées dans le cadre des études précliniques (in vitro, et chez l'animal) et cliniques. Bien que nécessaire pour cette première évaluation de l'intérêt potentiel du médicament, les essais cliniques ne permettent pas d'en évaluer l'impact final sur la santé publique, qui est conditionné par les caractéristiques de la population utilisant finalement le médicament (population rejointe) et des conditions d'utilisation du médicament dans cette population (utilisation rejointe). Le contexte expérimental des essais cliniques, le plus adapté à l'évaluation de l'effet pharmacologique intrinsèque du médicament, ne permet donc pas l'évaluation de son intérêt en population. En effet, les conditions de réalisation des essais cliniques sont souvent éloignées des pratiques d'utilisation des médicaments en population [106]. Les populations des essais cliniques sont généralement sélectionnées avec une exclusion de terrains à risques (comme l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique) ou de populations à risques (jeunes enfants, femmes enceintes, personnes les plus âgées). Quels que soient les critères retenus pour constituer la population d'un essai, celle-ci ne peut de toute façon représenter correctement toutes les situations de polyopathologies et de polymédication dans lesquelles le médicament évalué sera finalement employé en population. Les conditions d'utilisation du médicament dans les mêmes essais, correspondant à l'utilisation cible, sont souvent optimales en termes d'observance, de traitements associés, et de surveillance, ce qui peut les différencier fortement des conditions d'utilisations rejointes après commercialisation. Enfin, quels que

soient les efforts réalisés, le nombre de sujet inclus et la durée de traitement sont limités au regard de ce que seront le nombre de patients traités et les durées de traitement chez ces patients. Les capacités d'identification des effets indésirables des médicaments dans les essais cliniques sont de ce fait limitées aux effets relativement fréquents et de survenue relativement rapide.

Ces limites connues des essais cliniques posent la question de la transférabilité des résultats vis-à-vis de la population d'utilisateurs futurs du médicament ; elles permettent aussi de comprendre pourquoi le bénéfice/risque évalué dans les essais cliniques ne peut correspondre à l'impact du médicament en population : l'efficacité intrinsèque du médicament n'est pas garante de son effectivité en population, et cette effectivité n'est elle-même pas garante de son impact, celui-ci étant conditionné par l'observance au traitement. Dans le contexte de la prévention secondaire du SCA, l'utilisation à large échelle de la combinaison BASI recommandée repose majoritairement sur des données issues des essais cliniques. Or, on peut constater une hétérogénéité dans l'évaluation des quatre classes médicamenteuses composant la combinaison BASI. Par exemple, les preuves concernant l'efficacité des bêtabloquants ou de l'aspirine en prévention secondaire du SCA sont extrapolées à partir d'essais cliniques portant plutôt sur l'IDM et de réalisation relativement ancienne, avant l'avènement des thérapies de reperfusion moderne, et quand des alternatives pharmacologiques faisaient encore défaut [57, 59, 64, 65]. De plus, les classes médicamenteuses y ayant été évaluées individuellement et successivement, le bénéfice lié à la combinaison globale a été incomplètement étudié. En outre, ces évaluations de bénéfices ayant été réalisées dans des populations sélectionnées, et dans des conditions de prise optimale, l'applicabilité des résultats des essais à la population générale reste incertaine. Une mauvaise observance à ces traitements chroniques pourrait compromettre leur efficacité en vie réelle, alors que le risque d'effets indésirables inhérents à l'utilisation de multiples médicaments ne peut être totalement écarté [107]. Si de nombreuses études ont évalué l'utilisation et l'observance à la combinaison BASI dans la prévention secondaire de l'IDM [26, 108-113], peu ont porté sur le SCA dans son ensemble [114-120], et aucune n'a pour ce faire utilisé une source de données populationnelle et exhaustive concernant la prescription ou la délivrance de médicaments comme celle de l'Assurance Maladie française. Les études de pharmaco-épidémiologie sont donc légitimes pour mieux comprendre comment et par qui ces traitements sont utilisés, et si la combinaison de ces médicaments est efficace et sûre en situation réelle de soins.

## **1.2. Evaluation en pharmaco-épidémiologie**

Les principes généraux de la pharmaco-épidémiologie sont l'évaluation de l'utilisation, de l'effectivité et des effets indésirables des médicaments en situation réelle de soins, et finalement, de son impact populationnel. Les études observationnelles effectuées dans le cadre de cette évaluation permettent d'étudier ces paramètres sans réaliser d'intervention qui serait susceptible d'influencer les conditions d'emploi du médicament en vraie vie.

### 1.2.1 Les études d'utilisation

La société internationale de pharmaco-épidémiologie (*International Society for Pharmacoepidemiology*, ISPE) définit les études d'utilisation comme un ensemble de méthodes descriptives et analytiques pour la quantification, la compréhension et l'évaluation des processus de prescription, de dispensation et de la consommation des médicaments ainsi que l'évaluation des interventions permettant d'améliorer la qualité de ces processus [121]. A travers cette définition on peut ainsi distinguer deux grands types de méthodologie dans les études d'utilisation, les études quantitatives et les études qualitatives. Les premières ont pour objectifs de mesurer, expliquer, prédire ou généraliser ce qui est observé ; les secondes ont pour objectifs d'examiner, analyser, ou interpréter ces observations.

Les études d'utilisation quantitatives constituent la première étape descriptive lorsqu'on s'intéresse à l'évaluation d'un médicament. Elles permettent d'estimer le nombre et la fréquence des utilisateurs d'un médicament en terme de prévalence (totalité des utilisateurs dans une population au cours d'une période donnée) et d'incidence (nouveaux utilisateurs dans une population au cours d'une période donnée) et de décrire les caractéristiques de cette population utilisatrice. L'étude des caractéristiques de la population utilisatrice est particulièrement intéressante pour identifier les potentielles différences entre cette population finalement traitée appelée population rejointe et la population cible définie comme la population dont les caractéristiques correspondent à celle de la population étudiée dans les essais cliniques [122]. Ces études permettent également de comparer l'utilisation des médicaments entre différentes zones géographiques, périodes de temps ou caractéristiques de la population (sociodémographiques, sévérité de la maladie, *etc.*).

Les études d'utilisation qualitatives, quant à elles, permettent de comprendre l'utilisation du médicament en identifiant des facteurs et des événements influençant la prescription, la dispensation, l'administration ou la prise de médicament. Une des principales applications de ces études est d'évaluer les pratiques d'utilisation d'un médicament au regard de référentiels comme le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou les recommandations des sociétés savantes et des autorités de santé, que ce soit en termes de conformité de la prescription (indications, posologie, durée, co-prescriptions, contre-indications, *etc.*) ou d'observance au traitement de la part des patients. Ce dernier paramètre, l'observance, constitue un des critères de conformité les plus souvent étudiés en pharmaco-épidémiologie et plus particulièrement dans le contexte de maladies chroniques. Elle regroupe, selon l'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*), le concept d'adhérence au traitement (respect au jour le jour de la prescription) et celui de persistance (poursuite du traitement pendant toute la durée prévue dans le cadre de l'indication) [123, 124]. De nombreuses définitions et méthodes ont été développées pour mesurer et identifier la bonne adhérence ou persistance au traitement, mais à l'heure actuelle aucune ne fait référence, ni ne permet d'évaluer ce qu'ingère exactement le patient. Toutefois, des méthodes de mesures, dites indirectes, permettent d'approcher ces indicateurs en recueillant des données soit par interrogatoire des professionnels de santé ou des patients dans

les études dites « de terrain », soit par extrapolation des données de prescriptions, de délivrances ou de remboursements des médicaments dans les études sur base de données pré-enregistrées. Dans les études de terrain l'adhérence et la persistance au traitement sont principalement évaluées par questionnaires simples ou structurés, la difficulté étant de maximiser l'exhaustivité du recueil des données sans pour autant l'influencer [125]. Dans les études sur bases de données pré-enregistrées, non exposées à des effets de type Hawthorne (par lesquels les sujets, conscients de participer à une étude, modifient leur comportements en les améliorant), la principale difficulté est de définir à partir des séquences de prescriptions, de délivrances ou de remboursements des médicaments, des indicateurs « de couverture » cliniquement pertinents censés refléter la prise réelle du traitement et, consécutivement, d'approcher les mesures de l'adhérence et la persistance au traitement [126-130].

### 1.2.2 Les études d'efficacité

Dans le continuum de l'évaluation de l'efficacité du médicament l'approche pharmaco-épidémiologique (post-AMM) est totalement complémentaire et indispensable pour l'évaluation des bénéfices en vie réelle par rapport à l'efficacité documentée dans les essais cliniques (pré-AMM). En effet, les études de pharmaco-épidémiologie permettent d'évaluer l'effectivité d'un traitement en population générale, ou « effectivité » selon le terme dérivé de l'anglais *effectiveness*, et son impact réel sur cette population, impact conditionné par ces conditions d'utilisation. Un des principaux atouts des études pharmaco-épidémiologiques est l'étude de l'effectivité en population générale permettant de tenir compte de la population rejointe finalement utilisatrice du médicament. Cette population rejointe peut différer de la population cible des essais cliniques en terme d'homogénéité des caractéristiques (âges extrêmes, comorbidités et traitements associés très variés) mais aussi en terme de respect de l'AMM avec la possibilité d'utilisation du médicament en situation de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse. Dans ces études également, les techniques récemment développées pour la prise en compte de l'exposition pourraient permettre de distinguer, dans l'impact évalué du médicament, ce qui ressort de l'effectivité liée aux caractéristiques de la population rejointe, et ce qui ressort de l'effectivité liée aux conditions d'utilisations dans cette population. Il serait alors possible de déterminer dans quelles mesures des interventions destinées à optimiser ces conditions d'utilisation seraient à même d'améliorer cet impact et, le cas échéant, dans quels sous-groupes de la population générale l'effectivité retrouvée correspond à l'efficacité (ou *efficacy*) mesurée dans les études expérimentales.

Un autre aspect de l'évaluation de l'efficacité du médicament est la définition des critères de jugements utilisés pour la mesure de ses effets. Dans les affections aiguës, les critères de jugement cliniquement pertinents (ou finaux) sont la guérison, ou la survie dans le cas d'affections mettant en jeu le pronostic vital. Dans les affections chroniques, ce sont la survie, la durée de la rémission ou la qualité de vie qui sont les plus pertinents. Cependant, dans certaines situations cliniques (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies neuro-dégénératives, *etc.*), ce type d'événements d'intérêt peut survenir longtemps après le début de la maladie ou du traitement ce qui a conduit à utiliser dans les essais cliniques des critères de

jugements de substitution ou intermédiaire. Ces critères, comme la concentration sérique de cholestérol ou la pression artérielle, doivent être validés pour être utilisés comme critère de jugement de l'effet d'un médicament. Ils permettent d'obtenir à la fois une évaluation plus rapide et moins coûteuse mais cependant moins pertinente cliniquement qu'en utilisant des critères de jugement fins. Les études pharmaco-épidémiologiques d'effectivité, moins contraignantes en termes de faisabilité, permettent d'utiliser plus facilement des critères de jugements fins sur un temps de suivi long et sur un nombre de patients beaucoup plus important que dans les essais cliniques.

Comme pour les études d'utilisation, plusieurs sources de données peuvent être utilisées pour la réalisation d'études d'effectivité en pharmaco-épidémiologie soit en récoltant directement les données auprès des professionnels de santé ou des patients dans les études de terrain soit en utilisant des données pré-enregistrées dans les études sur base de données. Même si les études de terrain restent intéressantes pour récolter des données cliniques spécifiques et *à priori* d'une bonne validité, la faisabilité en terme de patient inclus, de coût et de temps de réalisation de l'étude reste en faveur des études sur bases de données, quand leur utilisation est possible pour répondre à la question posée. Les données pré-enregistrées, notamment celles incluses dans les bases de données médico-administratives, permettent de bénéficier rapidement et à moindre coût d'information de santé et d'utilisation de médicaments pour un nombre important de patients. Elles sont cependant limitées en termes d'information médicale, comme les résultats des examens cliniques et paracliniques, et d'information concernant les habitudes de vie comme par exemple la consommation d'alcool ou de tabac. Quelle que soit la source de données choisie pour l'évaluation de l'effectivité de médicaments ou de leur impact en population, les principaux enjeux méthodologiques sont la prise en compte des erreurs systématiques, ou biais potentiels engendrés par l'absence de randomisation et de standardisation du suivi. En effet, l'attribution non-aléatoire des traitements liée à de multiples facteurs comme la sévérité de la maladie ou les préférences des prescripteurs ou des patients peut être à l'origine d'un biais d'interprétation dans la comparaison de l'effectivité de plusieurs traitements. Par ailleurs, la variation de l'exposition au cours du temps, qui peut être cliniquement justifiée ou liée à une mauvaise observance des patients, peut être responsable d'un biais d'information.

### 1.3. Objectifs de la thèse

Malgré des progrès importants dans la prise en charge du SCA, la récurrence des événements cardiovasculaires et la mortalité post-SCA restent importantes, ce qui souligne l'importance des traitements de prévention secondaire, et ce d'autant plus que le nombre de patients concernés est important. L'utilisation à large échelle de la combinaison BASI recommandée en prévention secondaire du SCA repose principalement sur des données issues des essais cliniques. Outre les limites générales de l'évaluation expérimentale pour l'estimation de l'effectivité et de l'impact, l'hétérogénéité dans l'évaluation des traitements du BASI et l'absence d'évaluation de la combinaison dans son ensemble constituent des limites spécifiques à la transposabilité à la population générale des résultats d'efficacité issus des essais cliniques de prévention cardiovasculaire. L'apport de nouvelles données concernant l'utilisation de la combinaison BASI en population générale, son effectivité en prévention secondaire du SCA, et son impact dans cette indication paraît donc nécessaire pour identifier les améliorations pouvant potentiellement être apportées à ses conditions d'utilisation et les sous-groupes au sein desquels son effectivité est retrouvée en population.

L'objectif général de ce travail était donc l'étude, en situation réelle de soin, de l'utilisation et de l'effectivité de la combinaison BASI recommandée en prévention secondaire du SCA.

La première étape, pour atteindre cet objectif, était d'explorer le potentiel représenté par les bases de données médico-administratives françaises pour l'évaluation de l'utilisation et de l'effectivité de la combinaison BASI.

1. Dans une première partie nous avons réalisé une revue des données médico-administratives de l'Assurance Maladie disponibles en France pour la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie.
2. Nous avons ensuite réalisé une étude permettant d'élaborer et de valider un algorithme d'identification des SCA à partir des données informatisées d'hospitalisation.

La seconde étape, pour atteindre cet objectif, était de décrire l'utilisation de la combinaison BASI en prévention secondaire cardiovasculaire.

1. Dans une étude réalisée à partir des données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie, nous avons étudié l'utilisation de la combinaison BASI après la survenue d'un premier SCA et la persistance à cette combinaison dans le temps.
2. Dans les suites de la survenue d'une polémique de grande ampleur médiatique en France à propos de l'utilisation des statines, nous avons réalisé une étude, à partir des données de l'EGB de l'Assurance Maladie, pour identifier un éventuel impact de ce retentissement médiatique sur l'utilisation de ces traitements et qui pourrait compromettre l'évaluation de l'effectivité de la combinaison BASI.

La dernière étape consistait à évaluer l'effectivité de la combinaison BASI en prenant en compte les conditions d'utilisation des traitements composant cette combinaison, conditions susceptibles d'affecter l'impact final de cette combinaison en population.

1. Dans une première étude réalisée en collaboration avec l'Université d'Utrecht aux Pays-Bas, nous avons exploré plusieurs méthodologies pour évaluer l'effectivité de la combinaison BASI, à partir des données longitudinales de remboursements de l'EGB de l'Assurance Maladie, en prenant en compte les conditions d'utilisation des traitements au cours du temps.
2. Dans une seconde étude réalisée à partir des données nationales du SNIIRAM, nous avons appliqué la méthodologie conçue lors de la première étude pour évaluer l'effectivité de la combinaison BASI et recherché l'impact de l'utilisation des traitements la composant.

Ces études ont fait l'objet de trois articles scientifiques acceptés et trois manuscrits soumis dans des revues internationales à comité de relecture, ces derniers ont également fait l'objet de quatre communications orales et quatre communications affichées présentées dans des congrès nationaux et internationaux. Les articles publiés et les manuscrits soumis sont présentés dans la suite de ce mémoire de thèse ; les communications orales et affichées sont listées en Annexe 1.

## **2. LES BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES FRANCAISES**

## 2.1. Problématique

Afin de pouvoir évaluer l'utilisation et l'effectivité de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire du SCA il était nécessaire de disposer d'une source de données populationnelle, facilement accessible, contenant le maximum de données sur la consommation de médicaments par les patients et offrant un recul de données suffisamment long pour pouvoir observer les conséquences à long terme de cette prévention. En France, seules les bases de données médico-administratives de l'Assurance Maladie, qui permettent d'obtenir, pour les personnes habilitées, les données anonymisées de l'ensemble des remboursements de soins et des séjours d'hospitalisations de tous les bénéficiaires français de l'Assurance Maladie (représentant 98,8 % de la population française [131]), réunissaient l'ensemble de ces critères.

Cependant, une des difficultés, dans l'utilisation de ces bases de données, concerne l'identification des événements cardiovasculaires. Même si les données d'Affections de Longue Durée (ALD) permettent une identification très spécifique de la maladie coronaire, elles ne permettent pas d'identifier la récurrence des événements cardiovasculaires, identification nécessaire pour l'évaluation de l'effectivité de la combinaison BASI. Pour cette évaluation, il était donc nécessaire d'utiliser les données diagnostiques des séjours d'hospitalisation du PMSI. Le PMSI est le système qui permet une mesure médicalisée de la production hospitalière française et dont les données sont reliées aux bases de données de l'Assurance Maladie. A l'initiation de ce travail de thèse, des études de validation de l'identification de certains événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AIT et AVC ischémique) avaient déjà été réalisées et publiées [132-138], mais aucune n'avait étudié l'identification du SCA dans son ensemble.

## 2.2. Les bases de données de l'Assurance Maladie française pour l'évaluation en pharmaco-épidémiologie

### 2.2.1 Résumé de l'article

*Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, Moore N. The National health insurance claims databases in France, SNIIRAM and EGB: a powerful tool for pharmacoepidemiology. Soumis à Pharmacoepidemiol Drug Saf (2<sup>ème</sup> soumission).*

Depuis la mise en place de la carte vitale en 1996 les données de remboursements de soins des patients affiliés à la couverture universelle et obligatoire de l'Assurance Maladie sont enregistrées électroniquement [139] et regroupées depuis 2003 dans un entrepôt de données commun à tous les régimes de l'Assurance Maladie [140]. Cet entrepôt de données, le SNIIRAM, a été créé par la CNAM-TS et contient l'ensemble des données anonymisées de tous les régimes de l'Assurance Maladie reliées aux données d'hospitalisations du PMSI. Il couvre actuellement 98,8 % de la population française, soit plus de 66 millions de personnes, faisant de cette base de données une des plus grandes du monde. Il existe plusieurs régimes d'Assurance Maladie, les trois principaux étant le régime général, qui représente 88 % du

montant total remboursé en 2014 par l'Assurance Maladie, le régime agricole (5 % du montant total remboursé), et le régime social des indépendants (4 % du montant total remboursé) ; les autres régimes (une douzaine) sont des régimes spéciaux comme ceux de la SNCF, des clercs et employés de notaire, ou des ministres du culte [141]. Les principales informations disponibles dans le SNIIRAM sont les suivantes :

- caractéristiques démographiques (date de naissance, sexe, région de résidence, date de décès, dates et régimes d'affiliation à l'Assurance Maladie) ;
- données de remboursements individualisées par bénéficiaire (soin remboursé, date de remboursement, montant remboursé), portant sur la médecine de ville (médecins généralistes, médecins spécialistes), les établissements de santé ou médico-sociaux et les cliniques privées (mais pas les établissements hospitaliers publics) ;
- code Identification de Présentation (CIP) et code ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) des médicaments remboursés ;
- codes détaillés des actes de biologie, des dispositifs médicaux, et des actes médicaux techniques (Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM) et dates de réalisation des actes;
- données d'ALD avec le code de l'ALD concernée, les codes CIM-10 (Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision) associés, la date de début et de fin de mise en ALD ;
- données hospitalières du PMSI : dates et diagnostics liés aux séjours en établissements publics et privés de type MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie), SSR (Soins de Suite et de Réadaptation), HAD (Hospitalisation A Domicile) et psychiatrie.

Les bases de données médico-administratives de l'Assurance Maladie disponibles pour la recherche, et notamment dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie, sont toutes dérivées de cet entrepôt SNIIRAM [141]. Le DCIR (Datamart de Consommation Inter-Régimes), souvent appelé directement SNIIRAM par simplification, est la base de données qui contient l'ensemble des données de l'entrepôt SNIIRAM sur une période antérieure de trois à six ans plus l'année en cours. Pour pallier le manque de recul disponible dans le DCIR et pour faciliter la réalisation d'études longitudinales, il a été créé en 2005 l'EGB qui est un échantillon permanent représentatif de la population affiliée à l'Assurance Maladie française. Cette base de données résulte d'un sondage au 1/97<sup>ème</sup> sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins (contrairement au DCIR qui ne contient que les bénéficiaires consommant des soins). Il regroupe actuellement près de 670 000 bénéficiaires des trois régimes principaux de l'Assurance Maladie et doit, à terme, couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans. Enfin, les bases de données Medic'AM, Retroced'AM et Open Medic contiennent des données statistiques agrégées sur les remboursements de médicament en nombre de boîtes remboursées ou en montant total remboursé.

Une des principales différences dans l'utilisation de ces différentes bases de données pour la réalisation d'études concerne les modalités d'accès à ces bases. Les données du DCIR, accessibles directement pour le personnel de l'Assurance Maladie ou de certaines autorités de santé comme l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de

santé) ou la HAS (Haute Autorité de Santé), sont accessibles aux chercheurs après autorisation de l'Institut des Données de Santé (IDS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour un projet donné (le délai d'obtention des données varie entre un à deux ans d'attente). Les données de l'EGB sont, quant à elles, directement accessibles aux chercheurs après formation spécifique et disponibles via internet sur un serveur spécifique de l'Assurance Maladie. Les données Medic'AM, Retroced'AM et Open Medic sont disponibles en accès libre sur le site internet de l'Assurance Maladie (<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/>). Cependant, ces modalités d'accès vont évoluer vers une plus grande facilité et rapidité d'accès avec la loi 2016-41 de modernisation du système de santé publiée au Journal Officiel du 26 janvier 2016 mais dont les textes d'application ne sont pas encore parus.

**2.2.2 Article soumis : The National health insurance claims databases in France, SNIIRAM and EGB: a powerful tool for pharmacoepidemiology.**

*Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, Moore N. Pharmacoepidemiol Drug Saf (2<sup>ème</sup> soumission).*

# **The National health insurance claims databases in France, SNIIRAM and EGB: a powerful tool for pharmacoepidemiology**

Running title: Claims databases in France

Julien Bezin<sup>1,2</sup>, Mai Duong<sup>2,3</sup>, Régis Lassalle<sup>3,4</sup>, Cécile Droz<sup>3,4</sup>, Antoine Pariente<sup>1,2</sup>, Patrick Blin<sup>3,4</sup>, Nicholas Moore<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of medical Pharmacology, University of Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup> INSERM U1219, 33076 Bordeaux, France

<sup>3</sup> INSERM CIC1401 Bordeaux PharmacoEpi, 33076 Bordeaux, France

<sup>4</sup> ADERA, Pessac, France

Correspondance to Nicholas Moore

Université de Bordeaux, 146 rue Leo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

tel +33 689169498 - fax +33 557574671

nicholas.moore@u-bordeaux.fr

## **Keyword**

Population studies; Claims database; Pharmacoepidemiology.

## **Key points**

- Claims databases are typical pharmacoepidemiological resources
- The French national claims database, SNIIRAM, includes information on all healthcare expenses, including outpatient visits, dispensed medication, procedures, chronic conditions, as well as hospital admission diagnoses and procedure, and date of death.
- Data acquisition is permanent, from birth to death, whatever the socioeconomic or employment status, and inclusive, with data in over 98.8% of the French population, representing over 66 million persons.
- Use of the database for pharmacoepidemiology is recent, but promising. It increases the resources available in Europe, with a size that makes it comparable to the US Sentinel or the Canadian CNODES.

This paper was funded internally by department of Pharmacology, University of Bordeaux, France.

The authors report no conflict of interest concerning the present paper.

Word Count (text): 5793

Abstract: 239

This paper has not been published or presented in meetings.

## **Abstract** (unstructured)

The French healthcare system is based on universal coverage by one of several healthcare insurance plans. The SNIIRAM database merges anonymous information of reimbursed claims from all these plans, linked to the national hospital-discharge summaries database system (PMSI) and the national death registry. It now covers 98.8 % of the French population, over 66 million persons, from birth (or immigration) to death (or emigration), making it possibly the world's largest continuous homogeneous claims database. The database includes demographic data; healthcare events such as physician or paramedical visits, medicines, medical devices, lab tests (without results); chronic medical conditions (ICD10 codes); hospitalisations with ICD10 codes for primary, linked and associated diagnoses, date and duration, procedures, diagnostic related groups and cost coding; date but currently not cause of death. The power of the database is correlatively great, and its representativeness is perfect, since it includes the whole country. The main difficulty in using the database, beyond its sheer size and complexity, is the administrative process necessary to access it, which can last one to two years. Planned legislation will facilitate access to SNIIRAM.

EGB (*Echantillon Généraliste de Bénéficiaires*) is the 1/97<sup>th</sup> random permanent representative sample of SNIIRAM, with planned 20-year longitudinal data (ten years at this time). Access time is one to three months, but its power is less (780 000 subjects). This is enough to study common issues with older drugs, but may be limited for new products or rare events.

## A. The French Healthcare System

The French healthcare system is based on a mix of public and private practice, with universal coverage by a public healthcare insurance system called Social Security, complemented by mutual funds or private insurance companies.<sup>1</sup> General practitioners (GP) and most specialists are in private practice. Secondary care is by private clinics or local hospitals, and tertiary care by public university hospitals and regional cancer centres. These also act as primary caregiver (*e.g.*, for emergency care or specialist consultations) and secondary care hospitals (local).

Patients have the freedom of choice when consulting GP or specialists, but must design a primary physician. The primary physician is supposed to refer the patient to specialists and hospitals. If the patient sees the specialist directly (except for gynaecology, ophthalmology, paediatrics or psychiatry, or in an emergency), there is a penalty. The healthcare system is universal, and covers, to various degrees, most medical expenses. This includes the vast majority of drugs, except for non-covered drugs such as *e.g.*, Viagra<sup>®</sup> and other drugs deemed not to contribute much to health. Some drugs available OTC such as ibuprofen or paracetamol may be prescribed and reimbursed.<sup>2,3</sup> It also includes medical visits, paramedical activities such as nursing or physiotherapy, lab tests, devices, etc.

When incurring such an expense, or upon admission to hospital, the patient presents a smartcard ("*carte Vitale*") which is used to transmit reimbursement information to the Healthcare system. In many cases, especially when there is a complementary health insurance, the healthcare professional or pharmacy is reimbursed directly and the patient has nothing to pay. If they forget their card or there is no specific agreement, the patient has to send in a paper voucher to be reimbursed. This information is transmitted to the local healthcare insurance system, which is in charge of the reimbursement. This is event-driven, with each event reimbursed separately. The information is concentrated into regional databases, then into a national database.

There are several dozen different healthcare insurance systems with similar characteristics, based on mutual insurance. There is no relevant difference between the systems in coverage. The three main systems, for salaried persons (CNAMTS), for independents (self employed professionals, RSI) and for farmers (MSA, which also includes the employees of the farmers' bank) cover over 85% of the population. There are also smaller systems, for instance for notary clerks, priests, or politicians, that share the same general principles and medical coverage. Income-less persons are also included through Universal Medical Coverage. Over the years the data models of the different healthcare systems have converged to a single model allowing for the integration of all these data in a single database, where subjects are identified by a single healthcare system number, irrespective of their occupation, from birth (or immigration) to death (or emigration).

Hospitals are also reimbursed by the health insurance system, and the amount is determined by diagnostic-related groups for diseases and by cost modifiers, such as concomitant diseases or organ failures, and duration of stay. Some very expensive items (drugs, devices) will be reimbursed in addition to the hospital expenses. This information is combined in the PMSI (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*).

Finally there is a national death registry, that includes dates and causes of death, that is separate from the two previous databases.

## B. Databases for pharmacoepidemiology

### a) SNIIRAM

SNIIRAM (*Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie*) is the main healthcare claims database, which now covers 98.8 % of the French population. <sup>4</sup> It includes information from the three main claims systems (CNAMTS, RSI, MSA), and almost all the smaller systems. It was first set up in 2003 with just the data from the CNAMTS, and has been growing since.

It contains:

- Demographic data such as date of birth, gender, address (area or region). There is also information on the mutual complementary insurance systems, or the presence of CMUc (*Couverture médicale universelle complémentaire*), which indicates low-income status
- Presence of chronic disease, and date of first registration or chronic disease. There is a list of long-term diseases (ALD) with a total of 3448 ICD10 codes available in these ALD. Patients registered for these diseases benefit from full coverage for all medical expenses related to the disease. Registration with an ALD is obtained at the request of a patient's general practitioner and is validated by the health insurance system physician. Not all patients always register for chronic disease status, because they are already registered for a related disease (*e.g.* hypertension, coronary heart disease and diabetes), or because the treatment is cheap (*e.g.* atrial fibrillation treated with VKA and amiodarone), or because it might carry a social onus (*e.g.* epilepsy). ALD diagnoses are rather specific, but not always very sensitive.
- Occupational accidents and diseases
- Outpatient medical expenses
- Medication, recorded as dispensed preparations packs, including unique national registration code (CIP), ATC and EPhMRA codes. This includes the description of packs in number of tablets and strength, and the number of packs dispensed. It also includes the date of prescription and nature of prescriber, date of dispensing, and the dispensing pharmacy (anonymized).
- Date and nature of physician interactions, with procedures if any (*e.g.*, endoscopy).
- Date and nature of paramedical (nurses, physiotherapists, *etc.*) interventions.
- Date and nature of all lab tests, but without the results.
- Date and nature of medical transports.
- Date and duration of hospital admissions, with diagnosis-related groups.
- Certain lifestyle interventions or aids such as wheelchairs or crutches.
- Days of paid sick leave,
- Disability allowance

There is information on in-hospital prescriptions only of very expensive drugs not included in the Hospital Diagnosis-Related Groups (*e.g.* targeted cancer therapies, monoclonal antibodies, organ diseases).

All these are accompanied by cost information including total cost, amount reimbursed by the main healthcare insurance and by mutual funds or private insurances, so that healthcare expenses can be computed from different perspectives (societal, insurance, patient).

### *b) PMSI*

PMSI is the national hospital discharge database, concerning both public and private hospitals. In addition to admission date and duration of stay, it includes main, related and associate diagnoses, coded in ICD10, as well as procedures (medical acts, biology) and especially costly drugs. Validation studies show a high validity of main diagnostic codes.<sup>5</sup> It includes hospital admissions in medical, surgical and obstetrical wards. Psychiatric hospitalisations are being included, as well as rehabilitation centres. Information also includes the source of the admission, and the destination of discharge, which may be another department of the same hospital, or another hospital, in addition to death or discharge for home.

### *c) Death registry*

The national death registry includes causes of deaths and is maintained by the national institute for statistics and economic studies (INSEE). At this time, only date of death is linked to the other data. It is expected that cause of death will be added in the coming years.

### *d) Database linkage*

These three databases are linked by the unique personal identification number, NIR, deidentified using a two successive hash scrambling operations.<sup>6-9</sup> This one-way scrambling algorithm allows the linkage of the different databases, but does not permit to return to the original NIR or to the patient's identification.

The whole data array represents over a hundred tables, with an extremely complex architecture. The main source of data was developed to ensure the reimbursement of individual medical expenses and claims, not for medical research. Using it to follow individual patients over time and across different types of information and linking can be challenging. This has been improved in the 1/97 sample (EGB, see below), but is not yet applied to the main SNIIRAM database.

Other databases exist including socioeconomic or tax information for instance, but are not linked to the main healthcare claims databases.

Though formally there are three separate but linked databases, the full database including all three bases (claims, hospital admissions and deaths) is considered as a single database, referred to as SNIIRAM. Access to only four years of database is routinely allowed by law but more years may be authorized upon validated request.

### *e) EGB*

*Echantillon généraliste de bénéficiaires* (EGB) is a 1/97<sup>th</sup> random permanent sample of SNIIRAM that will in time have 20 years' follow-up. It was started in 2004, and has been progressively enriched over time, including RSI and MSA since 2011. The dataset is the same as SNIIRAM, the main difference being the size of the dataset, 66 million in SNIIRAM vs. 780 000 for EGB. The data structure is also not quite the same, having been simplified and

streamlined in EGB. Because the data are mostly the same, and access to EGB is faster, studies will often start with feasibility and algorithm testing in EGB before going to the full SNIIRAM. Both contain in principle the same data, but whereas initially going from one to the other could use the same queries and query structures, the evolution of EGB to a more researcher friendly structure has made it a little more challenging to scale up studies from EGB to SNIIRAM.

#### *f) MEDIC'AM*

MEDIC'AM is a spread-sheet of all drug reimbursements by CNAMTS yearly, that provides for each drug preparation available on the market and reimbursed by the healthcare insurance system the number of boxes sold, and the cost to the system (overall and reimbursed). It can be found at <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/>

It is a very useful source of information to identify sales trends, and also the number of DDD or boxes sold per year, as an indication of whether a study can be done in EGB, or whether SNIIRAM will be needed.

### **C. How to access the databases:**

#### *a) SNIIRAM*

SNIIRAM is directly accessible to the health care insurance system, and to a number of national public institutions including the French medicines agency ANSM and the *Haute Autorité de Santé* (HAS), the French HTA authority.

For researchers, access is authorised on a per-protocol basis by *Institut des données de Santé* (IDS). The protocol is then submitted to the national data protection agency, CNIL, which verifies that no individual identification is possible, and that the data are properly protected. Because the SNIIRAM contains information on the whole French population, it could be possible to identify individuals, for example by using date of birth, date of death, date of care and place of residence. To improve security, only one of these 4 "sensitive" variables is authorized with details, the three others with less precision, e.g., precise date of care, with year of birth, month and year of death and area of residence. Finally when the authorisations from CNIL and IDS are received an agreement is signed with SNIIRAM and the data are extracted and provided on an encrypted hard drive, or a distant access platform.

The time-frame is about three months for IDS, though this can be faster if the study has been validated by an independent scientific committee or selected in a public competitive call (e.g., public national or European research funds). For CNIL, the theoretical time to approval is 2 to 4 months. The actual time is 6 to 12 months or more. Actions are being undertaken to improve this delay, by allowing standardized protocols, reference methodologies, or the use of samples such as EGB.

Finally the contract with SNIIRAM, providing extraction specifications, and usage agreement can take up to 6 months.

Time from first submission to IDS to provision of data is currently in our experience about 15 months, ranging from 13 months to up to 2 years or more: anticipation is useful when a study is envisioned.

The access requirements to SNIIRAM are being simplified by a recent law (Law 2016-41) which will allow access to private organisations, with certain requirements, including especially for pharmacoepidemiology transparency, proficiency, and independence, generally similar to the ENCePP requirements ([www.encepp.eu](http://www.encepp.eu)).

#### *b) EGB*

Access to the 1/97 sample, EGB, does not require formal authorisation from CNIL. It can be accessed by accredited persons with a simple request to IDS. Researchers affiliated to INSERM and other public research institutes have direct access, though they must submit a protocol or a detailed synopsis and the funding source one month before starting. Persons desiring to be accredited to access EGB need to have formal 4-day training in database structure and access. Using the database effectively has a much steeper learning curve. Since it is directly accessible to researchers, EGB studies are usually much faster. At this time, for-profit organisations (CRO, Pharmaceutical industry) cannot have direct access to EGB, but this will change in the near future (see above).

#### *c) Access strategy*

When a study is envisioned, the first decision is whether to go to SNIIRAM. This will depend on exposure rates, which may be approached through MEDIC'AM, or through simple interrogation of EGB.

If a SNIIRAM approach is necessary, the protocol is written and submitted through the channels described above. While the project wends its way through regulatory approvals, the study can be prepared in EGB, including definitions of diseases, exposure, and outcomes, testing and refining algorithms. It may happen that in fact EGB is enough to answer the study question directly.

When the SNIIRAM authorisation and data are obtained, the same processes and algorithms are applied to the full database.

Only the study that was approved may be done in the SNIIRAM data provided. Other studies on the same data require a new authorisation. Studies within the same research finality (*e.g.*, sensitivity analyses) may be done without further authorisation.

A law was passed in January 2016 (2016-41) that should facilitate access to SNIIRAM. When the necessary decrees are published, SNIIRAM will be accessible also to commercial entities, under conditions. Research units and CRO will need to demonstrate scientific proficiency and independence, and projects will need to indicate a validation process (availability of data). It is also envisioned that studies using approved methodologies or reusing already approved protocols will have facilitated acceptance by CNIL, and possibly even a CNIL waiver. Additionally other samples may become available, including perhaps a 10% population sample.

## D. Some examples of studies

These database are becoming increasingly used for objectives such as disease epidemiology, and the development of diagnostic algorithms, drug utilisation, drug usage patterns in specific diseases, and outcomes research concerning individual drugs or classes, and comparative effectiveness, using either the 1/97 sample or the full database are needed.

### *a) Disease epidemiology*

These study the prevalence, and incidence of diseases, especially to establish the base population susceptible of being treated. For instance in Parkinson's disease<sup>10</sup> where subjects with suspected Parkinson's were identified in EGB. Incidence and prevalence were estimated using a specific definition that included those with a diagnosis (hospitalization or listed as a long-term chronic disease for full reimbursement) and a sensitive definition that also included those with an indicative drug reimbursement profile. Estimations were extrapolated to the national population, standardizing on age and gender. According to the specific or to the sensitive definitions, the annual incidence of Parkinson's disease during the study period was respectively 36 and 49 per 100,000 person-years. Incidence was respectively 33-46, 139-172, 301-363 and 442-560 per 100,000 person-years amongst men aged 55-64, 65-74, 75-84 and  $\geq 85$  years, and 32-55, 81-117, 203-270 and 251-313 per 100,000 person-years amongst women. Prevalence in 2010 was 308-410 per 100,000 persons in the population as a whole, and stratified by the same age groups was 293-376, 898-1161, 2,524-3,011 and 3,760-4,578 per 100,000 men and 199-351, 618-889, 1,910-2,433 and 2,504-3,263 per 100,000 women.

The specific and sensitive definitions of disease bracket the true values; the relatively small ranges indicate good estimations of incidence and prevalence of Parkinson's disease for recent years in France.

### *b) Use of diagnostic algorithms*

In some circumstances it is not easy to identify diseases, because there is no specific long duration disease code, or it may cover several disease entities. One such case was the identification of patients with rheumatoid arthritis among users of NSAIDs: these have many indications not always easy to discern.<sup>11</sup> To describe healthcare claim patterns associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatoid arthritis (RA), the CADEUS study randomly identified NSAID users within the French health insurance database and contacted the prescribers and patients. Because of legal restrictions this design is for the moment no longer authorized. One-year claims data were extracted, and NSAID indication was obtained from prescribers. Logistic regression was used in a development sample to identify claim patterns predictive of RA and models applied to a validation sample. Analyses were stratified on the dispensation of immunosuppressive agents or specific anti-rheumatic treatment, and the area under the receiver operating characteristic curve was used to estimate discriminant power. NSAID indication was RA for 956 patients among 26,259 with indications, of the 45,217 patients included in the CADEUS cohort. Two models were constructed using the development sample (n = 13,143), stratifying on the dispensation of an

immunosuppressive agent or specific anti-rheumatic treatment. Discriminant power was high for both models (AUC > 0.80) and was not statistically different from that found when applied to the validation sample (n = 13,116). The models derived from this study may help to identify patients prescribed NSAIDs who are likely to have RA in claims databases without medical data such as treatment indication. A similar approach was used to identify presumed Atrial fibrillation (AF) among users of VKA, where the indication was not specified in the hospital discharge summaries, or as a long-term disease<sup>12</sup> patients with VKA were divided into patients with certain AF (from long-term disease registration or hospital discharge summaries) and those without. A disease risk score was developed from this initial population using all the associated prescriptions, medical procedures and events. Patients in the latter population with a disease risk score similar to that of the certain AF were considered as probable AF, and were not different from the certain AF population.

### *c) Drug utilisation studies*

We did drug utilisation studies of paracetamol and OTC-strength ibuprofen and other NSAIDs. In France there is a peculiarity that certain drugs available OTC such as paracetamol or low-dose ibuprofen can also be prescribed and reimbursed, and will therefore be found in the national database. In fact over 70% of OTC-strength ibuprofen (OSI) and 84% of paracetamol sales are reimbursed and found in the database. This has allowed us to describe the usage patterns of these drugs, in contrast with the prescription strength NSAIDs (POM). The EGB was queried over 2009-2010 to identify usage patterns, concomitant chronic diseases and cardiovascular medication in OTC and POM NSAID users.<sup>2</sup> Over 2 years, 229,477 of 526,108 patients in the database at that time had at least one NSAID dispensation; 44,484 patients (19%) were dispensed only OTC NSAIDs (93% ibuprofen) and 121,208 (53%) only POM NSAIDs. The OTC users were younger (39.9 vs. 47.4 years old) and more often female (57 vs. 53%); 69% of OTC users and 49% of POM users had only one dispensation. A mean of 14.6 defined daily doses (DDD) were dispensed over 2 years for OTC vs. 53 for POM; 93% OTC vs. 60% POM patients bought  $\leq 30$  DDD over 2 years, and 1.5 vs. 12% bought  $\geq 90$  DDD. Chronic comorbidities were found in 19% of OTC users vs. 28% of POM users; 24 vs. 37% had at least one dispensation of a cardiovascular drug over the 2 years. Most of the use of NSAIDs appears to be short term, especially for OTC-type NSAIDs, such as ibuprofen. The validity of risk estimates for NSAIDs extrapolated from clinical trials or from observational studies not including OTC-type usage may need to be revised.

Paracetamol had a usage patterns not very different to OSI: of 526,108 subjects aged  $\geq 15$  years in the EGB, 268,725 (51%) had paracetamol dispensed on  $\geq 1$  occasion in 2011; of these, 207,707 (77%) were dispensed only single-ingredient paracetamol (SP) and 61,018 (23%) received combined paracetamol (CP) with or without SP. SP users were younger (48.3 years vs. 50.5 years), and 57% of SP users vs. 58% of CP users were female. Chronic comorbidities were more common in CP than SP users. SP users had, on average, 3.4 dispensings per year vs. 5.0 for CP users, for 36 defined daily doses (DDD, 3 g) of SP vs. 53 DDD per year for CP; 49% SP users bought 14 DDD or fewer; 15% bought  $>60$  DDD. Use of paracetamol increased with age from about 16 DDD per year in 15-30-year-olds to over 90

DDD per year in patients above the age of 75; 53% of patients  $\leq 60$  years bought fewer than 14 DDD per year, whereas 55% of those  $\geq 60$  bought more than 30 DDD per year. More than half the dispensings exceeded the legal per-box limit of 8 g/box. Over 50% of the French adult population were dispensed paracetamol at least once over the course of a year, generally for short-term use.

Other drug utilisation studies have concerned homeopathy,<sup>13</sup> or the use of anti-TNF agents.<sup>14</sup>

#### *d) Disease management*

Myocardial infarction and the use of secondary prevention:<sup>15</sup> The aim of this study was to describe use and persistence of the recommended drug combination after the first occurrence of ACS in France: beta-blockers, antiplatelet agents (including aspirin), statins or other lipid-lowering agents, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, in patients with first registration for ACS between 2004 and 2007 in EGB. Persistence was assessed for patients dispensed three or all four drug classes within 2 months following ACS. Discontinuation was defined by a gap of more than 6 weeks between two dispensations. The follow-up period was 24 months after ACS occurrence. Of 2,057 patients with incident ACS, 872 (42.4%) had at least one dispensation of each of the four recommended drug classes, and 684 (33.3%) had three of the four classes. Persistence to treatment at 24 months was 57.4% (95% CI 54.0 to 60.6) for patients with four classes, and 55.5% (95% CI 51.6 to 59.1) with three classes. Discontinuation of initial combination was higher in patients aged  $\geq 65$  years at ACS occurrence, those with associated ongoing chronic disease, and in those who did not suffer myocardial infarction. Similar studies were done also in heart failure patients,<sup>16-19</sup> or stroke.<sup>20, 21</sup>

#### *e) Risk identification and quantitation*

The main advantage of such large databases is the ability to capture and study even very rare events. This can be the risk of cancer in patients with Glargine insulin,<sup>22</sup> where we investigated in EGB whether, as previously suspected, the risk of cancer in insulin glargine (A21Gly,B31Arg,B32Arg human insulin) users was higher than in human insulin users. The investigation period was from 1 January 2003 to 30 June 2010. We used Cox proportional hazards time-dependent models that were stratified on propensity score quartiles for use of insulin glargine vs. human insulin, and adjusted for insulin, biguanide and sulfonylurea possession rates to assess the risk of cancer or death in all or incident exclusive or predominant ( $\geq 80\%$  use time) type 2 diabetic users of insulin glargine compared with equivalent human insulin users. Exposure rates varied from 2,273 and 614 patient-years for incident exclusive users of insulin glargine or human insulin, respectively, to 3,125 and 2,341 patient-years for all patients predominantly using insulin glargine or human insulin, respectively. All-type cancer hazard ratios with insulin glargine vs. human insulin ranged from 0.59 (95% CI 0.28 to 1.25) in incident exclusive users to 0.58 (95% CI 0.34 to 1.01) in all predominant users. Cancer risk increased with exposure to insulin or sulfonylureas in these patients. There was no excess risk of cancer in type 2 diabetic patients on insulin glargine

alone compared with those on human insulin alone. The overall risk of death or cancer in patients on insulin glargine was about half that of patients on human insulin, thereby excluding a competitive risk bias.

This study was repeated in the full SNIIRAM database, with essentially the same results.<sup>23</sup> Other studies in SNIIRAM looked at the risk of bladder cancer with pioglitazone,<sup>24</sup> or of malabsorption with olmesartan,<sup>25</sup> or valvular disease and benfluorex.<sup>26</sup>

*f) Comparative effectiveness and comparative safety studies*

These have concerned the relative risk of pulmonary embolism, myocardial infarction and stroke associated with various generations of oral contraceptives with different doses of estrogens and progestins:<sup>27</sup> in SNIIRAM: 4,945,088 women aged 15-49 years, living in France, with at least one reimbursement for oral contraceptives and no previous hospital admission for cancer, pulmonary embolism, ischaemic stroke, or myocardial infarction, between July 2010 and September 2012 were studied. The cohort generated 3,253 events in 5,443,916 women years of oral contraceptive use: 1,800 pulmonary embolisms (33 per 100,000 women years), 1,046 ischaemic strokes (19 per 100,000 women years), and 407 myocardial infarctions (7 per 100,000 women years). After adjustment for progestogen and risk factors, the relative risks for women using low dose oestrogen (20 µg vs. 30-40 µg) were 0.75 (95% CI 0.67 to 0.85) for pulmonary embolism, 0.82 (0.70 to 0.96) for ischaemic stroke, and 0.56 (0.39 to 0.79) for myocardial infarction. Desogestrel and gestodene were associated with higher relative risks for pulmonary embolism (2.16, [1.93 to 2.41] and 1.63, [1.34 to 1.97], respectively) compared with levonorgestrel. Levonorgestrel combined with 20 µg oestrogen was associated with a lower risk than levonorgestrel with 30-40 µg oestrogen for each of the three serious adverse events. For the same dose of oestrogen, desogestrel and gestodene were associated with statistically significantly higher risks of pulmonary embolism but not arterial thromboembolism compared with levonorgestrel. For the same type of progestogen, an oestrogen dose of 20 µg versus 30-40 µg was associated with lower risks of pulmonary embolism, ischaemic stroke, and myocardial infarction.

Much work has also been done on vitamin K antagonists (VKA) and on the direct-acting anticoagulants (DOAC), drugs for which efficacy and risks are not dissociable, in that risks increase directly with efficacy.

A first study looked at the effects of the effects of VKA before DOAC were marketed, to establish a background estimate of population risk in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF):<sup>12</sup> This study in EGB aimed to describe the real-life incidence of bleeding, arterial thrombotic events and death during VKA treatment in new VKA users with definite or probable AF and no other indication, or without AF, from 2007 to 2011. Prespecified outcomes were all-cause death, hospitalization for bleeding, arterial thrombotic event (ATE), or acute coronary syndrome (ACS) or any of the above (composite outcome). Of 8,894 new VKA users, 3,345 had probable or certain AF, 51.7% were male, mean age was 75.1 years, 87.1% had a CHA<sub>2</sub> DS<sub>2</sub> -VASc score  $\geq 2$  and 11.6% a HAS-BLED score  $>3$ . Among AF patients, during VKA exposure the incidence rate of bleeding was 2.8 [95% CI 2.2 to 3.4] per 100 patient-years (PY), including 0.6 (0.3 to 0.8) cerebral, 1.0 (0.7 to 1.3) digestive and 1.4 (1.0 to 1.7) other bleeds. There were 1.6 (1.2 to 2.0) ACS, 1.5 (1.1 to 1.8) ATE and 3.8 (3.2 to

4.4) deaths per 100 PY. The incidence rate of the composite outcome was 9.1 per 100 PY (8.2 to 10.0). When patients stopped VKA, bleeding decreased (RR 0.67, 95% CI 0.43 to 1.04), but death or thrombosis increased (RR 3.06, 95% CI 2.46 to 3.81 and 1.75, 95% CI 1.14 to 2.70, respectively). Real-life rates for bleeding, arterial thrombotic events, ACS and deaths in AF patients treated with VKA were similar to those observed in clinical trials.

Other studies have looked at comparative short-term risks and benefits of DOAC.<sup>28</sup> The safety and effectiveness of dabigatran (D) or rivaroxaban (R) were compared with VKA in anticoagulant-naïve patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) who initiated dabigatran or rivaroxaban between July and November 2012 or VKA between July and November 2011. Dabigatran and rivaroxaban new users were matched 1:2 to VKA new users on the propensity score. Patients were followed for up to 90 days. Hazard ratios of hospitalizations for bleeding and arterial thromboembolic events were estimated in an intent-to-treat analysis using Cox regression models. The population was composed of 19,713 VKA, 8,443 D, and 4,651 R new users. All D and R patients were matched to 16,014 and 9,301 VKA patients, respectively. Among D, R, and their matched VKA patients, 55, 122, 31 and 68 bleeding events and 33, 58, 12 and 28 arterial thromboembolic events were observed, respectively. No difference in bleeding (HR 0.88; 95% CI [0.64 to 1.21] or thromboembolic (HR 1.10; [0.72 to 1.69]) risk was observed between dabigatran and VKA, or between rivaroxaban and VKA (Bleeding (HR 0.98; [0.64 to 1.51]), ischemia (HR 0.93; [0.47 to 1.85])). In another study, patients with NVAF who switch their oral anticoagulant treatment from a VKA to a DOAC were not at increased risk of bleeding.<sup>29</sup>

Another study compared effectiveness of simvastatin and rosuvastatin at similar LDL-cholesterol-lowering potency on all-cause mortality and cardiovascular and cerebrovascular diseases (CCDs) in primary prevention.<sup>30</sup> Patients with no prior CCD, aged 40-79 years, who initiated rosuvastatin 5 mg (R) or simvastatin 20 mg (S) in 2008-2009 in general practice were followed-up after a 1-year delay to select patients who regularly took their treatment. In an intention-to-treat analysis (ITT), patients were followed up to December 2011. In a per-protocol analysis (PP), they were censored prematurely when they discontinued their initial treatment. Adjustment for baseline covariates (age, deprivation index, co-medications, comorbidities, prior hospital admissions) was carried out with a Cox proportional hazards model. In PP, estimation was done by "inverse probability of censoring weighting" using additional time-dependent covariates. 106,941 patients initiated statin therapy with R and 56,860 with S. Mean follow-up was 35.8 months. For both genders and both types of analyses, the difference in incidence rates of mortality and/or CCD between R and S was not statistically significant (e.g., CCD and/or mortality in men, in ITT HR 0.94 [95% CI 0.85 to 1.04], in PP HR 0.98 [0.87 to 1.10]): These results do not support preferential prescription of rosuvastatin compared to simvastatin for primary prevention of CCD.

Further comparative effectiveness studies are underway, concerning longer-term use of DOAC and VKA, of post-MI secondary prevention, especially antiplatelet agents.

Other studies have concerned the determination of the denominator in case-population studies,<sup>31</sup> of the impact of a media intervention on statin use and patient mortality,<sup>32</sup> or the effect of exposures to different drug classes and risk of car accidents,<sup>33 34-36</sup> using links to external registries<sup>37</sup> and original analytical methods.<sup>38, 39 40</sup>

## E. Discussion

SNIIRAM is arguably the largest continuous country-wide claims database, covering the whole population essentially from birth to death in the whole country, irrespective of the healthcare provider. Patients keep the same identifier throughout their lifetime, and there are no restrictions in coverage related to income or social situation. At this point about 600 million patient years of data are stored, though not all are directly accessible. Its advantages and weaknesses are those of most claims databases, and especially the paucity of clinical data.

There are other very large databases or database systems, such as Sentinel in the USA, or CNODES in Canada.

Sentinel has developed a common data model to unite a series of separate databases as a distributed database covering about 100 million persons and 300 million patient-years.<sup>41</sup> However Sentinel is not continuous nor homogeneous. Patients may leave the system by changing health care provider. The same patient may be present several times in different databases if they change healthcare providers. Some databases (e.g., Medicare) have age limitations, or geographical limits. Information on healthcare expenses and exposures will depend on each provider's coverage. This does not detract from its main objective of exploring drug-related alerts for the FDA, but may restrict its use in drug utilisation or health economics research. In addition the use of Sentinel is upon request from the FDA. How others can access it is uncertain.

Similarly CNODES, the Canadian network of provincial claims databases uses a common data model and meta-analytical approaches of individual provinces data. CNODES has the benefit of the full-coverage and lifelong approach of the Canadian healthcare system, but these different provincial datasets may have different data limitations (e.g., only age above 65), drug coverage (not all drugs are approved or covered similarly in all provinces, and access restrictions and timelines, in addition to the geographical distribution.<sup>42</sup> CNODES is dedicated to the needs of Health Canada and DSEN, its drug safety and effectiveness network

European claims database share some of the characteristics of the French database, such as whole-life whole-country coverage, and may in addition have clinical or biological data. These are predominantly in the Nordic countries, where they are limited by small population sizes, as are the regional claims databases in Germany or Italy. The European EU-ADR project developed a distributed approach based on local extraction of data resulting in common results model for meta-analytical or compiled approaches, similar to the CNODES approach.<sup>43</sup> Similar country-wide claims databases exist in Taiwan.<sup>44, 45</sup>

In addition to claims databases there are Electronic Health Records (EHR), such as clinical practice research datalink (CPRD) in the UK. Contain medical records, including signs and symptoms, or the results of biological tests.<sup>46</sup> They provide different information from the claims databases, and though they contain large quantities of very diverse information, it is not always easy to distinguish missing information from negative data. In addition, for pharmacoepidemiology there is the indication of a prescription and possibly the doses prescribed, but not of the quantities that were actually bought by the patient. This is perfect to study prescribing practices, maybe less to assess actual patient exposures. Nevertheless, CPRD and GPRD before it are among the most widely used databases with 197

papers mentioning CPRD, and 450 mentioning GPRD (paper count using CPRD or GPRD in any field in Medline). It has influenced practice and recommendations.<sup>47</sup> CPRD has the benefit of size, covering several million persons, and depth, with in some cases 25 years of follow-up. There are other examples of large population databases with medical records, such as the HMOs or regional healthcare networks in the US, in Israel, in Spain or in Korea.

Claims and EHR both have their benefits and drawbacks, and the challenge is often to choose the best resource for a given problem, taking also into account the accessibility and cost of access, or to understand how to combine data from different sources to have the best mix or combination of data.

## **Conclusion**

The development and availability of SNIIRAM brings another major actor in pharmacoepidemiology, by proving a nationwide, exhaustive resource with tremendous power. The main difficulties remain time to access, which should improve soon, and complexity of use, both of which should improve soon. Considering the tremendous efforts put into it by its managers over the last years, SNIIRAM is poised to take place as a major participant in future collaborative studies.

## **Funding**

This paper was funded internally by Bordeaux PharmacoEpi, a research platform of the University of Bordeaux.

The authors report no conflicts of interest concerning this paper, which does not concern any specific medication or pharmaceutical company.

## **Acknowledgements**

The authors wish to thank Alain Weill and Geric Maura (CNAMTS) for their advice and help, and all the persons in CNAMTs and in our department that have provide insight into the systems.

## References

1. Steffen M. Universalism, Responsiveness, Sustainability--Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med*. 2016; 374(5): 401-5. DOI: 10.1056/NEJMp1504547
2. Duong M, Salvo F, Pariente A, Abouelfath A, Lassalle R, Droz C, et al. Usage patterns of 'over-the-counter' vs. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. *British journal of clinical pharmacology*. 2014; 77(5): 887-95. DOI: 10.1111/bcp.12239
3. Duong M, Gulmez SE, Salvo F, Abouelfath A, Lassalle R, Droz-Perroteau C, et al. Usage patterns of single-ingredient and combined paracetamol in France. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; in press.
4. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015; 36(6): 411-7. DOI: 10.1016/j.revmed.2014.11.009
5. Bezin J, Girodet PO, Rambelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015; 29(6): 586-91. DOI: 10.1111/fcp.12143
6. Quantin C, Bouzelat H, Allaert FA, Benhamiche AM, Faivre J, Dusserre L. Automatic record hash coding and linkage for epidemiological follow-up data confidentiality. *Methods Inf Med*. 1998; 37(3): 271-7.
7. Quantin C, Bouzelat H, Allaert FA, Benhamiche AM, Faivre J, Dusserre L. How to ensure data security of an epidemiological follow-up: quality assessment of an anonymous record linkage procedure. *Int J Med Inform*. 1998; 49(1): 117-22.
8. Quantin C, Bouzelat H, Dusserre L. Irreversible encryption method by generation of polynomials. *Med Inform (Lond)*. 1996; 21(2): 113-21.
9. Quantin C, Bouzelat H, Dusserre L. A computerized record hash coding and linkage procedure to warrant epidemiological follow-up data security. *Stud Health Technol Inform*. 1997; 43 Pt A: 339-42.
10. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jove J, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2015; 22(3): 464-71. DOI: 10.1111/ene.12592
11. Bernard MA, Benichou J, Blin P, Weill A, Begaud B, Abouelfath A, et al. Use of health insurance claim patterns to identify patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21(6): 573-83. DOI: 10.1002/pds.3221
12. Blin P, Dureau-Pournin C, Lassalle R, Abouelfath A, Droz-Perroteau C, Moore N. A population database study of outcomes associated with vitamin K antagonists in atrial fibrillation before DOAC. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; 81(3): 569-78. DOI: 10.1111/bcp.12807
13. Piolot M, Fagot JP, Riviere S, Fagot-Campagna A, Debeugny G, Couzigou P, et al. Homeopathy in France in 2011-2012 according to reimbursements in the French national

- health insurance database (SNIIRAM). *Fam Pract.* 2015; 32(4): 442-8. DOI: 10.1093/fampra/cmz028
14. Blotiere PO, Rudant J, Barre A, Racine A, Weill A, Peyrin-Biroulet L, et al. Conditions of prescription of anti-TNF agents in newly treated patients with inflammatory bowel disease in France (2011-2013). *Dig Liver Dis.* 2016. DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.022
  15. Bezin J, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Robinson P, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(4): 429-36. DOI: 10.1007/s00228-013-1614-5
  16. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, de Peretti C, et al. Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis from a large administrative database. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102(4): 279-92. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.02.005
  17. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106(11): 570-85. DOI: 10.1016/j.acvd.2013.08.002
  18. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juilliere Y, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014; 107(3): 158-68. DOI: 10.1016/j.acvd.2014.01.012
  19. Tuppin P, Riviere S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.01.011
  20. Tuppin P, Samson S, Fagot-Campagna A, Woimant F. Care pathways and healthcare use of stroke survivors six months after admission to an acute-care hospital in France in 2012. *Rev Neurol (Paris).* 2016. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.01.398
  21. Cosker K, Samson S, Fagot-Campagna A, Woimant F, Tuppin P. First hospitalization for transient ischemic attack in France: Characteristics, treatments and 3-year outcomes. *Rev Neurol (Paris).* 2016; 172(2): 152-9. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.06.008
  22. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia.* 2012; 55(3): 644-53. DOI: 10.1007/s00125-011-2429-5
  23. Fagot JP, Blotiere PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care.* 2013; 36(2): 294-301. DOI: 10.2337/dc12-0506
  24. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012; 55(7): 1953-62. DOI: 10.1007/s00125-012-2538-9
  25. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2015. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309690

26. Weill A, Paita M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19(12): 1256-62. DOI: 10.1002/pds.2044
27. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotiere PO, Rudant J, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016; 353: i2002. DOI: 10.1136/bmj.i2002
28. Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2015; 132(13): 1252-60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710
29. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotiere PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol.* 2015; 2(4): e150-9. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00027-7
30. Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(3): 240-50. DOI: 10.1002/pds.3544
31. Moore N, Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, et al. Choice of the denominator in case population studies: event rates for registration for liver transplantation after exposure to NSAIDs in the SALT study in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(2): 160-7. DOI: 10.1002/pds.3371
32. Bezin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourrier-Reglat A, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.05.002
33. Orriols L, Luxcey A, Contrand B, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, et al. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z-hypnotic use after implementation of a colour-graded pictogram: a responsibility study. *British journal of clinical pharmacology.* 2016. DOI: 10.1111/bcp.13075
34. Orriols L, Foubert-Samier A, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Philip P, et al. Prescription of antiepileptics and the risk of road traffic crash. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(3): 339-44. DOI: 10.1002/jcph.10
35. Orriols L, Queinec R, Philip P, Gadegbeku B, Delorme B, Moore N, et al. Risk of injurious road traffic crash after prescription of antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(8): 1088-94. DOI: 10.4088/JCP.11m07624
36. Orriols L, Philip P, Moore N, Castot A, Gadegbeku B, Delorme B, et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(4): 595-601. DOI: 10.1038/clpt.2011.3
37. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, et al. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med.* 2010; 7(11): e1000366. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000366

38. Avalos M, Pouyes H, Grandvalet Y, Orriols L, Lagarde E. Sparse conditional logistic regression for analyzing large-scale matched data from epidemiological studies: a simple algorithm. *BMC Bioinformatics*. 2015; 16 Suppl 6: S1. DOI: 10.1186/1471-2105-16-S6-S1
39. Avalos M, Adroher ND, Lagarde E, Thiessard F, Grandvalet Y, Conrand B, et al. Prescription-drug-related risk in driving: comparing conventional and lasso shrinkage logistic regressions. *Epidemiology*. 2012; 23(5): 706-12. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31825fa528
40. Avalos M, Orriols L, Pouyes H, Grandvalet Y, Thiessard F, Lagarde E, et al. Variable selection on large case-crossover data: application to a registry-based study of prescription drugs and road traffic crashes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23(2): 140-51. DOI: 10.1002/pds.3539
41. Platt R, Carnahan RM, Brown JS, Chrischilles E, Curtis LH, Hennessy S, et al. The U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program: status and direction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21 Suppl 1: 1-8. DOI: 10.1002/pds.2343
42. Suissa S, Henry D, Caetano P, Dormuth CR, Ernst P, Hemmelgarn B, et al. CNODES: the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. *Open Med*. 2012; 6(4): e134-40.
43. Coloma PM, Schuemie MJ, Trifiro G, Gini R, Herings R, Hippisley-Cox J, et al. Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20(1): 1-11. DOI: 10.1002/pds.2053
44. Dong YH, Chang CH, Shau WY, Kuo RN, Lai MS, Chan KA. Development and validation of a pharmacy-based comorbidity measure in a population-based automated health care database. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(2): 126-36. DOI: 10.1002/phar.1176
45. Lai CL, Wu CF, Kuo RN, Yang YY, Chen MF, Chan KA, et al. Clinical outcomes in low risk coronary artery disease patients treated with different limus-based drug-eluting stents--a nationwide retrospective cohort study using insurance claims database. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0122860. DOI: 10.1371/journal.pone.0122860
46. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, Forbes H, Mathur R, van Staa T, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol*. 2015; 44(3): 827-36. DOI: 10.1093/ije/dyv098
47. Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. The Use of Real World Evidence to Influence Practice: A Systematic Review of Cprd Studies In English Guidances And Guidelines. *Value Health*. 2015; 18(7): A565. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1852

## 2.3. Identification des syndromes coronaires aigus dans la base de données des hôpitaux français

La mise à disposition en 2010 des données hospitalières du PMSI chaînées aux données de l'Assurance Maladie a permis d'ouvrir considérablement le champ des données cliniques à exploiter pour la recherche en santé. Cependant, une des difficultés majeures dans l'utilisation de ces données hospitalières concerne la validité de l'information recueillie et notamment l'information médicale. Pour chaque séjour hospitalier de type MCO, public ou privé, un Diagnostic Principal (DP), un diagnostic relié et un ou plusieurs Diagnostics Associés Significatifs (DAS) peuvent être codés par du personnel paramédical ou médical, sous la responsabilité du médecin responsable de l'information médicale de l'établissement. Le codage de ces informations, dont les règles sont dictées par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) responsable de la mise en œuvre du PMSI, utilise la classification médicale CIM-10.

Lorsque nous avons initié ce travail de thèse, des études de validation de l'identification de certains événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AIT et AVC ischémique) à partir de la CIM-10 avaient déjà été réalisées [132-138], mais aucune n'avait étudié l'identification du SCA dans son ensemble. C'est pourquoi nous avons réalisé dans cette première étape de la thèse une étude d'élaboration et de validation d'un algorithme d'identification des SCA à partir des données du PMSI codées à l'aide de la CIM-10. Pour des raisons pratiques et de faisabilité, cette étude a été limitée au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux afin de pouvoir utiliser, pour évaluer la validité des événements identifiés à l'aide du PMSI, les informations contenues dans les comptes-rendus médicaux d'hospitalisation. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal *Fundamental and Clinical Pharmacology* en 2015.

### 2.3.1 Résumé de l'article

*Bezin J, Girodet PO, Rambelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, Robinson P, Moore N, Pariente A. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. Fundam Clin Pharmacol. 2015; 29:586-91.*

#### **Objectif**

L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance du codage CIM-10 dans les données du PMSI pour identifier la survenue de SCA.

#### **Méthodes**

Cette étude transversale observationnelle a été réalisée à l'aide des données du PMSI du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux pour la période du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2011. Ont été inclus dans l'étude 100 hospitalisations parmi toutes les hospitalisations ayant eu lieu en 2011 avec en diagnostic principal un code CIM-10 de l'angine de poitrine (code I20, incluant l'angor instable I20.0), de l'infarctus aigu du myocarde (I21), de l'infarctus du myocarde à répétition (I22), des autres cardiopathies

ischémiques aiguës (I24) ou des cardiopathies ischémiques chroniques (I25) ; la sélection de ces hospitalisations a été faite par tirage au sort. Pour chaque séjour hospitalier inclus, le diagnostic de SCA a été confirmé ou exclu à partir des informations du compte rendu médical d'hospitalisation et en utilisant les critères cliniques de la société européenne de cardiologie. L'ensemble des conclusions a été validé par un comité indépendant de validation des événements composé d'un cardiologue, de deux pharmacologues et d'un expert en validation d'événement. La performance du codage CIM-10 pour l'identification de la survenue de SCA a été évaluée en calculant la valeur prédictive positive (VPP) de chaque code et des combinaisons de codes les plus pertinents.

### **Résultats**

En considérant les codes CIM-10 individuellement, les codes I20.0, I21 et I24 avaient les plus hautes VPP; 100,0 % pour I24 (Intervalle de Confiance à 95 % (IC 95 %) : 15,8-100,0 ; estimation basée sur seulement deux cas); 90,0 % pour I21 (IC 95 % : 76,3-97,2); et 66,7 % pour I20.0 (IC 95 % : 38,4-88,2). La combinaison des codes I20.0 ou I24 permettait d'identifier 12 des 56 cas de SCA validés avec une VPP de 70,6 % (IC 95 % : 44,0-89,7), la combinaison I21 ou I24 identifiait 38 cas avec une VPP de 90,5 % (IC 95 % : 77,4-97,3), la combinaison I20.0 ou I21 identifiait 46 cas avec une VPP de 83,6 % (IC 95 % : 71,2-92,2), et la combinaison I20.0, I21 ou I24 identifiait 48 cas avec une VPP de 84,2 % (IC 95 % : 72,1-92,5).

### **Conclusions**

Les données hospitalières françaises du PMSI semblent constituer une bonne source de données pour l'identification des SCA ; la combinaison des codes CIM-10 I20.0, I21 ou I24 offrait le meilleur compromis entre le nombre de cas validés identifiés et la VPP dans cette base de données. Considérés séparément, le code infarctus aigu du myocarde (I21) était très prédictif à la fois d'un SCA ou d'un infarctus aigu du myocarde alors que le code angor instable (I20.0) était très prédictif d'un SCA mais relativement peu de l'angor instable, rendant délicate une identification séparée des événements regroupés sous le terme SCA.

**2.3.2 Article publié : Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database.**

*Bezin J, Girodet PO, Rambelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, Robinson P, Moore N, Pariente A. Fundam Clin Pharmacol. 2015; 29:586-91.*



ORIGINAL  
ARTICLE

# Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database

Julien Bezin<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Pierre-Olivier Girodet<sup>a,b,d</sup>, Sahondra Rabelomanana<sup>a,e</sup>, Maëlys Touya<sup>a,d</sup>, Paul Ferreira<sup>a,d</sup>, Véronique Gilleron<sup>f</sup>, Philip Robinson<sup>a,e</sup>, Nicholas Moore<sup>a,b,c,d</sup>, Antoine Pariente<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Université de Bordeaux, Bordeaux F-33076, France

<sup>b</sup>CIC Bordeaux CIC1401, Bordeaux F-33076, France

<sup>c</sup>INSERM U657, Bordeaux F-33076, France

<sup>d</sup>CHU Bordeaux, Service de Pharmacologie Clinique, Bordeaux F-33076, France

<sup>e</sup>ADERA, Pessac F-33608, France

<sup>f</sup>CHU Bordeaux, Service d'Information Médicale, Pôle de Santé Publique, Bordeaux F-33076, France

## Keywords

acute coronary syndrome, administrative data, positive predictive value, validation

Received 5 January 2015;  
revised 24 July 2015;  
accepted 18 August 2015

\*Correspondence and reprints:  
julien.bezin@u-bordeaux.fr

## ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the performance of the ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Edition) coding in the French hospitalization database (PMSI) to identify acute coronary syndrome (ACS) occurrence. Eligible hospitalizations were those that occurred at the Bordeaux teaching hospitals between 1 January 2011 and 31 December 2011 and had one of the ICD-10 codes related to ischaemic heart diseases (I20 to I25, excluding I23 and I25.2). Among these, 100 hospitalizations were randomly selected; for each case, the ACS diagnosis was confirmed/excluded after medical file examination by an independent events validation committee and the performance of codes, and combinations of codes, to identify ACS was evaluated by calculating the positive predictive value (PPV). Of the individual codes, I20.0, I21 and I24 had the highest PPV; 100.0% for I24 (95%CI [15.8–100.0]); 90.0% for I21 (95%CI [76.3–97.2]); and 66.7% for I20.0 (95%CI [38.4–88.2]). The combination of I20.0 or I24 codes was able to identify 12 of the 56 validated ACS cases with a PPV of 70.6% (95%CI [44.0–89.7]), the combination of I21 or I24 identified 38 cases with a PPV of 90.5% (95%CI [77.4–97.3]), the combination of I20.0 or I21 identified 46 cases with a PPV of 83.6% (95%CI [71.2–92.2]), and the combination of I20.0, I21 or I24 identified 48 cases with a PPV of 84.2% (95%CI [72.1–92.5]). The combination of I20.0, I21 or I24 codes had the best performance to identify occurrence of ACS in the French hospitalization database.

## INTRODUCTION

The acute coronary syndrome (ACS) includes acute myocardial infarction (MI), with or without ST-segment elevation (STEMI or NSTEMI), as well as non-acute MI events such as unstable angina. Although ACS is composed of different clinical forms of myocardial ischaemia, it can be considered as a single entity in

several contexts such as the management of secondary prevention, which is the same regardless of the form [1,2]. As ACS is associated with important cardiovascular morbidity and mortality [3,4], many epidemiological or pharmacoepidemiological studies have evaluated this pathology, and a certain number have used databases [5–7]. Before conducting such a type of study, the database used should be validated, and this

## **Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database**

Running title: Identification of ACS in French database

Julien Bezin<sup>a,b,c,d</sup>, Pierre-Olivier Girodet<sup>a,b,d</sup>, Sahondra Rabelomanana<sup>a,e</sup>, Maëlys Touya<sup>a,d</sup>, Paul Ferreira<sup>a,d</sup>, Véronique Gilleron<sup>f</sup>, Philip Robinson<sup>a,e</sup>, Nicholas Moore<sup>a,b,c,d</sup>, Antoine Pariente<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Univ. Bordeaux, Bordeaux, F-33076 France

<sup>b</sup>CIC Bordeaux CIC1401, Bordeaux, F-33076 France

<sup>c</sup>INSERM U657, Bordeaux, F-33076 France

<sup>d</sup>CHU Bordeaux, Service de Pharmacologie Clinique, Bordeaux, F-33076 France

<sup>e</sup>ADERA, Pessac, F-33608 France

<sup>f</sup>CHU Bordeaux, Service d'Information Médicale, Pôle de Santé Publique, Bordeaux, F-33076 France

Corresponding author: Julien Bezin, Service Pharmacologie Médicale, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux

Bâtiment 1A, Zone Nord, Site Carriere, BP36

33076 Bordeaux cedex, France

Tel. +33 (0)5 57 57 15 60; Fax +33 (0)5 57 57 46 71

Email: [julien.bezin@u-bordeaux.fr](mailto:julien.bezin@u-bordeaux.fr)

## **Abstract**

The objective of this study was to evaluate the performance of the ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Edition) coding in the French hospitalization database (PMSI) to identify acute coronary syndrome (ACS) occurrence. Eligible hospitalizations were those that occurred at the Bordeaux teaching hospitals between 1 January 2011 and 31 December 2011 and had one of the ICD-10 codes related to ischaemic heart diseases (I20 to I25, excluding I23 and I25.2). Among these, 100 hospitalizations were randomly selected; for each case, the ACS diagnosis was confirmed/excluded after medical file examination by an independent events validation committee and the performance of codes, and combinations of codes, to identify ACS was evaluated by calculating the positive predictive value (PPV). Of the individual codes, I20.0, I21 and I24 had the highest PPV; 100.0% for I24 (95%CI [15.8–100.0]); 90.0% for I21 (95%CI [76.3–97.2]); and 66.7% for I20.0 (95%CI [38.4–88.2]). The combination of I20.0 or I24 codes was able to identify 12 of the 56 validated ACS cases with a PPV of 70.6% (95%CI [44.0–89.7]), the combination of I21 or I24 identified 38 cases with a PPV of 90.5% (95%CI [77.4–97.3]), the combination of I20.0 or I21 identified 46 cases with a PPV of 83.6% (95%CI [71.2–92.2]), and the combination of I20.0, I21 or I24 identified 48 cases with a PPV of 84.2% (95%CI [72.1–92.5]). The combination of I20.0, I21 or I24 codes had the best performance to identify occurrence of ACS in the French hospitalization database.

## **Keywords**

Acute coronary syndrome; Administrative data; Positive predictive value; Validation.

## **Abbreviations**

ACS – Acute Coronary Syndrome

ICD-9 / ICD-10 – International Classification of Diseases and Related Health Problems, 9<sup>th</sup> Edition / 10<sup>th</sup> Edition

MI – Myocardial Infarction

NSTEMI – Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction

PMSI – *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*

PPV – Positive Predictive Value

STEMI – ST-segment Elevation Myocardial Infarction

## Introduction

The acute coronary syndrome (ACS) includes acute myocardial infarction (MI), with or without ST-segment elevation (STEMI or NSTEMI), as well as non-acute MI events such as unstable angina. Although ACS is composed of different clinical forms of myocardial ischaemia, it can be considered as a single entity in several contexts such as the management of secondary prevention, which is the same regardless of the form [1,2]. As ACS is associated with important cardiovascular morbidity and mortality [3,4], many epidemiological or pharmacoepidemiological studies have evaluated this pathology, and a certain number have used databases [5–7]. Before conducting such a type of study, the database used should be validated, and this has been performed for MI or ACS identification in North American databases that use ICD-9 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 9<sup>th</sup> Edition) [8,9] as well as for MI in many European databases that use the more recent 10<sup>th</sup> Edition (ICD-10) [10,11]. However, MI or ACS coding has not been evaluated in the French hospitalization database (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*, PMSI) that is the national database used by all hospitals in France. The validity of MI identification could be more easily transposed between databases as its definition is consensual [12] and less subjective than for non-acute MI events such as unstable angina. This underlines the need to evaluate the validity of ACS identification as a whole, particularly in a context of international projects. Therefore, the objective of this study was to evaluate the performance of the ICD-10 coding in the French hospitalization database in order to detect ACS and to identify the best code, or combination of codes for this.

## Materials and methods

### *Data source*

This cross-sectional study was conducted within the teaching hospitals of Bordeaux (1 million inhabitants including suburbs), France. The PMSI contains administrative data (name, gender, date of birth, dates of hospital admission and discharge, hospitalization unit, etc.) and clinical data (diagnostic codes according to the ICD-10, medical acts and procedures). An individual discharge abstract is completed for each hospital admission. One main diagnosis and up to 15 associated diagnoses are coded by physicians or trained coding associates.

### *Case identification, definition, and validation*

In the ICD-10, ACS can be coded with the following codes of the ‘ischaemic heart diseases’ category: I20 for angina pectoris (which includes I20.0 for unstable angina and I20.1, I20.8 and I20.9 for other angina pectoris), I21 for acute MI, I22 for subsequent MI, I24 for other acute ischaemic heart diseases and I25 for chronic ischaemic heart disease, with the exception of I25.2 for old MI [13,14]. The code I23 was not considered because it refers to complications following MI.

All hospitalizations for which admission to the Bordeaux teaching hospitals occurred between 1 January 2011 and 31 December 2011 and for which ICD-10 codes for the main diagnoses were I20, I21, I22, I24 or I25 (except I25.2) were eligible for the study. Among

these (n = 6829), a set of 100 hospitalizations was randomly selected; for each case, the ACS diagnosis was confirmed/excluded after medical file examination by an independent events validation committee composed of a cardiologist, two physicians specialized in clinical pharmacology and an expert in event validation and using validation criteria of the European Society of Cardiology [1,2,12]. This study was approved by the hospital medical committee (*Commission Médicale d'Établissement*).

### *Statistical analysis*

Concordance was assessed by calculating the positive predictive value (PPV). PPV was defined as the probability for a main diagnosis code of interest recorded in the hospitalization database to be a confirmed event of ACS based on reviewed data. The concordance of the coding with diagnosis was evaluated independently for each code, and for combinations of the most relevant codes (i.e. those with the highest PPV). A descriptive analysis according to the final classification of cases was performed. Analysis was performed using SAS<sup>®</sup> software (version 9.3; SAS Institute, North Carolina, USA).

## **Results**

Among the 100 randomly selected hospitalizations, 15 were coded I20.0, 14 I20.1, I20.8 or I20.9, 40 I21, none I22, two I24 and 29 I25. The event validation committee considered 56 hospitalizations as ACS, including 28 (50%) STEMI, 19 (34%) NSTEMI and 9 (16%) unstable angina; of the 44 non-ACS events, 15 (34%) were considered as stable angina, 9 (21%) as post-ACS examination, 8 (18%) as non-coronary events, 7 (16%) as revascularisation without ACS and 5 (11%) as non-events. Among all hospitalizations, the mean (SD) age of patients was 66.5 years (11.5) and 82% were men. Hospitalizations were mostly in a cardiology unit, and the mean (SD) duration of stay was 4.2 days (3.5; Table I).

The PPV for ACS was 100.0% for I24 (95%CI [15.8–100.0]), 90.0% for I21 (95%CI [76.3–97.2]), 66.7% for I20.0 (95%CI [38.4–88.2]), 20.7% for I25 (95%CI [8.0–39.7]) and 14.3% for codes I20.1/I20.8/ I20.9 (95%CI [1.8–42.8]; Table II).

The combination of I20.0 or I24 codes was able to identify 12 of the 56 validated ACS cases with a PPV of 70.6% (95%CI [44.0–89.7]), the combination of I21 or I24 identified 38 cases with a PPV of 90.5% (95%CI [77.4–97.3]), the combination of I20.0 or I21 identified 46 cases with a PPV of 83.6% (95%CI [71.2–92.2]), and the combination of I20.0, I21 or I24 identified 48 cases with a PPV of 84.2% (95%CI [72.1–92.5]; Table III).

Considering identification of MI only (STEMI or NSTEMI), the PPV was 100.0% for I24 (95%CI [15.8– 100.0]), 85.0% for I21 (95%CI [70.2–94.3]), 46.7% for I20.0 (95%CI [21.3–73.4]) and 13.8% for I25 (95%CI [3.9–31.7]; Table II). The PPV for MI was 85.7% for the combination of I21 or I24 (95%CI [71.5–94.6]), 75.4% for the combination of I20.0, I21 or I24 (95%CI [62.2– 85.9]), 74.6% for the combination of I20.0 or I21 (95% CI [63.0–86.1]) and 52.9% for the combination of I20.0 or I24 (95%CI [27.8–77.0]; Table III).

Considering identification of unstable angina only, the PPV was 20.0% for I20.0 (95%CI [4.3–48.1]), 14.3% for I20.1/I20.8/I20.9 (95%CI [1.8–42.8]), 6.9% for I25 (95%CI [0.8–22.8]) and 5.0% for I21 (95%CI [0.6– 16.9]; Table II). The PPV for unstable angina was

17.6% for the combination of I20.0 or I24 (95%CI [3.8–43.4]), 9.1% for the combination of I20.0 or I21 (95%CI [3.0– 19.9]), 8.8% for the combination of I20.0, I21 or I24 (95%CI [2.9–19.3]) and 4.8% for the combination of I21 or I24 (95%CI [0.6–16.2]; Table III).

## Discussion

Among the codes considered, the combination of I20.0, I21 or I24 provided the best compromise between the number of validated ACS events identified and PPV in the PMSI database.

Of the individual codes, I20.0, I21 and I24 had the highest PPV. Interestingly, taken alone, the I20.0 code for unstable angina was relatively predictive of ACS but not very predictive of unstable angina, while the I21 code for acute MI was highly predictive of both ACS and STEMI/NSTEMI. This high PPV of I21 code for MI identification in the French database was similar to those of three other European databases [10], which suggests that this code could be used to identify cases of MI in other databases coded with ICD–10. Furthermore, although the PPV of I20.0 for unstable angina was much higher than that of I21, both identified a similar number of validated events. As symptoms of unstable angina are similar to those of MI, it is possible that the diagnosis motivating the hospitalization retained by physicians was not the true diagnosis but the initial diagnosis made at admission, although the official guidelines state that this should be coded using all available information at the end of stay. Another possibility is that I21 may be favoured over I20.0 as it classes the event in a diagnosis-related group that provides a greater compensation for the hospital [13,14]. Considering the code combinations, I21 with I24 had the highest PPV for ACS, yet the combination I20.0, I21 or I24 identified a notably greater number of validated cases while maintaining an acceptable PPV, similar to that of the validated ICD-9 codes for ACS identification [8,9]. In addition, the profile of validated cases identified by this combination was similar to that found in the study sample (i.e. the relative proportion of validated STEMI, NSTEMI, and unstable angina).

The study does have several strengths; for instance, each event was validated by a multidisciplinary committee, which was independent of those who coded diagnoses, using medical files and European Society of Cardiology criteria [1,2,12]. Thus, it is very unlikely that cases were misclassified. More generally, the validity of the codes found is similar to that found in other studies using different databases, which is particularly interesting for international pharmacoepidemiological projects. A criticism of the study could be that it was performed at only one centre and on a random sample of 100 hospitalizations, which resulted in the inclusion of a limited number of hospitalizations for certain codes. Extraction was random, so this frequency is a reflection of code usage in the hospital, and therefore will not greatly affect the interpretation of the results. Although diagnoses coding official guidelines are national, it could not be excluded that the only centre of the study, which is a university hospital, has coding habits that differ from general hospitals or private clinics. Furthermore, as only potential cases were extracted, it was not possible to compute sensitivity, specificity and negative predictive values. However, PPV is the most relevant measure of accuracy to identify ACS as it is unlikely that it would be coded outside this ICD-10 category.

## **Conclusion**

To conclude, the results of present study indicate that the combination of I20.0, I21 or I24 codes is the best compromise between the number of validated cases identified and PPV for the identification of patients with ACS using PMSI data coded with ICD-10.

## References

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
3. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2755-64.
4. Chan MY, Sun JL, Newby LK, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3110-7.
5. Sanfeliix-Gimeno G, Peiro S, Ferreros I, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2013 Apr;19(3):247-57.
6. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *Jama*. 2002 Jul 24-31;288(4):462-7.
7. Bejot Y, Benzenine E, Lorgis L, et al. Comparative analysis of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes from the national French hospitalization health care system database. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):143-52.
8. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Tomas L, Aguado J, Perez-Gutthann S. Positive predictive value of ICD-9 codes 410 and 411 in the identification of cases of acute coronary syndromes in the Saskatchewan Hospital automated database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Aug;17(8):842-52.
9. Cutrona SL, Toh S, Iyer A, et al. Validation of acute myocardial infarction in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jan;22(1):40-54.
10. Coloma PM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, et al. Identification of acute myocardial infarction from electronic healthcare records using different disease coding systems: a validation study in three European countries. *BMJ open*. 2013;3(6).
11. Thygesen SK, Christiansen CF, Christensen S, Lash TL, Sorensen HT. The predictive value of ICD-10 diagnostic coding used to assess Charlson comorbidity index conditions in the population-based Danish National Registry of Patients. *BMC medical research methodology*. 2011;11:83.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67.
13. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Manuel des Groupes Homogènes de Malades, 11b version (March 2010 - February 2011). 2010.

14. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Manuel des Groupes Homogènes de Malades, 11c version (March 2011 - February 2012). 2011.

**Table I.** Hospitalisation records characteristics

	Total n = 100	ACS n = 56	Non-ACS n = 44
Patient gender – male, n (%)	82 (82)	45 (80)	37 (84)
Patient age – years, mean ( $\pm$ SD)	66.5 (11.5)	67.4 (10.9)	65.3 (12.3)
Hospitalisation specialty – cardiology, n	97 (97)	54 (96)	43 (98)
Mean duration of stay – days, mean ( $\pm$ SD)	4.2 (3.5)	4.3 (3.6)	4.0 (3.2)
Event characteristics			
Serum enzymes (troponin)			
Positive, n (%)	47 (47.0)	34 (60.7)	13 (29.5)
Negative, n (%)	45 (45.0)	20 (35.7)	25 (56.8)
Missing data, n (%)	8 (8.0)	2 (3.6)	6 (13.6)
Chest pain			
Yes, n (%)	53 (53.0)	32 (57.1)	21 (47.7)
No, n (%)	38 (38.0)	20 (35.7)	18 (40.9)
Missing data, n (%)	9 (9.0)	4 (7.1)	5 (11.4)
ST-segment elevation at ECG			
Yes, n (%)	28 (28.0)	19 (33.9)	9 (20.5)
No, n (%)	65 (65.0)	35 (62.5)	30 (68.2)
Missing data, n (%)	7 (7.0)	2 (3.6)	5 (11.4)
Patient comorbidities			
Previous ACS			
Yes, n (%)	33 (33.0)	17 (30.4)	16 (36.4)
No, n (%)	51 (51.0)	33 (58.9)	18 (40.9)
Missing data, n (%)	16 (16.0)	6 (10.7)	10 (22.7)
Hypertension			
Yes, n (%)	52 (52.0)	30 (53.6)	22 (50.0)
No, n (%)	32 (32.0)	20 (35.7)	12 (27.3)
Missing data, n (%)	16 (16.0)	6 (10.7)	10 (22.7)
Diabetes			
Yes, n (%)	19 (19.0)	11 (19.6)	8 (18.2)
No, n (%)	65 (65.0)	39 (69.6)	26 (59.1)
Missing data, n (%)	16 (16.0)	6 (10.7)	10 (22.7)
Dyslipidaemia			
Yes, n (%)	51 (51.0)	31 (55.4)	20 (45.5)
No, n (%)	33 (33.0)	19 (33.9)	14 (31.8)
Missing data, n (%)	16 (16.0)	6 (10.7)	10 (22.7)
Overweight or obesity			
Yes, n (%)	21 (21.0)	13 (23.2)	8 (18.2)
No, n (%)	63 (63.0)	37 (66.1)	26 (59.1)
Missing data, n (%)	16 (16.0)	6 (10.7)	10 (22.7)
Tobacco use			
Current use, n (%)	14 (14.0)	9 (16.1)	5 (11.4)
Cessation, n (%)	18 (18.0)	13 (23.2)	5 (11.4)
No, n (%)	52 (52.0)	28 (50.0)	24 (54.5)
Missing data, n (%)	16 (16.0)	6 (10.7)	10 (22.7)

Abbreviations: ACS=acute coronary syndrome, SD=standard deviation, ECG=electrocardiogram

**Table II.** Positive predictive value (PPV) of codes in identifying cases of acute coronary syndrome (ACS)

		I20.0 - Unstable angina n=15	I20.1, I20.8, I20.9 - Other angina pectoris n=14	I21 - Acute myocardial infarction n=40	I22 - Subsequent myocardial infarction n=0	I24 - Others acute ischemic heart diseases n=2	I25 - Chronic ischemic heart disease n=29
ACS	n	10	2	36	-	2	6
	%PPV [95%CI]	66.7 [38.4-88.2]	14.3 [1.8-42.8]	90.0 [76.3-97.2]	-	100.0 [15.8-100.0]	20.7 [8.0-39.7]
STEMI	n	2	0	24	-	1	1
	%PPV [95%CI]	13.3 [1.7-40.5]	-	60.0 [44.8-75.2]	-	50.0 [1.3-98.7]	3.4 [0.1-17.8]
NSTEMI	n	5	0	10	-	1	3
	%PPV [95%CI]	33.3 [11.8-61.6]	-	25.0 [12.7-41.2]	-	50.0 [1.3-98.7]	10.3 [2.2-27.3]
STEMI or NSTEMI	n	7	0	34	-	2	4
	%PPV [95%CI]	46.7 [21.3-73.4]	-	85.0 [70.2-94.3]	-	100.0 [15.8-100.0]	13.8 [3.9-31.7]
Unstable angina	n	3	2	2	-	0	2
	%PPV [95%CI]	20.0 [4.3-48.1]	14.3 [1.8-42.8]	5.0 [0.6-16.9]	-	-	6.9 [0.8-22.8]

Abbreviations: PPV=positive predictive value, ACS=acute coronary syndrome, STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI=non ST-segment elevation myocardial infarction, CI=confidence interval

**Table III.** Positive predictive value (PPV) of combination of codes in identifying cases of acute coronary syndrome (ACS)

		I20.0 or I24 codes combination n=17	I21 or I24 codes combination n=42	I20.0 or I21 codes combination n=55	I20.0, I21 or I24 codes combination n=57
ACS	n	12	38	46	48
	%PPV [95%CI]	70.6 [44.0-89.7]	90.5 [77.4-97.3]	83.6 [71.2-92.2]	84.2 [72.1-92.5]
STEMI	n	3	25	26	27
	%PPV [95%CI]	17.6 [3.8-43.4]	59.5 [44.7-74.4]	47.3 [34.1-60.5]	47.4 [34.4-60.3]
NSTEMI	n	6	11	15	16
	%PPV [95%CI]	35.3 [14.2-61.7]	26.2 [12.9-39.5]	27.3 [15.5-39.0]	28.1 [16.4-39.7]
STEMI or NSTEMI	n	9	36	41	43
	%PPV [95%CI]	52.9 [27.8-77.0]	85.7 [71.5-94.6]	74.6 [63.0-86.1]	75.4 [62.2-85.9]
Unstable angina	n	3	2	5	5
	%PPV [95%CI]	17.6 [3.8-43.4]	4.8 [0.6-16.2]	9.1 [3.0-19.9]	8.8 [2.9-19.3]

Abbreviations: PPV=positive predictive value, ACS=acute coronary syndrome, STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI=non ST-segment elevation myocardial infarction, CI=confidence interval

### 2.3.3 Discussion des principaux résultats

Parmi les codes du groupe des cardiopathies ischémiques de la CIM-10, les codes I20.0, I21 et I24 avaient la meilleure validité pour l'identification du SCA dans les données du PMSI. Cependant, pris isolément, le code I20.0 correspondant à l'angor instable était relativement prédictif du SCA mais peu prédictif de l'angor instable, alors que le code I21 correspondant à l'IDM était hautement prédictif des deux événements SCA ou IDM. Par ailleurs, les valeurs de validité du code I21 pour l'identification de l'IDM dans ces données du PMSI étaient similaires à celles de trois autres bases de données européennes, suggérant ainsi une utilisation possible de ce code pour identifier les cas d'IDM quelle que soit la base de données considérée [132]. Une des explications de la faible prédictivité du code I20.0 pour l'identification de l'angor instable pourrait être la ressemblance en terme de symptômes entre l'angor instable et l'IDM. En effet, il est possible que le diagnostic motivant l'hospitalisation retenu pour un séjour ne soit pas le diagnostic finalement retenu mais le diagnostic réalisé à l'admission, bien que les recommandations de codage officielles stipulent que ce soit « le problème de santé qui a motivé l'admission [...] et déterminé à la sortie du séjour » [142]. Une autre explication pourrait être que le code I21 soit favorisé au code I20.0 car il pourrait permettre de classer le séjour dans un GHM (Groupe Homogène de Malades) qui offre une plus grande compensation financière pour l'hôpital. En considérant les codes en combinaison, celle associant I21 et I24 offrait la meilleure VPP pour l'identification du SCA, mais celle associant I20.0, I21 et I24 permettait d'identifier un plus grand nombre de cas validés tout en maintenant une VPP acceptable et similaire à celle des codes de la précédente version de la CIM [143, 144].

Une des limites principales de l'étude est qu'elle a été réalisée sur les données d'un seul hôpital et sur un petit échantillon de cas (100 séjours d'hospitalisation). Cependant, ceci a permis une validation homogène de chacun des événements étudiés, utilisant les critères diagnostiques de l'ESC [11], et réalisée par un comité multidisciplinaire indépendant des personnes qui ont réalisé le codage des diagnostics, mais ayant accès aux informations des dossiers médicaux des patients. La cohérence des résultats obtenus avec ceux d'autres études publiées témoigne en outre de l'absence probable de spécificité des performances retrouvées liée à des particularismes de codages au sein de l'établissement dans lequel l'étude a été réalisée. Si les résultats sont en faveur d'une bonne validité de l'information codée dans le PMSI pour l'identification des événements de SCA, il faut toutefois rappeler que les performances estimées pour les codes identifiés sont valables uniquement pour la période de l'analyse et susceptibles de varier dans le temps si de nouvelles consignes de codage étaient émises.

## 2.4. Conclusion sur l'utilisation des bases de données françaises pour l'évaluation en pharmaco-épidémiologie

Les bases de données médico-administratives françaises réunissent beaucoup de critères nécessaires pour évaluer l'utilisation et l'effectivité de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire du SCA à la fois en terme d'information contenue mais aussi en terme d'accessibilité des données. L'entrepôt SNIIRAM contient des données pré-enregistrées (*i.e.* réellement observationnelle) et anonymisées sur l'ensemble des remboursements de soins des patients mais également médicales comme les ALD ou les séjours d'hospitalisation du PMSI. Les données du DCIR, contenant trois à six ans de données pour la quasi totalité de la population française, et celles de l'EGB, contenant plus de dix ans de données pour un échantillon au 1/97<sup>ème</sup> des affiliés à l'Assurance Maladie, permettent ainsi de réaliser des études longitudinales et de reconstituer le parcours de soins des patients sur une longue période. De plus, même si les données peuvent paraître longues à obtenir (notamment pour le DCIR) et complexes à exploiter, leur accès est plus économique et rapide que la réalisation d'une étude de terrain ad hoc, et permet d'envisager la réalisation d'études sur un échantillon représentatif de la population générale, si ce n'est même directement sur des données concernant l'ensemble de la population générale.

Une des limites de l'utilisation de ces bases de données concerne la validité de l'information médicale qu'elles contiennent. Les résultats de la première étude de validation du codage CIM-10 des diagnostics hospitaliers pour l'identification de la survenue d'un SCA, qui s'ajoute aux études déjà publiées concernant l'identification de l'IDM ou des événements ischémiques cérébraux [132, 135, 136], permet d'envisager l'utilisation des données diagnostiques du PMSI pour identifier les événements cardiovasculaires d'intérêt dans le contexte de cette thèse. De plus, la validité des codes évaluée dans cette étude est similaire à celle trouvée dans d'autres études utilisant des bases de données étrangères, ce qui permet d'envisager dans les perspectives de cette thèse la réplique des travaux au niveau international.

Sachant que nous pouvions correctement identifier un événement essentiel dans l'étude de l'effectivité des thérapeutiques indiquées en prévention cardiovasculaire secondaire en post-SCA, il nous fallait maintenant, avant d'explorer cette dernière, évaluer les conditions d'utilisation des traitements recommandés dans cette indication. Cette exploration a constitué l'objectif de la seconde partie de ce travail de thèse.

### **3. UTILISATION DES TRAITEMENTS RECOMMANDES EN PREVENTION SECONDAIRE CARDIOVASCULAIRE**

### 3.1. Problématique

L'objectif thérapeutique en prévention secondaire du SCA est de réduire la progression vers la thrombose coronaire complète et, par conséquent, la survenue d'événements cardiovasculaires graves ou le décès. Pour atteindre cet objectif, il est recommandé un traitement chronique par bêtabloquant, antiagrégant plaquettaire, statine, et IEC ou ARAII, permettant de composer la combinaison BASI [10, 47-49]. Une des conditions nécessaires à l'obtention de l'effet protecteur cardiovasculaire escompté avec l'utilisation de cette combinaison thérapeutique est, comme pour toute thérapeutique, la bonne observance des patients à leurs traitements. L'impact de cette combinaison en population générale sera donc limité d'une part par sa prévalence d'utilisation en prévention secondaire, potentiellement non-optimale, et d'autre part, par sa persistance d'utilisation chez les patients traités. Nous avons donc souhaité, dans la première étude de cette seconde partie du travail de thèse, étudier ces deux paramètres d'utilisation de la combinaison BASI en post-SCA. Pendant la conduite de ce travail, une polémique de grande ampleur médiatique est survenue en France concernant l'évaluation et l'intérêt du traitement par statine dans la prévention des accidents coronaires, qu'elle soit primaire ou secondaire. Cette polémique ayant pu avoir un retentissement important sur la persistance des patients à leur traitement nous avons décidé d'étudier de surcroît, dans une seconde étude, l'effet potentiel de cette médiatisation sur l'utilisation de ces médicaments recommandés dans le cadre du BASI.

### 3.2. Utilisation de la combinaison recommandée en prévention secondaire

A l'initiation de ce travail de thèse, si de nombreuses études avaient évalué l'utilisation et l'observance à la combinaison BASI dans la prévention secondaire de l'IDM [26, 108-113], peu avaient porté sur le SCA dans son ensemble [114-120], et aucune n'avait pour ce faire utilisé une source de données populationnelle et exhaustive concernant la prescription ou la délivrance de médicaments. L'objectif de cette étude était donc de décrire l'utilisation et la persistance à la combinaison BASI, après la survenue d'un SCA, en utilisant la base de données populationnelle de remboursements de soins de l'EGB. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *European Journal of Clinical Pharmacology* en 2014.

#### 3.2.1 Résumé de l'article

*Bezin J, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Robinson P, Moore N, Droz-Perroteau C, Fourier-Reglat A. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70:429-36.*

#### Objectif

L'objectif de cette étude était de décrire l'utilisation et la persistance au traitement de la combinaison recommandée BASI après la survenue d'un SCA en France.

## **Méthodes**

Cette étude de cohorte a inclus des patients ayant eu un premier épisode de SCA entre 2004 et 2007, identifié à partir de l'échantillon représentatif de l'Assurance Maladie française (EGB). Les classes médicamenteuses d'intérêt étaient les quatre classes recommandées en prévention secondaire du SCA : les bêtabloquants, les antiagrégants plaquettaires, les statines et les IEC / ARAII. Les patients inclus ont été suivis deux ans après la survenue du SCA. La persistance au traitement initial a été évaluée chez les patients traités par au moins trois des quatre classes thérapeutiques d'intérêt dans la période de deux mois suivant la survenue du SCA ; la non-persistance au traitement étant définie comme une interruption de traitement d'au moins six semaines pour au moins une des classes composant le traitement initialement reçu. Les caractéristiques des patients associées à la non-persistance au traitement ont été étudiées par modélisation de Cox.

## **Résultats**

Au total, 2 057 patients avec un SCA incident ont été inclus dans l'étude. Moins de la moitié des patients inclus était traité par une combinaison des quatre classes médicamenteuses recommandées en prévention secondaire post-SCA (42,4 %) et environ un tiers était traité par trois des quatre classes (33,3 %). La persistance au traitement à deux ans était de 57,4 % (IC 95 % : 54,0-60,6) pour les patients traités par les quatre classes et de 55,5 % (IC 95 % : 51,6-59,1) pour ceux traités par trois classes. La classe de médicament qui était la plus fréquemment interrompue au cours du suivi était celle des bêtabloquants (41,2 %). La non-persistance au traitement était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus à la date de survenue du SCA (Risque Relatif (RR) : 1,24 ; IC 95 % : 1,06-1,45), chez ceux ayant d'autres ALD (RR : 1,30 ; IC 95 % : 1,11-1,52) et chez ceux qui avaient eu un SCA de nature autre qu'un IDM (RR : 1,37 ; IC 95 % : 1,14-1,65).

## **Conclusions**

Cette étude a permis de mettre en évidence que la prévalence d'utilisation après SCA et la persistance du traitement mis en place après la survenue de l'événement initial n'étaient pas optimales au regard des recommandations. De plus, l'étude des facteurs associés à la non-persistance de la combinaison BASI recommandée montrait que les patients ayant un SCA autre qu'un IDM, les patients âgés de 65 ans et plus et ceux ayant d'autres ALD au moment de l'événement étaient plus à risque d'interrompre leur traitement. Ces patients semblent de ce fait constituer un sous-groupe de patients pour lesquels il serait intéressant de renforcer les stratégies d'éducation thérapeutique.

**3.2.2 Article publié : Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France.**

*Bezin J, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Robinson P, Moore N, Droz-Perroteau C, Fourier-Reglat A. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70:429-36.*

## Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France

J. Bezin · A. Pariente · R. Lassalle · C. Dureau-Pournin ·  
A. Abouelfath · P. Robinson · N. Moore ·  
C. Droz-Perroteau · A. Fourrier-Reglat

Received: 11 July 2013 / Accepted: 6 November 2013 / Published online: 24 November 2013  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

### Abstract

**Purpose** The recommended pharmacotherapy for secondary prevention of acute coronary syndrome (ACS) is long-term treatment with a combination of four therapeutic classes: beta-blockers, antiplatelet agents (including aspirin), statins or other lipid-lowering agents, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. The aim of this study was to describe use and persistence of the recommended drug combination after the first occurrence of ACS in France.

**Methods** This was a database cohort study of patients with first registration for ACS between 2004 and 2007 in a representative sample of the French healthcare insurance database (*Echantillon Généraliste de Bénéficiaires*, EGB). The drugs of interest were those recommended. Persistence was assessed for patients dispensed three or all four drug classes within 2 months following ACS. Discontinuation was defined by a gap

of more than 6 weeks between two dispensations. The follow-up period was 24 months after ACS occurrence.

**Results** Of 2,057 patients with incident ACS, 872 (42.4 %) had at least one dispensation of each of the four recommended drug classes, and 684 (33.3 %) had three of the four classes. Persistence to treatment at 24 months was 57.4 % (95 % CI [54.0–60.6]) for patients with four classes, and 55.5 % (95 % CI [51.6–59.1]) with three classes. Discontinuation of initial combination was higher in patients aged  $\geq 65$  years at ACS occurrence, those with associated ongoing chronic disease, and in those who did not suffer myocardial infarction.

**Conclusions** Post-ACS secondary prevention in France is not optimal, especially in patients who did not have myocardial infarction.

**Keywords** Acute coronary syndrome · Secondary prevention · Cohort study · Reimbursement database · persistence

J. Bezin · A. Pariente · R. Lassalle · C. Dureau-Pournin ·  
A. Abouelfath · P. Robinson · N. Moore · C. Droz-Perroteau ·  
A. Fourrier-Reglat  
University of Bordeaux, Bordeaux 33076, France

J. Bezin · A. Pariente · R. Lassalle · C. Dureau-Pournin ·  
A. Abouelfath · P. Robinson · N. Moore · C. Droz-Perroteau ·  
A. Fourrier-Reglat  
INSERM CIC-P 0005, Bordeaux 33076, France

J. Bezin · A. Pariente · N. Moore · C. Droz-Perroteau ·  
A. Fourrier-Reglat  
INSERM U657, Bordeaux 33076, France

J. Bezin · A. Pariente · N. Moore · A. Fourrier-Reglat  
CHU de Bordeaux, Bordeaux 33076, France

J. Bezin (✉)  
Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie, Université de  
Bordeaux, CHU de Bordeaux, Bâtiment 1A, Zone Nord, Site  
Carrière, BP36, 33076 Bordeaux cedex, France  
e-mail: julien.bezin@pharmaco.u-bordeaux2.fr

### Background

Acute coronary syndromes (ACS), which correspond to several acute complications of coronary atheroma, include acute myocardial infarction (AMI), with or without ST-elevation on electrocardiogram, and non-AMI events such as unstable angina [1–3]. The therapeutic objective of ACS secondary prevention is to reduce the recurrence of serious cardiovascular events (myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke, death, etc.). Health authorities and learned societies have published recommendations advocating a reduction in risk factors and a secondary prevention treatment based on the combined use of four therapeutic classes: beta-blockers, antiplatelet agents (including aspirin), statins or other lipid-lowering agents (LLAs), and angiotensin-converting enzyme

## **Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France**

J. Bezin<sup>a,b,c,d</sup>, A. Pariente<sup>a,b,c,d</sup>, R. Lassalle<sup>a,b</sup>, C. Dureau-Pournin<sup>a,b</sup>, A. Abouelfath<sup>a,b</sup>, P. Robinson<sup>a,b</sup>, N. Moore<sup>a,b,c,d</sup>, C. Droz-Perroteau<sup>a,b,c</sup>, A. Fourier-Reglat<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup>Univ. Bordeaux, Bordeaux, F-33076 France

<sup>b</sup>INSERM CIC-P 0005, Bordeaux, F-33076 France

<sup>c</sup>INSERM U657, Bordeaux, F-33076 France

<sup>d</sup>CHU de Bordeaux, Bordeaux, F-33076 France

Corresponding author: Julien Bezin, Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux

Bâtiment 1A, Zone Nord, Site Carriere, BP36

33076 Bordeaux cedex, France

Tel. +33 (0)5 57 57 15 60; Fax +33 (0)5 57 57 46 71

Email: [julien.bezin@pharmaco.u-bordeaux2.fr](mailto:julien.bezin@pharmaco.u-bordeaux2.fr)

## **Abstract**

*Purpose* The recommended pharmacotherapy for secondary prevention of acute coronary syndrome (ACS) is long-term treatment with a combination of four therapeutic classes: beta-blockers, antiplatelet agents (including aspirin), statins or other lipid-lowering agents, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. The aim of this study was to describe use and persistence of the recommended drug combination after the first occurrence of ACS in France.

*Methods* This was a database cohort study of patients with first registration for ACS between 2004 and 2007 in a representative sample of the French healthcare insurance database (*Echantillon Généraliste de Bénéficiaires*, EGB). The drugs of interest were those recommended. Persistence was assessed for patients dispensed three or all four drug classes within 2 months following ACS. Discontinuation was defined by a gap of more than 6 weeks between two dispensations. The follow-up period was 24 months after ACS occurrence.

*Results* Of 2,057 patients with incident ACS, 872 (42.4 %) had at least one dispensation of each of the four recommended drug classes, and 684 (33.3 %) had three of the four classes. Persistence to treatment at 24 months was 57.4 % (95 % CI [54.0-60.6]) for patients with four classes, and 55.5 % (95 % CI [51.6-59.1]) with three classes. Discontinuation of initial combination was higher in patients aged  $\geq 65$  years at ACS occurrence, those with associated ongoing chronic disease, and in those who did not suffer myocardial infarction.

*Conclusions* Post-ACS secondary prevention in France is not optimal, especially in patients who did not have myocardial infarction.

**Keywords** Acute coronary syndrome, Secondary prevention, Cohort study, Reimbursement database, Persistence

## Background

Acute coronary syndromes (ACS), which correspond to several acute complications of coronary atheroma, include acute myocardial infarction (AMI), with or without ST-elevation on electrocardiogram, and non-AMI events such as unstable angina [1–3]. The therapeutic objective of ACS secondary prevention is to reduce the recurrence of serious cardiovascular events (myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke, death, etc.). Health authorities and learned societies have published recommendations advocating a reduction in risk factors and a secondary prevention treatment based on the combined use of four therapeutic classes: beta-blockers, antiplatelet agents (including aspirin), statins or other lipid-lowering agents (LLAs), and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs); summarised as the recommended combination [1, 2, 4, 5].

Use and persistence of secondary prevention drugs has been extensively investigated in post-AMI patients [6–12], but few authors have reported on ACS as a whole [13–18]. Furthermore, the latter were field studies that may have had selection issues. We attempted to avoid these in the present study by using the French health insurance system reimbursement database that is representative of the national population. The objective of this study was to estimate the prevalence frequency of the recommended combination use in the period immediately following ACS occurrence and persistence to this at 24 months using the *Echantillon Généraliste de Bénéficiaires* (EGB) database.

## Methods

### *Study design and database*

This cohort study used data from the *Echantillon Généraliste de Bénéficiaires* (EGB) database [19–21]. This is a 1/97<sup>th</sup> representative sample of the population covered by the French national healthcare insurance system, and at the time of the study it included approximately 500,000 individuals [20, 21]. It contains demographic data, drug reimbursements, outpatient healthcare reimbursements, and medical data. At the time of the study, no hospitalization data was available and the medical data only concerned the existence of certain chronic diseases (*Affection de Longue Durée*, ALD) for which all healthcare expenses are fully reimbursed (no co-payment). These ALDs are subdivided into individual diagnoses using the International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10). The dates at which a patient is registered for an ALD is recorded in the database. ACS is an ALD and can thus be identified in the EGB. For the present study, only incident ALDs associated with one of the three following ICD-10 codes were considered: I20 (angina pectoris), I21 (AMI), and I25 (chronic ischaemic heart disease); angina pectoris and chronic ischaemic heart disease were grouped and considered separately from AMI.

### *Study population*

All patients in the database who had a first registration for ACS, with a dispensation of at least one of the study drugs during the following 2 months between 1 January 2004 and 31 December 2007 were considered. Patients were eligible if they were aged 20 years and over at

the date of ACS. Patients with no reimbursement data over a period of at least 1 year during the study period (1 January 2004 to 31 December 2009) were not included in the cohort.

#### *Definition and measurement of exposure*

Drug classes of interest were beta-blockers (Anatomical Therapeutic Chemical classification code: C07), antiplatelet agents (B01AC), statins or other LLAs (C10), and ACEi or ARBs (C09). If at least one dispensation for one drug of each of these classes was identified, a patient was considered to receive the recommended combination. Patients were classified according to the number of classes initiated for the period (four of the recommended four, i.e. recommended combination, three of the four, etc.). Persistence of a drug combination was defined as the period between date of the last recommended drug class initiated during the 2-month period following ACS and the date of occurrence of a treatment gap of 6 weeks or more for at least one of the classes composing the recommended combination. A treatment gap occurred when a 6-week period without treatment was observed after the estimated date of the last day of treatment covered by the last dispensation. Switching from one drug to another of the same class was not considered as a treatment gap or discontinuation.

#### *Statistical analysis*

The study population was described according to age at date of ACS occurrence, gender, presence of co-morbidities at date of ACS occurrence (other ALDs), and recommended drug class, using standard descriptive statistics as appropriate to the nature of the data. Persistence was assessed for patients with the recommended four-drug combination, but also for those with three of the four recommended drug classes to investigate potential differences. Persistence and discontinuation was described using Kaplan-Meier survival curves, and persistence rates were estimated at 6, 12, and 24 months. The patient characteristics associated with discontinuation of drug combination were studied using multivariate Cox proportional hazard models. The proportional hazard assumption was checked for each covariate tested in the models. Analysis was performed using SAS® software (SAS Institute, version 9.2, North Carolina, USA).

In accordance with regulations in place at the time of the study, the National Institute of Health and Medical Research (*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, INSERM) was informed of the study to be performed using the EGB database. There was no requirement for ethical approval to be sought for this study.

## **Results**

In total, 2,057 patients who had a first recorded ACS were included in the study (Fig. 1). At the time of ACS recording, median patient age was 66 years (interquartile range [56; 76]); 69.7 % were men and 37.2 % also had a concomitant chronic disease (i.e. at least one non-ACS ALD). Nearly a quarter of patients had AMI (22.4 %); among those without AMI, 20.4 % had angina pectoris, and 79.6 % chronic ischaemic heart disease. Patients with AMI were

younger and less likely to have a concomitant ALD than those without AMI (Table 1). Over the 2-year follow-up period 92 (4.5 %) patients died (all-cause mortality).

During the 2-month period following ACS, 73.9 % of the 2,057 patients had at least one dispensation for a beta-blocker, 89.1 % an antiplatelet agent, 85.7 % a statin or an other LLA, and 62.7 % an ACEi or an ARB (Table 2). Overall, 42.4 % of patients had at least one dispensation for each of the four recommended drug classes; 33.3 % received only three classes, 17.7 % had two, and 6.7 % had one. When only three drug classes were dispensed, the most frequent missing drug was ACEi or ARB (57.7 %). Patients with AMI had the recommended combination more frequently than those without AMI (Table 2).

Persistence of recommended four-drug combination (i.e. for those who had this from the outset) was estimated to be 78.8 % (95 % CI [75.9-81.3]) at 6 months, 68.3 % (95 % CI [65.1-71.3]) at 12 months, and 57.4 % (95 % CI [54.0-60.6]) at 24 months (Table 3; Fig. 2). For patients treated with only three of the four recommended drug classes, persistence estimates were 77.1 % (95 % CI [73.8-80.1]) at 6 months, 67.1 % (95 % CI [63.4-70.5]) at 12 months, and 55.5 % (95 % CI [51.6-59.1]) at 24 months (Table 3). For patients with AMI the probability of persistence to recommended combination at 24 months was estimated to be 64.5 % (95 % CI [58.8- 69.7]); for those without AMI, persistence was 53.7 % (95 % CI [49.5-57.7]). For patients with three or four recommended drug classes, the drug classes most often discontinued were beta-blockers (four-drug combination: 41.2 % of those with a discontinuation; three-drug combination: 34.0 % of those with a discontinuation) and statins or other LLAs (four-drug combination: 26.9 % of those with a discontinuation; three-drug combination 34.3 % of those with a discontinuation; Table 4).

Multivariate analysis found that the probability of discontinuing the initial combination was higher in patients aged  $\geq 65$  years at ACS occurrence, in those with other chronic diseases, and in those without AMI (Table 5).

## Discussion

Less than half of the patients with incident ACS received the recommended secondary prevention combination treatment and half of these were persistent to this combination at 24 months; the worst results were found for patients without AMI.

The early post-ACS use of the recommended combination and persistence reported here is consistent with a multicentre Canadian field study [18]. Only initial use was concordant with two published field studies performed in France; persistence at 24 months was higher in these [15, 16]. This may be related to patient selection in these studies that would not affect the present study since patient inclusion was exhaustive and independent of prescribers, and drug identification was related to objective drug dispensation. It is, however, difficult to compare this study to others that have also focused on ACS: Lee et al. did not consider antiplatelet agents [13], and both Kulkarni et al. [14] and Ali et al. [17] did not consider the drug combinations as a whole or persistence to combined medication.

Considering, on the one hand, the initial use of the recommended four-drug combination and, on the other hand, its persistence, three groups become apparent: ACEi or ARBs were the drugs most often missing in patients with only three recommended medications, but in those who used the four-drug combination these were infrequently

discontinued, whereas statins/other LLAs and beta-blockers were widely used and frequently discontinued during follow-up, and antiplatelet agents were also widely used but infrequently discontinued. This is reinforced by the finding that in those initially with only three recommended drugs, statins/other LLAs and beta-blockers were frequently discontinued, whereas antiplatelet agents were generally maintained. Initially, the non-prescription of a recommended drug class could be due to known intolerance/contraindications, but also to incomplete understanding of the benefit of such a drug combination by the prescriber [22]. Discontinuation of a drug combination could also be related to similar concepts. As data on severity or seriousness were not available in the healthcare database, this cannot be taken into account. The occurrence of adverse effects is an evident cause of treatment discontinuation [15, 17, 23], and strong patient beliefs regarding treatment necessity is reported to be associated with better compliance [23–25]. Furthermore, patients who do not feel the benefit of preventive treatments may stop taking the drug of their own accord, as it is reported that apparent lack of efficacy was frequently evoked for ‘self-discontinuation’ [17]. More simply, one aspect is medically justified (intolerance) and the second is not (education); working on the latter may improve the use and persistence of the recommended combination [26, 27] but it is unrealistic to think that all patients will be able to benefit from all recommended drugs. Because of the inherent limits of a reimbursement database, there is no information concerning the reason(s) for drug withdrawal as well as prescriber and patient knowledge about drug benefit-risk ratio. However, this was not the objective of the present study.

Interestingly, there was a notable difference between patients with a diagnosis of AMI and those without (angina pectoris or chronic ischaemic heart disease) regarding initial recommended combination use and persistence. As discussed above, physician understanding of the benefit associated with the recommended combination may be a limiting factor for non-prescription. It may also be due, at least in part, to contraindications/known intolerance issues, and it is notable that those without AMI were older and had more frequently a co-morbidity that is compatible with such a hypothesis. Persistence of combined drug use, however, was lower in those without AMI, independently of age and presence of co-morbidities in multivariate analysis, which suggests that patient and/or prescriber perception related to non-AMI ACS is an important factor. This could be related to the more striking nature of AMI as opposed to other conditions.

The study presented here has several strengths and limitations, mostly related to the nature of the database used. At the time of the study, although part of the French population was not represented (mainly officials, students, farmers and the self-employed), the database was representative of more than three-quarters of the French population [20, 21]. Another strength of this database is that the ALD medical data available from the database are validated by health insurance system physicians [20]; identification of incident ACS is therefore considered to be very specific. The database includes all outpatient reimbursements and, although aspirin can be obtained over-the-counter (OTC) at analgesic/anti-inflammatory dosages, cardiovascular formulations are reimbursed and it is thus unlikely that uncaptured use of OTC aspirin would have led to underestimate treatment regimen persistence. As always when considering dispensation data, it is not certain that drugs dispensed have really been used [20], which can bias drug use estimates obtained using such data. However, this phenomenon seems limited considering cardiovascular drugs, for which a high agreement

between self-reported use and dispensations recording exists [28]. One of the study limitations relates to the identification of ACS. In the ICD-10, with the exception of unstable angina, diseases included in the I20 (angina pectoris) and I25 (chronic ischaemic heart disease) codes may be considered as chronic events. However, for this study, identification was performed using incident ALD registration, which was considered to reflect a first event and therefore an acute event. As there was, *a priori*, no prior history of chronic event, incident ALD registration coded by I20 corresponds to new onset angina or de novo angina, i.e. unstable angina [1, 29]. Similarly, incident ALD registration coded by I25 corresponds to entry into the disease, and which was considered to result from symptoms related to ACS events. Another limitation of ACS identification using ALD is that if a patient is already registered with another long-term disease (*e.g.* diabetes), and the physician believes that no additional benefit may be sought from a second ALD registration, this may lead to under notification. Moreover, ALD is usually requested after hospital stay; ALD date can thus differ from the exact date of ACS. As the potential difference between these two dates is usually short, this should not lead to important misevaluation of the two-year persistence presented here. However, a potentially more important aspect is that a proxy was used for persistence estimation, as data on dispensed drugs during hospitalization were not available in the database. Some treatment disruptions considered as gaps could relate to hospitalization, during which drugs are provided to patients and are thus absent from the database. To reduce the importance of this phenomenon, we used a treatment-free period of six weeks instead of the more usual four weeks to define treatment gaps to cover hospital stays lasting up to two weeks, which represent the majority of hospitalizations [30]. In the same way, to avoid inclusion of hospitalized patients, for whom reimbursement data are not available in the database, all patients without dispensation of any of the drug classes of interest during the two months following the index ALD were excluded from the study. On a general note, it may be difficult to extrapolate the results to other countries owing to the high level of reimbursement of drugs in France. But this is advantageous for the current analysis as the treatment decisions made for and by ACS patients are, therefore, made without consideration of cost.

## **Conclusion**

Taken together, the present study found that post-ACS cardiovascular secondary prevention drug treatment in France was not optimal, particularly in patients without AMI. This could help target future research into drug effectiveness in these patients, and into communication efforts.

### **Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

### **Contributions of Authors statement**

J. Bezin: substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data; drafting the article; and final approval of the version to be published.

A. Pariente: analysis and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

R. Lassalle: substantial contributions to conception and design, acquisition of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

C. Dureau-Pournin: analysis and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

A. Abouelfath: acquisition of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

P. Robinson: analysis and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

N. Moore: substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

C. Droz-Perroteau: substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

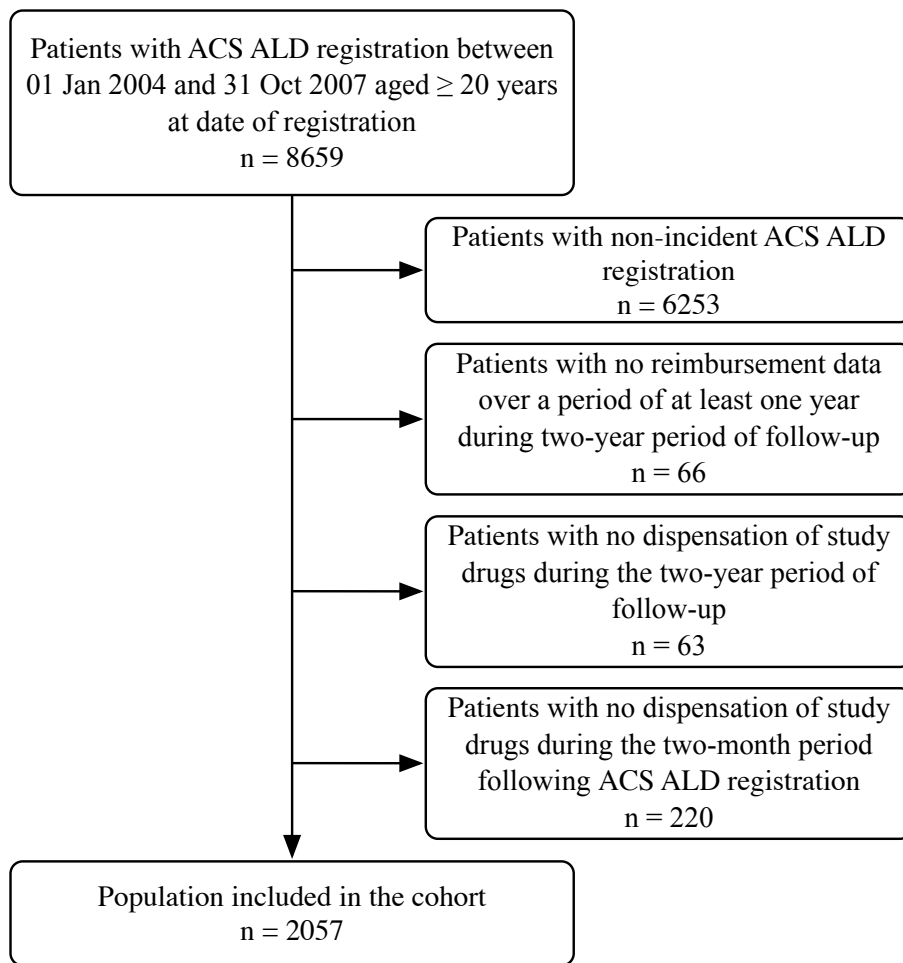
A. Fourrier-Reglat: substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data; revising the article critically for important intellectual content; and final approval of the version to be published.

## References

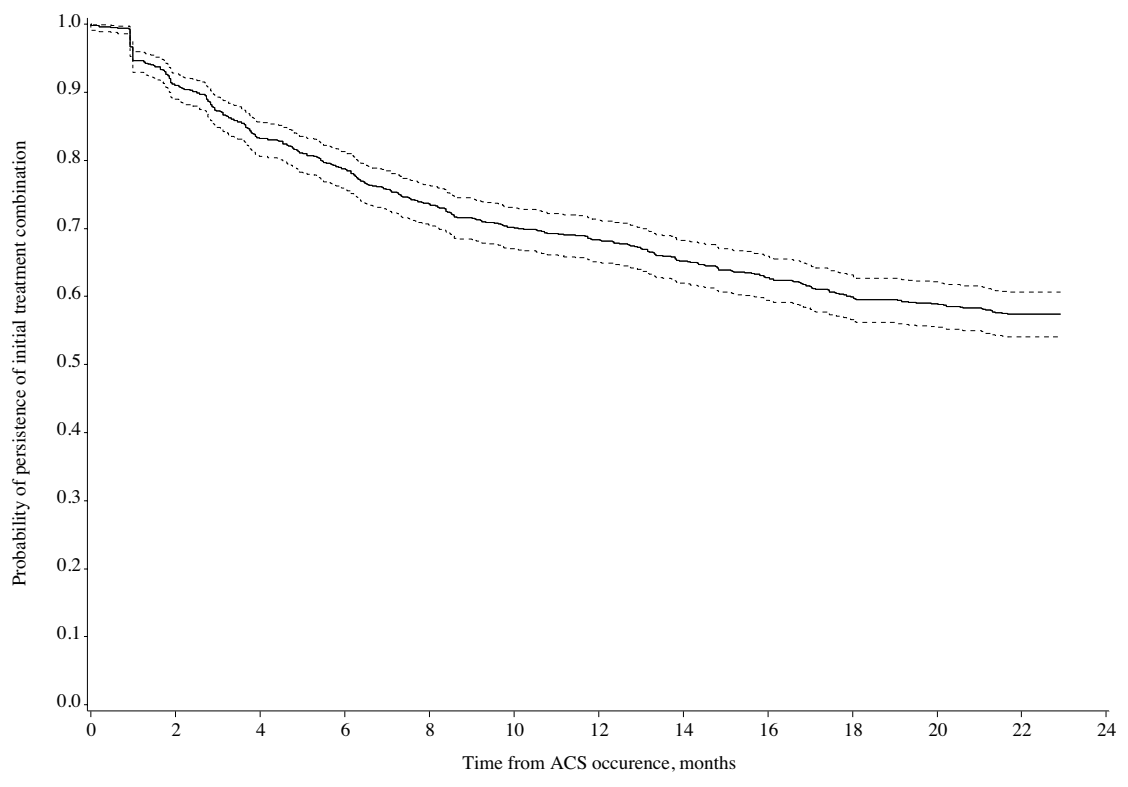
1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E et al. (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32 (23):2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236
2. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C et al. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33 (20):2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215
3. Theroux P, Fuster V (1998) Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 97 (12):1195-1206
4. Haute Autorité de Santé (2007) Guide - Affection de Longue Durée Maladie coronarienne.
5. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V et al. (2010) Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 31 (20):2501-2555. doi:10.1093/eurheartj/ehq277
6. Kuepper-Nybelen J, Hellmich M, Abbas S, Ihle P, Griebenow R et al. (2012) Association of long-term adherence to evidence-based combination drug therapy after acute myocardial infarction with all-cause mortality. A prospective cohort study based on claims data. *European journal of clinical pharmacology* 68 (10):1451-1460. doi:10.1007/s00228-012-1274-x
7. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED et al. (2006) Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 166 (17):1842-1847. doi:10.1001/archinte.166.17.1842
8. Ringback Weitoft G, Ericsson O, Lofroth E, Rosen M (2008) Equal access to treatment? Population-based follow-up of drugs dispensed to patients after acute myocardial infarction in Sweden. *European journal of clinical pharmacology* 64 (4):417-424. doi:10.1007/s00228-007-0425-y
9. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Gadsboll N, Buch P et al. (2006) Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 27 (10):1153-1158. doi:10.1093/eurheartj/ehi705
10. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P et al. (2009) Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis from a large administrative database. *Arch Cardiovasc Dis* 102 (4):279-292. doi:10.1016/j.acvd.2009.02.005
11. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, Weill A et al. (2010) Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis* 103 (6-7):363-375. doi:10.1016/j.acvd.2010.05.003
12. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, Kadri Z, Genes N et al. (2005) Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J* 150 (6):1147-1153. doi:10.1016/j.ahj.2005.01.058

13. Lee HY, Cooke CE, Robertson TA (2008) Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 14 (3):271-280
14. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED (2006) Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 151 (1):185-191. doi:10.1016/j.ahj.2005.02.038
15. Bourdes V, Ferrieres J, Amar J, Amelineau E, Bonnevey S et al. (2011) Prediction of persistence of combined evidence-based cardiovascular medications in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge using neural networks. *Med Biol Eng Comput* 49 (8):947-955. doi:10.1007/s11517-011-0785-4
16. Amar J, Ferrieres J, Cambou JP, Amelineau E, Danchin N (2008) Persistence of combination of evidence-based medical therapy in patients with acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis* 101 (5):301-306. doi:10.1016/j.acvd.2008.04.005
17. Ali RC, Melloni C, Ou FS, Schmader K, Ohman EM et al. (2009) Age and persistent use of cardiovascular medication after acute coronary syndrome: results from medication applied and sustained over time. *J Am Geriatr Soc* 57 (11):1990-1996. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02483.x
18. Yan AT, Yan RT, Tan M, Huynh T, Soghrati K et al. (2007) Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J* 154 (6):1108-1115. doi:10.1016/j.ahj.2007.07.040
19. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA et al. (2012) Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 55 (3):644-653. doi:10.1007/s00125-011-2429-5
20. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merliere Y (2010) French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 58 (4):286-290. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005
21. De Roquefeuil LS, A.; Neumann, A.; Merlière, Y. (2009) [The Echantillon généraliste de bénéficiaires: representativeness, scope and limits]. *Pratiques et Organisation des Soins* volume 40 (3):213-223
22. Bagnall AJ, Yan AT, Yan RT, Lee CH, Tan M et al. (2010) Optimal medical therapy for non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: exploring why physicians do not prescribe evidence-based treatment and why patients discontinue medications after discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3 (5):530-537. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.919415
23. Fung V, Sinclair F, Wang H, Dailey D, Hsu J et al. (2010) Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *The Permanente journal* 14 (1):4-10
24. Byrne M, Walsh J, Murphy AW (2005) Secondary prevention of coronary heart disease: patient beliefs and health-related behaviour. *Journal of psychosomatic research* 58 (5):403-415. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.11.010
25. Ross S, Walker A, MacLeod MJ (2004) Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *Journal of human hypertension* 18 (9):607-613. doi:10.1038/sj.jhh.1001721
26. Lambert-Kerzner A, Del Giacco EJ, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD et al. (2012) Patient-centered adherence intervention after acute coronary syndrome hospitalization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (4):571-576. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962290

27. Bailey TC, Noirod LA, Blickensderfer A, Rachmiel E, Schaiff R et al. (2007) An intervention to improve secondary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 167 (6):586-590. doi:10.1001/archinte.167.6.586
28. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin ML et al. (2009) Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18 (4):310-319. doi:10.1002/pds.1717
29. Campeau L (1976) Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54 (3):522-523
30. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA (2006) Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15 (8):565-574; discussion 575-567. doi:10.1002/pds.1230



**Fig. 1** Flow chart of the study patient identification process.



**Fig. 2** Persistence of recommended drug combination at 24 months. Probability of persistence estimated by the Kaplan Meier method is indicated for the recommended combination for secondary prevention during the 24 months following the occurrence of acute coronary syndrome (continuous line) with 95% confidence interval (dotted line)

**Table 1.** Characteristics of study patients

	Total n = 2057	ACS with AMI n = 461	ACS without AMI n = 1596
Gender - male, n (%)	1433 (69.7)	329 (71.4)	1104 (69.2)
Age at ACS occurrence - years, median [IQR]	66 [56; 76]	62 [51; 73]	67 [57; 76]
Co-morbidity at inclusion, n (%)	766 (37.2)	119 (25.8)	647 (40.5)

**Table 2.** Use of the recommended drug classes during the two months following the occurrence of acute coronary syndrome (ACS)

	Total n = 2057	ACS with AMI n = 461	ACS without AMI n = 1596
Recommended drug classes - at least one dispensation of, n (%)			
beta-blockers	1521 (73.9)	399 (86.6)	1122 (70.3)
antiplatelet agents	1833 (89.1)	434 (94.1)	1399 (87.7)
statins or LLAs	1762 (85.7)	431 (93.5)	1331 (83.4)
ACEi or ARBs	1289 (62.7)	356 (77.2)	933 (58.5)
Number of different recommended drug classes dispensed, n (%)			
recommended combination (4 classes)	872 (42.4)	297 (64.4)	575 (36.0)
3 recommended drug classes	684 (33.3)	119 (25.8)	565 (35.4)
2 recommended drug classes	364 (17.7)	30 (6.5)	334 (20.9)
1 recommended drug class	137 (6.7)	15 (3.3)	122 (7.6)

**Table 3.** Probability of persistence at 6, 12, and 24 months for patients with three or four recommended drug classes initiated in the early post-ACS period (Kaplan-Meier method)

	Total	Patients with AMI	Patients without AMI
Patients with initially all four recommended drug classes, n	872	297	575
Probability of persistence, % [95% CI]			
at 6 months	78.8 [75.9; 81.3]	85.2 [80.6; 88.8]	75.4 [71.7; 78.8]
at 12 months	68.3 [65.1; 71.3]	76.1 [70.8; 80.5]	64.4 [60.3; 68.1]
at 24 months	57.4 [54.0; 60.6]	64.5 [58.8; 69.7]	53.7 [49.5; 57.7]
Patients with initially three of the four recommended drug classes, n	684	119	565
Probability of persistence, % [95% CI]			
at 6 months	77.1 [73.8; 80.1]	81.9 [73.6; 87.8]	76.2 [72.4; 79.5]
at 12 months	67.1 [63.4; 70.5]	70.3 [61.0; 77.8]	66.5 [62.4; 70.2]
at 24 months	55.5 [51.6; 59.1]	65.0 [55.5; 73.0]	53.5 [49.3; 57.6]

**Table 4.** First recommended drug class discontinued during the 24 months of follow-up

	Patients with initially all four recommended drug classes n = 872	Patients with initially three of the four recommended drug classes n = 684
First recommended drug class discontinued during the 24 months of follow-up, %		
beta-blocker	41.2	34.0
antiplatelet agent	15.0	19.5
statin or other LLA	26.9	34.3
ACEi or ARB	16.9	12.2

**Table 5.** Factors associated with treatment discontinuation for patients with at least three of the four recommended drug classes initiated in the early post-ACS period (Cox model)

	Persistence n = 888	Discontinuation n = 668	Total n = 1556	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	n (%)	n (%)	n (%)	HR	95% CI	HR	95% CI
Age at ACS occurrence $\geq$ 65 years	405 (45.6)	361 (54.0)	766 (49.2)	1.32	[1.13; 1.53]	1.24	[1.06; 1.45]
Female	233 (26.2)	193 (28.9)	426 (27.4)	1.10	[0.93; 1.30]		
Associated ALD at inclusion	262 (29.5)	258 (38.6)	520 (33.4)	1.39	[1.19; 1.62]	1.30	[1.11; 1.52]
ICD-10 label associated with ACS							
AMI	271 (30.5)	145 (21.7)	416 (26.7)	1		1	
non-AMI	617 (69.5)	523 (78.3)	1140 (73.3)	1.45	[1.21; 1.75]	1.37	[1.14; 1.65]
Number of different recommended drug classes							
recommended combination (4 classes)	503 (56.6)	369 (55.2)	872 (56.0)	1			
3 recommended drug classes	385 (43.4)	299 (44.8)	684 (44.0)	1.06	[0.91; 1.23]		

### 3.2.3 Discussion des principaux résultats

Bien que, l'utilisation de la combinaison BASI après la survenue d'un SCA et sa persistance à long terme aient augmentées depuis les années 90 [9, 145], elles restent toujours un enjeu avec, dans notre étude, moins de la moitié des patients correctement traités après la survenue de l'événement initial au regard des recommandations en vigueur, et une persistance du traitement à deux ans observée chez à peine la moitié des patients.

L'utilisation de la combinaison BASI en post-SCA décrite ici était similaire à celle retrouvée dans la littérature [116, 117, 119]. Il est cependant difficile de la comparer à d'autres qui ont également porté sur le SCA du fait des différences existant entre ces études pour la définition de l'exposition [114, 115, 118]. Les résultats récents de deux registres nationaux européens (MINAP au Royaume Uni, SWEDEHEART en Suède [146]), et de deux enquêtes multi-pays menées à l'échelle européenne (EUROASPIRE IV [147]) et à l'échelle internationale (REACH : 44 pays à travers l'Amérique latine, l'Amérique du Nord, l'Europe, l'Asie, le Moyen-Orient et l'Australie [148]), publiés après l'écriture de cet article, confirment ces résultats. La persistance à la combinaison BASI apparaissait plus faible dans notre étude que dans celles des deux études de terrain françaises [116, 117]. Au-delà des possibles problèmes de sélection qui pourraient avoir affecté ces études de terrain, la différence retrouvée pourrait surtout être consécutive à des différences dans la définition et la mesure de la persistance (avoir le traitement initié au cours d'une visite réalisée dans l'année/les deux ans suivant l'événement initial dans ces études de terrain, contre une mesure continue de l'exposition dans notre étude).

Considérant, d'une part, l'utilisation initiale de la combinaison BASI recommandée et, d'autre part, sa persistance dans le temps, on peut distinguer trois groupes de médicaments. Les IEC / ARAII étaient les médicaments les plus souvent manquants chez les patients ayant seulement trois des quatre classes recommandées mais, chez ceux traités, ils étaient rarement abandonnés. Les statines et les bêtabloquants étaient très largement utilisés à l'initiation, mais également très souvent arrêtés au cours du suivi. Enfin les antiagrégants plaquettaires, également très largement utilisés, étaient quant à eux rarement interrompus. Après la survenue d'un SCA, la non-instauratation d'une des classes de médicaments recommandées pourrait être due à la présence d'une contre-indication ou d'une intolérance connue chez le patient, mais aussi à une connaissance ou une compréhension incomplète de l'avantage d'une telle combinaison de médicaments par le prescripteur [120]. L'interruption d'un des médicaments de la combinaison pourrait être liée à des raisons similaires ; la survenue d'effets indésirables est une cause évidente de l'interruption du traitement [116, 118, 149-151], tout comme la conviction de la nécessité du traitement par le patient est fortement associée à une meilleure observance [149, 152, 153]. En outre, les patients qui ne ressentent pas le bénéfice immédiat d'un traitement préventif pourraient aussi interrompre leur traitement de leur propre initiative comme dans de nombreuses maladies chroniques paucisymptomatiques, le manque apparent d'effet du traitement étant souvent évoqué comme cause d'interruption du traitement [118]. N'ayant pas d'informations sur les raisons de non-prescription ou d'arrêt des traitements dans

la base de données utilisée, il n'a pas été possible d'explorer précisément ces hypothèses. Cependant, la plus faible persistance à la combinaison chez les patients ayant eu un SCA non IDM (angine de poitrine ou autres cardiopathies ischémiques) et ce, indépendamment de l'âge et de la présence d'autres ALD, est cohérente avec cette hypothèse. Ces résultats sont, de ce fait, en faveur d'une part évitable de la non-persistance à la combinaison BASI, au-delà de la part potentiellement attribuable à la survenue d'effets indésirables responsables d'interruptions de traitements médicalement justifiées. L'enjeu représenté par la moindre persistance retrouvée pour les patients de 65 ans et plus et les patients atteints d'autres ALD est plus difficile à appréhender, l'efficacité comme l'effectivité des médicaments recommandés étant beaucoup moins documentée pour ces populations dans la littérature. Le bénéfice-risque de la combinaison BASI chez les patients les plus âgés n'a, de fait, pas été strictement démontré, ces patients ayant été faiblement inclus dans les essais évaluant les médicaments constituant la combinaison. De même, le rapport bénéfice-risque de cette combinaison chez les patients présentant d'autres affections chroniques, parfois graves, nécessiterait d'être étudié d'avantage. Il paraît peu probable que de telles études soient aujourd'hui conduites dans le cadre d'essais cliniques ; l'utilisation des bases de données médico-administratives pourraient dans ce contexte constituer une source intéressante d'information concernant l'effectivité de la combinaison BASI en fonction du terrain initial des patients.

### 3.3. Impact d'une communication médiatique sur l'utilisation des statines

En février 2013, un pneumologue, le professeur Philippe Even, publie un livre intitulé « La vérité sur le cholestérol » affirmant que l'hypercholestérolémie est sans danger rendant, de fait, le traitement par statine totalement inutile et que, par ailleurs, l'ensemble des études cliniques évaluant l'efficacité de ces traitements en prévention cardiovasculaire, primaire ou secondaire, a été falsifié [154]. Cette publication a donné lieu à la diffusion dans les médias, non seulement des interviews de l'auteur réalisées pour la promotion de son livre, mais également de nombreux débats largement diffusés (presse grand public, radio, télévision, etc.). Les autorités sanitaires et la communauté médicale ont rapidement protesté contre cette théorie, considérée comme dangereuse pour la santé publique [155]. Etant donné la prévalence élevée d'utilisation des statines (plus de 6 millions de patients traités en 2013 [156, 157]) et l'augmentation du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire ou du décès en cas d'arrêt impromptu du traitement [158], l'impact en santé publique de cette polémique et de sa médiatisation pourrait avoir été important. Une première étude de terrain réalisée dans les semaines suivant la publication du livre, en Mars 2013, au sein de plusieurs services de cardiologie des hôpitaux de Paris, montre qu'environ un quart des utilisateurs de statines interrogés lors de consultations avec un cardiologue avait alors l'intention d'interrompre leur traitement par statine [159]. Nous avons souhaité compléter ces résultats portant sur les intentions d'interruption de traitement au sein d'un échantillon limité de patients par une étude évaluant la proportion réelle d'arrêt du traitement par statines avant et après Février 2013 parmi les utilisateurs réguliers de statines. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans le journal *Archives of Cardiovascular Diseases* en 2016.

#### 3.3.1 Résumé de l'article

*Bezin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourrier-Réglat A, Pariente A, Moore N. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. Arch Cardiovasc Dis. 2016; ePub 26/07/2016.*

#### Objectif

L'objectif de cette étude était d'estimer l'impact, en février 2013, de la publication d'un livre polémique et de grande ampleur médiatique réfutant le bénéfice des statines en prévention cardiovasculaire sur l'utilisation de ces médicaments.

#### Méthodes

Une étude de cohorte répétée à partir de l'échantillon représentatif de l'Assurance Maladie française (EGB) a été constituée afin de comparer l'incidence de l'arrêt des statines chez les utilisateurs réguliers après février 2013 à celle des années précédentes (2011 et 2012). Les patients inclus dans l'étude étaient suivis pendant neuf mois après le 1<sup>er</sup> février de l'année considérée. L'arrêt des statines a été défini comme une absence de délivrance d'au moins deux mois après une période d'exposition aux statines.

## Résultats

En 2013, 30 725 utilisateurs réguliers de statines ont été identifiés (29 517 en 2012 et 28 272 en 2011). L'incidence de l'arrêt des statines en 2013 était de 11,9 % (IC 95 % : 11,5-12,2), de 8,5 % (IC 95 % : 8,2-8,8) en 2012 et de 8,5 % en 2011 (IC 95 % : 8,2-8,8). Cette incidence variait en fonction du risque cardiovasculaire ; elle était de 19,4 % (IC 95 % : 18,2-20,6) chez les patients à faible risque, 11,6 % (IC 95 % : 11,1-12,0) chez ceux à risque modéré et 7,4 % (IC 95 % : 6,8-8,1) chez ceux à haut risque en 2013. Comparativement à ceux observés en 2012, ces taux d'incidence étaient en 2013 respectivement 1,53 (IC 95 % : 1,36-1,72), 1,40 (IC 95 % : 1,31-1,49) et 1,25 (IC 95 % : 1,08-1,46) fois plus élevés pour les patients à risque cardiovasculaire faible, à risque modéré, et à risque élevé. La mortalité toutes causes confondues au cours du suivi était de 1,7 % en 2013 contre 1,4 % en 2011 et 2012. Cette augmentation du risque de décès toutes causes entre 2013 et 2012 décroissait selon le risque cardiovasculaire d'un RR de 1,26 (IC 95 % : 0,98-1,61) pour les patients à haut risque jusqu'à 1,00 (IC 95 % : 0,42-2,41) pour les patients à faible risque cardiovasculaire.

## Conclusions

L'incidence de l'arrêt des statines, globalement et dans chaque groupe de risque cardiovasculaire, était plus élevée en 2013 après l'événement médiatique que dans les années précédentes. L'importance de cette augmentation de l'arrêt des statines en 2013 par rapport à 2012, même si elle était retrouvée chez toutes les catégories de patients, décroissait avec l'augmentation du risque cardiovasculaire des patients. Chez les patients traités en prévention secondaire cardiovasculaire et utilisateurs réguliers de statines, l'augmentation d'arrêt des statines était de 25 %. L'étude concomitante de la variation de la mortalité montrait une augmentation de 26 % entre les années 2012 et 2013 au sein de cette même population. Si le caractère écologique de l'étude ne permet, évidemment, pas de conclure en termes de causalité, la corrélation retrouvée ne permet pas d'exclure un impact négatif important de la médiatisation du discours anti-statine du Pr Even sur la santé publique.

### **3.3.2 Article publié : Impact of a public media event on the use of statins in the French population.**

*Bezin J, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourier-Réglat A, Pariente A, Moore N. Arch Cardiovasc Dis. 2016; ePub 26/07/2016.*



Available online at  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com/en



CLINICAL RESEARCH

## Impact of a public media event on the use of statins in the French population

*Impact d'un événement médiatique public sur l'utilisation des statines dans la population française*

Julien Bezin<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Florence Francis<sup>a,b</sup>,  
Nam Vinh Nguyen<sup>a</sup>, Philip Robinson<sup>d,e</sup>, Patrick Blin<sup>d,e</sup>,  
Annie Fourrier-Réglat<sup>a,b,c,d</sup>, Antoine Pariente<sup>a,b,c</sup>,  
Nicholas Moore<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Service de pharmacologie médicale, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

<sup>c</sup> Inserm U1219, 33076 Bordeaux, France

<sup>d</sup> Bordeaux PharmacoEpi, Inserm CIC1401, 33076 Bordeaux, France

<sup>e</sup> ADERA, 33608 Pessac, France

Received 16 March 2016; received in revised form 24 May 2016; accepted 27 May 2016

### KEYWORDS

Statins;  
Pharmacoepidemiology;  
Insurance, health,  
reimbursement;  
Medication  
adherence;  
Communications  
media

### Summary

**Background.** — In February 2013, a retired French professor of medicine published a book denying the benefits of statins for cardiovascular prevention. The book was the subject of extensive media coverage and multiple public discussions and debate.

**Aims.** — To investigate the impact of this media event on use of statins among regular users.

**Methods.** — This repeated cohort study used the French claims database sample *Échantillon généraliste des bénéficiaires* to identify regular statin users and quantify the number who discontinued statins after February 2013, compared to discontinuation patterns in previous years (2011 and 2012). Discontinuation was defined as a gap of at least 2 months without statin exposure.

**Abbreviations:** EGB, Échantillon généraliste des bénéficiaires; LTD, long-term disease groups; ICD-10, International Classification of Diseases 10th revision; ATC, anatomical therapeutic chemical; PDC, proportion of days covered; IQR, interquartile range.

\* Corresponding author. Service de pharmacologie médicale, université de Bordeaux, CHU de Bordeaux, bâtiment 1A, zone Nord, site Carreire, BP36, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

E-mail address: julien.bezin@u-bordeaux.fr (J. Bezin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2016.05.002>

1875-2136/© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Bezin J, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. Arch Cardiovasc Dis (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2016.05.002>

## **Impact of a public media event on the use of statins in the French population.**

### **Impact d'un événement médiatique public sur l'utilisation des statines dans la population française.**

Julien Bezin<sup>a,b,c,d</sup>, Florence Francis<sup>a,b</sup>, Nam Vinh Nguyen<sup>a</sup>, Philip Robinson<sup>d,e</sup>, Patrick Blin<sup>d,e</sup>, Annie Fourrier-Réglat<sup>a,b,c,d</sup>, Antoine Pariente<sup>a,b,c</sup>, Nicholas Moore<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Univ. Bordeaux, Bordeaux, F-33076 France

<sup>b</sup> CHU Bordeaux, Service de Pharmacologie Médicale, Bordeaux, F-33076 France

<sup>c</sup> INSERM U1219, Bordeaux, F-33076 France

<sup>d</sup> Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Bordeaux, F-33076 France

<sup>e</sup> ADERA, Pessac, F-33608 France

Corresponding Author: Julien Bezin, Service de Pharmacologie Médicale, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux, Bâtiment 1A, Zone Nord, Site Carreire, BP36, 146 rue Léo Saignat, F-33076 Bordeaux cedex, France

Fax: +33(0)557574671

Phone: +33(0)557571560

[julien.bezin@u-bordeaux.fr](mailto:julien.bezin@u-bordeaux.fr)

## Abstract

*Background:* In February 2013, a retired French professor of medicine published a book denying the benefits of statins for cardiovascular prevention. The book was the subject of extensive media coverage and multiple public discussions and debate.

*Aims:* To investigate the impact of this media event on use of statins among regular users.

*Methods:* This repeated cohort study used the French claims database sample *Échantillon généraliste des bénéficiaires* to identify regular statin users and quantify the number who discontinued statins after February 2013, compared to discontinuation patterns in previous years (2011 and 2012). Discontinuation was defined as a gap of at least 2 months without statin exposure.

*Results:* In 2013, 30,725 regular statin users were identified; 29,517 in 2012 and 28,272 in 2011. Statin discontinuation at 9-month follow-up in 2013 was 11.9% (95% confidence interval [CI] 11.5–12.2), compared with 8.5% (95% CI 8.2–8.8) in 2012 and 8.5% (95% CI 8.2–8.8) in 2011. Discontinuation varied according to cardiovascular risk: 19.4% (95% CI 18.2–20.6) in low risk, 11.6% (95% CI 11.1–12.0) in moderate risk, and 7.4% (95% CI 6.8–8.1) in high risk for the 2013 cohort. These discontinuation rates were, respectively, 1.53 (95% CI 1.36–1.72), 1.40 (95% CI 1.31–1.49), and 1.25 (95% CI 1.08–1.46) times higher in 2013 than in 2012 for low risk, moderate risk, or high risk patients.

*Conclusions:* The rate of statin discontinuation, overall and in each cardiovascular risk group, was greater in 2013 after the media event than in previous years. The clinical impact of the increased discontinuation could be important.

## Key words

Statins; Pharmacoepidemiology; Insurance, Health, Reimbursement; Medication Adherence; Communications Media

## Résumé

*Contexte* : En février 2013, un médecin français publie un livre polémique et de grande ampleur médiatique réfutant le bénéfice des statines en prévention cardiovasculaire.

*Objectif* : Estimer l'impact de cet événement médiatique sur l'utilisation des statines.

*Méthodes* : Étude de cohorte répétée à partir de l'échantillon représentatif de l'Assurance maladie française comparant l'incidence de l'arrêt des statines chez les utilisateurs réguliers après février 2013 à celle des années précédentes (2011 et 2012). L'arrêt des statines a été défini comme une absence de délivrance d'au moins deux mois après une période d'exposition aux statines.

*Résultats* : En 2013, 30 725 utilisateurs réguliers de statines ont été identifiés (29 517 en 2012 et 28 272 en 2011). L'incidence de l'arrêt des statines à 9 mois de suivi en 2013 était de 11,9 % (intervalle de confiance à 95 %, 11,5–12,2), de 8,5 % (8,2–8,8) en 2012 et de 8,5 % en 2011 (8,2–8,8). Cette incidence variait en fonction du risque cardiovasculaire : 19,4 % (18,2–20,6) chez les patients à faible risque, 11,6 % (11,1–12,0) chez ceux à risque modéré et 7,4 % (6,8–8,1) chez ceux à haut risque en 2013. Ces taux d'incidence étaient respectivement 1,53 (1,36–1,72), 1,40 (1,31–1,49) et 1,25 (1,08–1,46) fois plus élevée en 2013 qu'en 2012 pour les patients à faible risque, à risque modéré ou à risque élevé.

*Conclusion* : Le taux d'incidence de l'arrêt des statines, globalement et dans chaque groupe de risque cardiovasculaire, était plus élevé en 2013 après l'événement médiatique que dans les années précédentes.

## Mots clefs

Statines; Pharmaco-épidémiologie; Assurance, Santé, Remboursement; Adhérence au traitement ; Médias

## **List of abbreviations**

EGB, *Echantillon Généraliste des Bénéficiaires*

LTD, Long-Term Disease groups

ICD-10 International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical

PDC, Proportion of Days Covered

IQR, InterQuartile Range

## Background

Hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors, or statins, have demonstrated efficacy in secondary prevention of coronary heart disease [1], [2] and [3], yet their efficacy in primary prevention may be more controversial [4], [5], [6] and [7]. In February 2013, a retired French professor of medicine published a book entitled “*La vérité sur le cholestérol*” (The truth about cholesterol) arguing that cholesterol is not linked to cardiovascular diseases and refuting the validity of all studies concluding to an efficacy of statins for cardiovascular prevention [8]. Interviews with the author for the promotion of the book were widely broadcast in a variety of media [9] and [10]. Health authorities and scientists from the medical community protested against his theory, considered dangerous for public health [11]. An interview-based investigation showed that approximately one-quarter of statin users interviewed in March 2013 during consultations with a cardiologist intended to discontinue statin treatment [12]. As only a small number of patients were included and were interviewed only on their intention to discontinue treatment, the objective of the present study was to investigate the real impact of this extensive media outpouring on discontinuation in formerly regular users of statins. To this intent, we used the national healthcare system claims database sample to identify regular statin users and quantify the number who discontinued statins after February 2013, compared with discontinuation patterns in previous years.

## Methods

### *Study design*

This repeated cohort study used data from the French health insurance database sample (*Échantillon généraliste des bénéficiaires* [EGB]). The inclusion period for the 2013 cohort was from 1 February 2012 to 31 January 2013 and the follow-up period was from 1 February 2013 to 31 October 2013. To provide baseline information on trends in statin use in the French population, two reference cohorts corresponding to the two years previous to the media event (2011 and 2012) were constituted using the same design and the same definition of inclusion and follow-up periods (Fig. 1).

### *Data source*

The data were extracted from the EGB, a 1/97<sup>th</sup> representative sample of the population covered by the French national healthcare insurance system [13], [14], [15] and [16]. This database contains individual anonymous information on:

- sex, year of birth, area of residence;
- outpatient reimbursed healthcare expenditures, such as drugs with date of dispensing, drug strength and quantity dispensed;
- registration for a list of 30 long-term disease groups (LTD) with date and ICD-10 (International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision) code, which concern chronic conditions for which all healthcare expenses are fully reimbursed;

- hospital-discharge summaries (from the *Programme de médicalisation des systèmes d'information*), with ICD-10 codes for main, related and associated diagnosis, the date and duration of hospitalization, medical procedures;
- date but not cause of death, from the national death registry.

### *Study population*

In each of the three cohorts, patients were included if they were regular users of statins during the year before inclusion (31 January) and were alive at the start of the follow-up period (1 February).

Regular users of statins (Anatomical Therapeutic Chemical ATC codes: C10AA and C10B) were defined as patients with a proportion of days covered (PDC) > 80% during the year before inclusion. The PDC corresponds to the number of days in possession of statins divided by the number of days of follow-up. The number of days in possession of statins was calculated assuming use of one tablet per day. In the case of two overlapping exposure periods, the days of overlap were cumulated only if the two dispensations concerned the same statin. Owing to a potential lack of data concerning statin exposure during hospitalization, all periods of hospital stay were considered as exposed if the patient was in possession of drugs at the date of hospital admission [17].

Regular statin users were classified into three groups according to their cardiovascular risk during inclusion periods. The high cardiovascular risk patients had coronary heart disease (LTD No. 13 or hospital admission with main diagnosis ICD-10 codes I20.0, I21 or I24 [18]), or ischaemic stroke (LTD No. 1 – stroke – associated with ICD-10 code I63 or hospital admission with main diagnosis ICD-10 code I63). Moderate cardiovascular risk patients had at least one of the following: diabetes (LTD No. 8 or hospitalization with main diagnosis ICD-10 codes: E10, E11, E13 or E14), dispensation of antidiabetic drugs, antihypertensive drugs, anticoagulants (vitamin K antagonists or direct-acting anticoagulants) or antiplatelet agents. Low-risk patients included all other regular statin users not included in the first two groups.

### *Outcomes*

The main outcome was the occurrence of statin discontinuation, measured as the occurrence of a gap of at least 2 months without statin exposure. Periods of statin exposure were estimated by number of days in possession of statins after each dispensation as defined in the eligibility criteria. The date of discontinuation corresponded to the estimated last day of treatment covered by the last dispensation before the gap.

### *Statistical analyses*

The three cohorts were described according to age at inclusion, sex, comorbidities, cardiovascular treatments and cardiovascular risk groups. Statin discontinuation in the total population and among the three cardiovascular risk groups was described using Kaplan–Meier survival analysis. Discontinuation rates were estimated at 9 months of follow-up.

Relative risks were the ratio of statin discontinuation or mortality rates between 2013 and 2012, and between 2012 and 2011, with their 95% confidence intervals (CIs).

All analyses were performed using SAS® software (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA).

### *Ethical approval*

In accordance with regulations in place at the time of the study, the National Institute of Health and Medical Research (*Institut national de la santé et de la recherche médicale*) was informed of the study that was to be performed using the EGB database. There was no further requirement for ethical approval or data protection agency approval for this study, which was done in fully anonymized data.

## **Results**

In total, 30,725 patients were included in the 2013 cohort, and 29,517 in the 2012 and 28,272 in the 2011 reference cohorts (Fig. 2). There was no relevant difference over the different study years in patient characteristics at inclusion. In the 2013 cohort, the median (interquartile range) age was 68 (61–77) years, 54.0% were men and 67.7% were in the moderate-risk group (Table 1). Before inclusion, the proportions of regular statin users compared to all statin users were similar in the successive cohorts (60.1% in 2013, 59.6% in 2012 and 58.9% in 2011).

There was a greater proportion of men in the high-risk group than in the other cardiovascular risk groups for each cohort: in the 2013 cohort, 73.6% of high-risk patients were male, 50.3% in the moderate-risk group and 45.5% in the low-risk group (Table 1, Table 2 and Table 3, Supplementary file). Patients were younger in the low-risk group than in the other risk groups [in the 2013 cohort, median (IQR) age at inclusion in the low-risk group was 63 (55–69) years, compared to 69 (62–78) years in the moderate-risk group, and 71 (62–80) years in the high-risk group].

The probability of statin discontinuation during the 9 months of follow-up was 11.9% (95% CI 11.5–12.2) in the 2013 cohort, 8.5% (95% CI 8.2–8.8) in the 2012 and 8.5% (95% CI 8.2–8.8) in the 2011 cohorts (Table 2). Overall, the relative risk of discontinuation was 1.40 (95% CI 1.33–1.48) in 2013 versus 2012, compared to 1.00 (95% CI 0.94–1.06) in 2012 versus 2011 (Table 3).

There was a gradient in the 2013 discontinuation rate from the high-risk to low-risk groups, from, respectively, 7.4% (95% CI 6.8–8.1) in the high-risk group, 11.6% (95% CI 11.1–12.0) in the moderate-risk group, to 19.4% (95% CI 18.2–20.6) in the low-risk group (Table 2). Discontinuation rates in 2013 were, respectively, 1.25 (95% CI 1.08–1.46), 1.40 (95% CI 1.31–1.49) and 1.53 (95% CI 1.36–1.72) times higher than in 2012 equivalent high-risk, moderate-risk or low-risk patients (Table 3).

All-cause mortality during follow-up was 1.7% in 2013 versus 1.4% in 2012 and 1.4% in 2011 (Table 2). The relative risk of death in 2013 versus 2012 was 1.17 (95% CI 1.02–1.33). The relative risk of death in 2013 versus 2012 decreased according to risk group, from

1.26 (95% CI 0.98–1.61) in high-risk patients to 1.00 (95% CI 0.42–2.41) in low-risk patients (Table 3).

## Discussion

In 2013, patients who were regular statin users before the media event had a higher rate of statin discontinuation and a higher overall mortality than similar patients in previous years. There was a gradient in discontinuation rate according to the cardiovascular risk group, with fewer high-risk patients discontinuing statins than low-risk patients, and the opposite gradient for all-cause deaths.

The EGB database used was representative of 78% of the French population at the time of the study [13], which ensures the representativeness of the study results to the national level. The constitution of cardiovascular risk groups was not based on exhaustive data, as cardiovascular risk factors, such as smoking, family history, blood pressure and dyslipidaemia are not included in this claims database, but there was sufficient information to ensure the coherence of the groups. For example, the LTD registration used to create the high-risk group (coronary disease, ischaemic stroke) has been validated by the health insurance system [19], which confirms that these patients were eligible for secondary prevention. Those included in the moderate-risk group had dispensations for the treatment of cardiovascular risk factors, whereas those in the low-risk group did not. Because there is universal healthcare in France, and all included patients exhibited regular statin use, access to healthcare would not be a limiting/deciding factor for classification as low risk. Furthermore, the low-risk group contains more women and younger patients than the two higher cardiovascular risk groups, which is consistent with a lower cardiovascular risk. The all-cause death rates tend to support the differences in risk groups, with a death rate of 2.6% in the high-risk group compared with 1.7% in the moderate-risk group and 0.2% in the low-risk group. All risk groups had higher statin discontinuation rates in 2013 than in previous years. Shorter and longer discontinuation gaps (30, 90 and 120 days) were tested in sensitivity analyses but did not affect the relative risks of discontinuation between 2013 and 2012 overall and in the different risk groups (data not shown).

The low-risk group corresponds to patients using statins for primary prevention, with little or no coronary risk and low death rates, and concerned relatively few patients. This would translate to a small expected benefit, consistent with unchanged overall death rates despite the greatest statin discontinuation rate. The moderate-risk group represents “primary” prevention in patients with cardiovascular risk factors, whose characteristics are close to those in the primary prevention group of the EVANS study [12], and in major statin cardiovascular prevention studies. The moderate-risk group represents over two-thirds of regular statin users. The effect in terms of public health could be more important, even though the discontinuation rate was less than expected from the EVANS study (24% intent to discontinue). This difference is likely to be explained by methodological aspects: the EVANS study evaluated intent to discontinue whereas here actual discontinuation was measured. The 40% greater discontinuation rate in 2013 compared with 2012 was accompanied by a 17% increase in overall death rate.

Although the increased rate of statin discontinuation in 2013 for the high-risk group was less than for other cardiovascular risk groups, it appeared to have the greatest impact. The discontinuation rate was only 25% higher than in previous years, but the overall mortality in that group was also 25% higher than in previous years. The high-risk group contains patients with known coronary heart disease or a previous ischaemic stroke, in whom secondary prevention with statins has been shown to reduce mortality and recurrence of events. Statin discontinuation or non-adherence in patients treated for secondary prevention is known to increase the occurrence of cardiovascular events and/or death [19] and [20].

This study is ecological: although discontinuations and deaths are certain, as is their occurrence in the various cardiovascular risk groups, we cannot affirm causality. Statin discontinuation may have had no relationship with the media intervention, and changes in death rates may be unrelated to statin discontinuations. Of course the contrast with previous years is consistent, as are the changes in death rates according to the cardiovascular risk groups, and the temptation to link all is strong. In addition, a recent Danish study found that early statin discontinuation related to negative statin-related news stories identified in the media (odds ratio 1.09; 95% CI 1.06–1.12), increased the occurrence of myocardial infarction (hazard ratio 1.26; 95% CI 1.21–1.30) and death from cardiovascular disease (hazard ratio 1.18; 95% CI 1.14–1.23) [21]. The EGB database has sufficient power to study actual discontinuation rates, and affirm differences between years, which may be related to the media event, but not enough to study precisely the impact of discontinuation on events, such as myocardial infarction or death. The latter had an occurrence rate of only 2.1% in 2012 and 2.6% in 2013 in the high-risk group. The number of events in EGB is not important enough for precise analysis. To that intent, we will need to access the full national SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie) database (66 million persons), which will give us the power to study more precisely the association between statin discontinuation and the occurrence of cardiovascular events or death.

From these results, it would seem that the population effect of statin discontinuation might have been inversely related to risk groups: though it was the one with the highest risk of discontinuation, there was little or no effect in the lowest risk group, which is consistent with results showing little benefit of statins in primary prevention. For moderate-risk and especially high-risk groups, statin discontinuation seemed associated with increases in death rates, which could support a benefit of statins and the link between cholesterol and atherosclerosis [22], [23] and [24]. This increasing death rate may not be related entirely to this media event, but even if a fraction were, it would be of concern. In addition, we did not study rates of myocardial infarction or reinfarction because of a lack of power in the sample. Further studies with more power, in the same population, will measure the actual impact of this media intervention in terms of excess cardiovascular events or mortality, and especially the exposure status at the time of the event.

### **Disclosures of interest**

The authors declare that they have no competing interest. All authors disagreed with the message of the media intervention of Prof. Even and the absence of scientific support for the hypotheses advanced. However, we provide an objective evidence-based scientifically

grounded evaluation of its potential consequences on patient management, and hope to have succeeded in this.

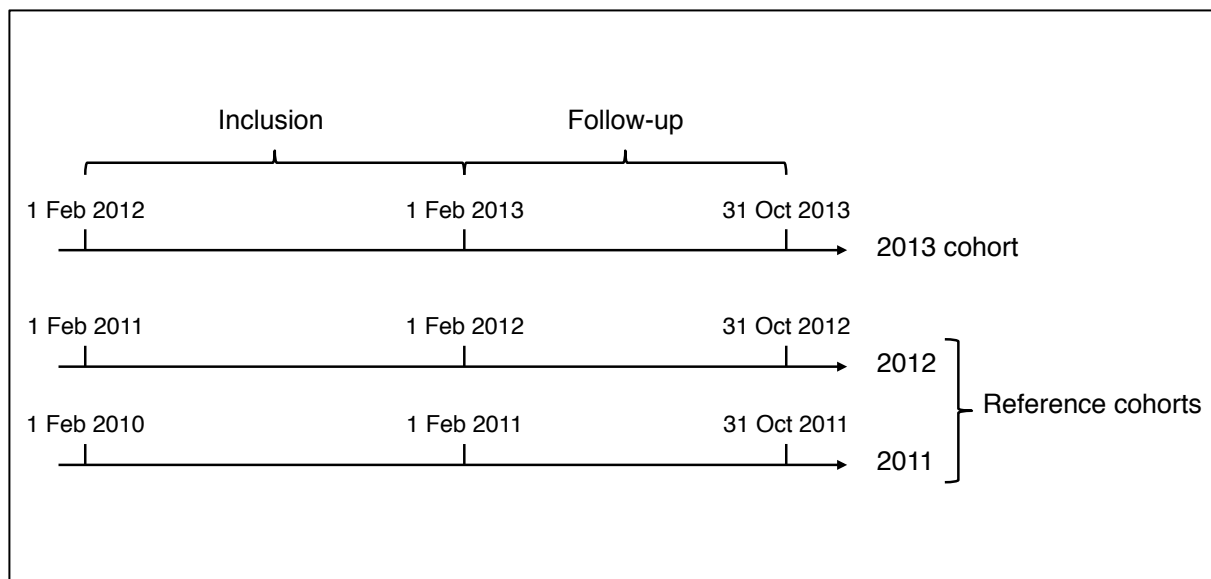
### **Sources of funding**

This study was funded internally by the Pharmacoepidemiology unit, University of Bordeaux, France. Nam Vinh Nguyen was funded by a grant from the French Embassy in Hanoi, Vietnam. Other authors are employees of the University or Hospitals of Bordeaux, or ADERA, a non-profit organization affiliated to the University of Bordeaux. Outside the submitted work, the Pharmacoepidemiology unit has received research funding and grants that have contributed indiscriminately to the salaries of its employees, notably from: Abott, Aptalis, AstraZeneca, Bayer, Baxter, BMS, Boehringer, Erempharma, Helsinn, Leo pharma, Lilly, Lunbeck, Pierre Fabre, Pfizer, Merck Serono, Novartis, Nycomed, Sanofi, Stallergenes, Vifor, Vivatech.

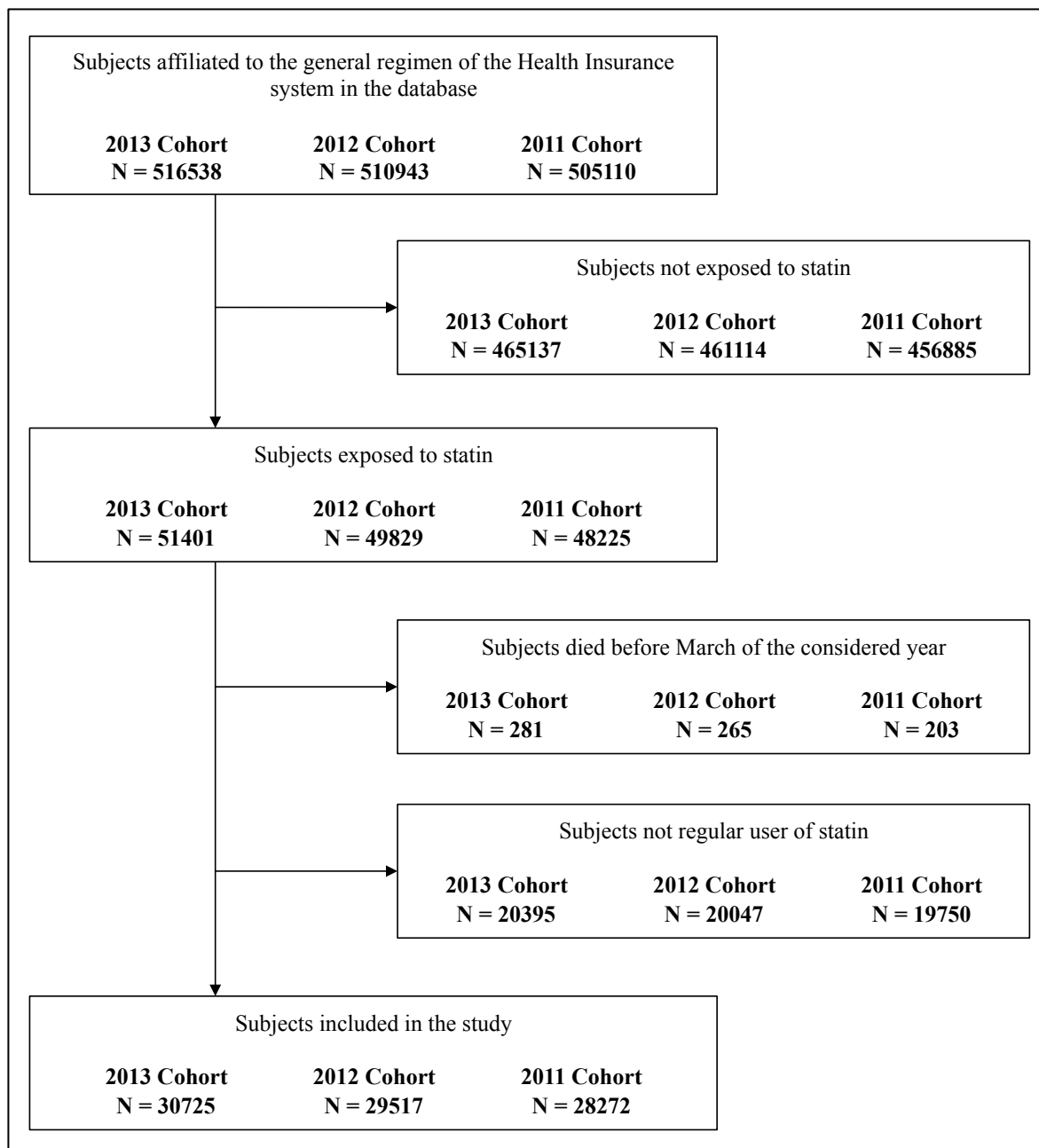
## References

- [1] Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
- [2] Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Jan 1;51(1):37-45.
- [3] Wei L, Ebrahim S, Bartlett C, Davey PD, et al. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *Bmj*. 2005 Apr 9;330(7495):821.
- [4] Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2009;338:b2376.
- [5] Mitka M. Statin therapy in primary CVD prevention remains a hot-button topic for some. *Jama*. 2011 Nov 16;306(19):2077-8.
- [6] Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Archives of internal medicine*. 2010 Jun 28;170(12):1024-31.
- [7] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:CD004816.
- [8] Even P, Debre B. La vérité sur le cholestérol. Paris: Le Cherche Midi; 2013 9th February 2013.
- [9] Mascret D. Cholestérol, mensonges et vérités du professeur Even: *Le Figaro*; 2013 [21 May 2015]. Available from: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/02/14/19849-cholesterol-mensonges-verites-professeur-even>.
- [10] Benkimoun P. Cholestérol : polémique sur l'utilisation des statines.: *Le Monde*; 2013 [21 May 2015]. Available from: [http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/02/15/cholesterol-polemique-sur-l-utilisation-des-statines\\_1833537\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/02/15/cholesterol-polemique-sur-l-utilisation-des-statines_1833537_1651302.html).
- [11] Haute Autorité de Santé. Pour un bon usage des statines: Communiqué de presse; 2013 [21 May 2015]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines).
- [12] Saib A, Sabbah L, Perdrix L, Blanchard D, et al. Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France: the EVANS study. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013 Oct;106(10):511-6.
- [13] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, et al. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2010 Aug;58(4):286-90.
- [14] Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut*. 2015 Aug 6.

- [15] Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia*. 2012 Mar;55(3):644-53.
- [16] Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, Billionnet C, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1252-60.
- [17] Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *American journal of epidemiology*. 2008 Aug 1;168(3):329-35.
- [18] Bezin J, Girodet PO, Rabelomanana S, Touya M, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2015 Dec;29(6):586-91.
- [19] Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Archives of cardiovascular diseases*. 2010 Jun-Jul;103(6-7):363-75.
- [20] Hamood H, Hamood R, Green MS, Almog R. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015 Oct;24(10):1093-104.
- [21] Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *European heart journal*. 2016 Mar 14;37(11):908-16.
- [22] Berard E, Bongard V, Arveiler D, Amouyel P, et al. Ten-year risk of all-cause mortality: assessment of a risk prediction algorithm in a French general population. *European journal of epidemiology*. 2011 May;26(5):359-68.
- [23] Seguro F, Bongard V, Berard E, Taraszkiwicz D, et al. Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population. *Archives of cardiovascular diseases*. 2015 Oct;108(10):511-8.
- [24] Berard E, Seguro F, Bongard V, Dallongeville J, et al. Predictive Accuracy of the European Society of Cardiology SCORE Among French People. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2016 Jan-Feb;36(1):38-48.



**Figure 1.** Study periods of the 2013 cohort and the two reference cohorts. For each cohort, the inclusion period corresponds to the year preceding the 31 January and the follow-up period was from 1 February to 31 October (9 months).



**Figure 2.** Flow chart of the study population selection process.

**Table 1.** Characteristics of the study populations

	2013 cohort N=30725	Reference cohorts	
		2012 N=29517	2011 N=28272
Gender - male, n (%)	16584 (54.0)	15881 (53.8)	15200 (53.8)
Age at inclusion - years, median (IQR)	68 (61-77)	68 (61-77)	68 (60-77)
Cardiovascular disease at inclusion, n (%)			
Coronary disease	5448 (17.7)	5209 (17.6)	5035 (17.8)
Ischemic stroke	331 (1.1)	305 (1.0)	292 (1.0)
Diabetes	7273 (23.7)	6616 (22.4)	6068 (21.5)
Cardiovascular co-medication in the year before inclusion, n (%)			
Anticoagulants	2740 (8.9)	2555 (8.7)	2424 (8.6)
Anti-platelet agents	13809 (44.9)	13000 (44.0)	12244 (43.3)
Anti-hypertensive drugs	24376 (79.3)	23247 (78.8)	22232 (78.6)
Anti-diabetic drugs	8775 (28.6)	8147 (27.6)	7649 (27.1)
Cardiovascular risk factor group, n (%)			
High risk	5728 (18.6)	5478 (18.6)	5295 (18.7)
Moderate risk	20803 (67.7)	19832 (67.2)	18862 (66.7)
Low risk	4194 (13.7)	4207 (14.3)	4115 (14.6)

IQR=interquartile range

**Table 2.** Probability of statin discontinuation and all-cause mortality after 9 months of follow-up

	2013 cohort	Reference cohorts	
		2012	2011
<b>All patients</b>			
Patients at risk, n	30725	29517	28272
Number of statin discontinuation, n	3631	2503	2386
Probability of discontinuation, % (95% CI)	11.9 (11.5 to 12.2)	8.5 (8.2 to 8.8)	8.5 (8.2 to 8.8)
All-cause mortality, n (%)	513 (1.7)	423 (1.4)	393 (1.4)
<b>High-risk patients</b>			
Patients at risk, n	5728	5478	5295
Number of statin discontinuation, n	422	324	326
Probability of discontinuation, % (95% CI)	7.4 (6.8 to 8.1)	5.9 (5.3 to 6.6)	6.2 (5.6 to 6.9)
All-cause mortality, n (%)	150 (2.6)	114 (2.1)	117 (2.2)
<b>Moderate-risk patients</b>			
Patients at risk, n	20803	19832	18862
Number of statin discontinuation, n	2397	1645	1581
Probability of discontinuation, % (95% CI)	11.6 (11.1 to 12.0)	8.3 (7.9 to 8.7)	8.4 (8.0 to 8.8)
All-cause mortality, n (%)	353 (1.7)	299 (1.5)	262 (1.4)
<b>Low-risk patients</b>			
Patients at risk, n	4194	4207	4115
Number of statin discontinuation, n	812	534	479
Probability of discontinuation, % (95% CI)	19.4 (18.2 to 20.6)	12.7 (11.7 to 13.7)	11.6 (10.7 to 12.7)
All-cause mortality, n (%)	10 (0.2)	10 (0.2)	14 (0.3)

CI: confidence interval

**Table 3.** Relative risk of statin discontinuation and all-cause mortality during follow-up between cohorts

	Relative risk (95% CI)	
	2013 vs. 2012	2012 vs. 2011
Statin discontinuation		
All patients	1.40 (1.33 to 1.48)	1.00 (0.94 to 1.06)
High-risk patients	1.25 (1.08 to 1.46)	0.95 (0.81 to 1.12)
Moderate-risk patients	1.40 (1.31 to 1.49)	0.99 (0.92 to 1.06)
Low-risk patients	1.53 (1.36 to 1.72)	1.09 (0.96 to 1.25)
All-cause mortality		
All patients	1.17 (1.02 to 1.33)	1.03 (0.90 to 1.18)
High-risk patients	1.26 (0.98 to 1.61)	0.94 (0.73 to 1.22)
Moderate-risk patients	1.13 (0.96 to 1.31)	1.09 (0.92 to 1.28)
Low-risk patients	1.00 (0.42 to 2.41)	0.70 (0.31 to 1.57)

CI: confidence interval

Supplementary file

**Table S1.** Characteristics of the 2013 cohort population according to cardiovascular risk factor groups.

	All 2013 cohort <i>n</i> = 30725	Cardiovascular risk factor group		
		High risk <i>n</i> = 5728	Moderate risk <i>n</i> = 20803	Low risk <i>n</i> = 4194
Men, <i>n</i> (%)	16584 (54.0)	4218 (73.6)	10459 (50.3)	1907 (45.5)
Age at inclusion, years, median (IQR)	68 [61;77]	71 [62;80]	69 [62;78]	63 [55;69]
Cardiovascular disease at inclusion, <i>n</i> (%)				
Coronary disease	5448 (17.7)	5448 (95.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ischaemic stroke	331 (1.1)	331 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes	7273 (23.7)	1108 (19.3)	6165 (29.6)	0 (0.0)
Cardiovascular co-medication in the year before inclusion, <i>n</i> (%)				
Anticoagulants	2740 (8.9)	723 (12.6)	2017 (9.7)	0 (0.0)
Antiplatelet agents	13809 (44.9)	5066 (88.4)	8743 (42.0)	0 (0.0)
Antihypertensive drugs	24376 (79.3)	5549 (96.9)	18827 (90.5)	0 (0.0)
Antidiabetic drugs	8775 (28.6)	1445 (25.2)	7330 (35.2)	0 (0.0)
Cardiovascular risk factor group, <i>n</i> (%)				
High risk	5728 (18.6)	-	-	-
Moderate risk	20803 (67.7)	-	-	-
Low risk	4194 (13.7)	-	-	-

**Table S2.** Characteristics of the 2012 cohort population according to cardiovascular risk factor groups.

	All 2012 cohort <i>n</i> = 29517	Cardiovascular risk factor group		
		High risk <i>n</i> = 5478	Moderate risk <i>n</i> = 19832	Low risk <i>n</i> = 4207
Men, <i>n</i> (%)	15881 (53.8)	4033 (73.6)	9920 (50.0)	1928 (45.8)
Age at inclusion, years, median (IQR)	68 [61;77]	71 [62;79]	69 [62;78]	63 [55;69]
Cardiovascular disease at inclusion, <i>n</i> (%)				
Coronary disease	5209 (17.6)	5209 (95.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ischaemic stroke	305 (1.0)	305 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes	6616 (22.4)	1006 (18.4)	5610 (28.3)	0 (0.0)
Cardiovascular co-medication in the year before inclusion, <i>n</i> (%)				
Anticoagulants	2555 (8.7)	646 (11.8)	1909 (9.6)	0 (0.0)
Antiplatelet agents	13000 (44.0)	4810 (87.8)	8190 (41.3)	0 (0.0)
Antihypertensive drugs	23247 (78.8)	5315 (97.0)	17932 (90.4)	0 (0.0)
Antidiabetic drugs	8147 (27.6)	1345 (24.6)	6802 (34.3)	0 (0.0)
Cardiovascular risk factor group, <i>n</i> (%)				
High risk	5478 (18.6)	-	-	-
Moderate risk	19832 (67.2)	-	-	-
Low risk	4207 (14.2)	-	-	-

**Table S3.** Characteristics of the 2011 cohort population according to cardiovascular risk factor groups.

	All 2011 cohort <i>n</i> = 28272	Cardiovascular risk factor group		
		High risk <i>n</i> = 5295	Moderate risk <i>n</i> = 18862	Low risk <i>n</i> = 4115
Men, <i>n</i> (%)	15200 (53.8)	3886 (73.4)	9413 (49.9)	1901 (46.2)
Age at inclusion, years, median (IQR)	68 [60;77]	71 [62;79]	69 [61;77]	62 [55;69]
Cardiovascular disease at inclusion, <i>n</i> (%)				
Coronary disease	5035 (17.8)	5035 (95.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ischaemic stroke	292 (1.0)	292 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes	6068 (21.5)	907 (17.1)	5161 (27.4)	0 (0.0)
Cardiovascular co-medication in the year before inclusion, <i>n</i> (%)				
Anticoagulants	2424 (8.6)	635 (12.0)	1789 (9.5)	0 (0.0)
Antiplatelet agents	12244 (43.3)	4604 (86.9)	7640 (40.5)	0 (0.0)
Antihypertensive drugs	22232 (78.6)	5138 (97.0)	17094 (90.6)	0 (0.0)
Antidiabetic drugs	7649 (27.1)	1268 (23.9)	6381 (33.8)	0 (0.0)
Cardiovascular risk factor group, <i>n</i> (%)				
High risk	5295 (18.7)	-	-	-
Moderate risk	18862 (66.7)	-	-	-
Low risk	4115 (14.6)	-	-	-

### 3.3.3 Discussion des principaux résultats

La proportion d'arrêt du traitement par statine et la mortalité globale parmi les utilisateurs réguliers de statine étaient plus élevées en 2013, après la médiatisation du Pr Even, que dans les années précédentes et ce, quel que soit le groupe cardiovasculaire considéré. Par ailleurs, cette étude montre un gradient dans la proportion d'arrêt du traitement par statine selon le groupe de risque cardiovasculaire, avec une proportion moins élevée d'arrêt chez les patients à haut risque que chez les patients à faible risque et, cependant un gradient inverse concernant l'évolution concomitante de la mortalité. Si la corrélation démontrée était de fait causal, l'impact de l'intervention médiatique en terme de santé publique pourrait donc être important, même si le taux d'arrêt constaté du traitement par statine était finalement inférieur à celui anticipé dans l'étude EVANS qui concernait les intentions d'interruption (8,6 % d'intention d'arrêt en prévention secondaire et 24,3 % en prévention primaire).

L'augmentation de la fréquence d'arrêts de statines en 2013 par rapport à 2012 était la moins élevée dans le groupe à haut risque cardiovasculaire. C'est cependant dans ce groupe que l'augmentation concomitante de la mortalité apparaissait la plus élevée (+26 %). Dans une étude écologique plus que dans toute autre étude observationnelle, il est fondamental de distinguer corrélation et association causale. La responsabilité de l'augmentation des arrêts de traitements par statines dans l'augmentation constatée de la mortalité ne peut donc être certifiée par cette étude. Cet impact potentiel semble cependant plausible au regard des connaissances biologiques et cliniques existantes. D'une part le groupe à haut risque cardiovasculaire correspond à des patients, ayant présenté un SCA ou un AVC ischémique, chez qui le bénéfice démontré du traitement de prévention secondaire par statine est le plus important [10, 47-49, 160, 161], et l'effet de la non-observance ou de l'arrêt du traitement par statine sur leur efficacité en prévention secondaire cardiovasculaire est déjà documenté [112, 162]. D'autre part, des études danoise et anglaise ont également montré une augmentation des arrêts précoces de statines et de la survenue d'événements de morbi-mortalité liés à des communications médiatiques négatives à propos des statines dans leurs pays respectifs [158, 163].

Le nombre d'événements identifiés dans cette étude réalisée sur la base de données EGB n'étant pas suffisamment important pour une analyse précise, le recours à la base de données nationale SNIIRAM sera nécessaire pour mesurer précisément l'impact potentiel de cette intervention médiatique en termes d'événements cardiovasculaires ou de mortalité. Ce travail, qui apportait des informations supplémentaires concernant la labilité de l'exposition aux médicaments recommandés en prévention cardiovasculaire secondaire, confirmait la nécessité de prendre en compte l'utilisation des médicaments au cours du temps dans les études d'effectivité sur le sujet, en particulier dans celles prévues dans le cadre de ce travail de thèse.

### **3.4. Conclusion sur l'utilisation des traitements de prévention secondaire cardiovasculaire**

L'utilisation de la combinaison recommandée BASI en post-SCA et sa persistance au long terme paraissent encore non-optimales même si elles tendent à s'améliorer depuis plusieurs années [9, 145].

Dans la première étude d'utilisation réalisée pour cette thèse, nous avons montré que le traitement initialement mis en place en post-SCA était conforme aux recommandations en vigueur chez moins de la moitié des patients, et que la persistance au traitement initial à deux ans était retrouvée chez à peine plus de la moitié des patients traités. Cette estimation était comparable à celle retrouvée dans plusieurs pays européens ou d'Amérique du Nord [116, 117, 119, 146-148]. L'étude des facteurs associés à la non-persistance de la combinaison BASI montrait que les patients ayant un SCA autre qu'un IDM, indépendamment de l'âge et de la présence de co-morbidités, étaient plus à risque d'arrêter leur traitement. Par ailleurs, plusieurs autres études ont été publiées sur les causes de non-utilisation ou d'arrêt de ces traitements. Il a ainsi été montré que les patients qui ne recevaient pas la combinaison BASI complète après la survenue du SCA étaient plus souvent d'âge élevé et/ou à risque cardiovasculaire plus faible [25, 120, 164]. De même, les patients âgés et/ou avec un SCA de faible sévérité étaient généralement plus à risque d'interrompre ou d'arrêter leur traitement [114, 150, 165-167]. Les autres facteurs communément associés à une mauvaise persistance ou adhérence au traitement par la combinaison BASI étaient la présence de maladies concomitantes [166-168] ou le sexe féminin [114, 165, 167], qui pourrait être lié en partie à une moindre considération portée aux maladies cardio-vasculaires chez les femmes [169, 170]. En outre, plusieurs études fondées sur des entretiens directs avec les patients et/ou leurs médecins ont rapporté que la décision d'arrêt du traitement était le plus souvent liée à l'apparition d'effets indésirables [116, 118, 149-151]. Même s'il est irréaliste de penser que tous les patients seraient en mesure de bénéficier de l'intégralité de la combinaison BASI en post-SCA, ces données permettent d'identifier des sous-groupes de patients pour lesquels il serait intéressant de renforcer les stratégies d'éducation thérapeutique, ou chez lesquels l'évaluation du bénéfice-risque des traitements devraient être renforcés (patients âgés, patients avec comorbidités lourdes) afin de pouvoir, si son caractère favorable était confirmé, mieux étayer l'information concernant l'importance du traitement et de son maintien.

D'autre part, à l'opposé de l'éducation thérapeutique qui vise à améliorer l'observance des patients à leurs traitements afin d'en maximiser leur efficacité, nous avons pu évaluer l'impact en santé publique du discours extrémiste et fortement médiatisé du Pr Even à propos d'une hypothétique inefficacité des statines [154]. Même si l'efficacité de ces traitements hypocholestérolémifiants en prévention primaire cardiovasculaire peut prêter à discussion devant une littérature scientifique contradictoire [171-174], leur efficacité en prévention secondaire cardiovasculaire reste incontestable [80-87, 175-177]. A travers cette étude nous avons pu montrer que la proportion d'arrêt du traitement par statine et la mortalité globale parmi les utilisateurs réguliers de statine étaient plus élevées en 2013, après la médiatisation

du Pr Even, que dans les années précédentes, et ce, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire des patients. Ce phénomène, que l'association entre les deux phénomènes étudiés soit causale ou non, confirme la nécessité d'étudier les arrêts de traitements non médicalement justifiés, dont l'impact doit s'avérer significatif en population [158, 163]. De plus, en dehors d'une défiance vis-à-vis de leur traitement ce type de discours engendre aussi probablement une défiance vis-à-vis du système de soin accentuant ainsi cet impact négatif sur la santé de la population.

A vu de ces résultats, dans la dernière étape de cette thèse portant sur l'évaluation de la combinaison BASI en prévention secondaire du SCA, nous avons tout d'abord exploré plusieurs méthodologies pour évaluer l'effectivité de la combinaison BASI en tenant compte de l'observance des patients au cours du temps. Nous avons ensuite appliqué ces méthodes à l'évaluation de l'effectivité des combinaisons thérapeutiques utilisées en post-SCA sur la base de données nationale complète française, le SNIIRAM.

**4. EFFICACITE EN VIE REELLE DE LA COMBINAISON  
RECOMMANDEE EN PREVENTION SECONDAIRE  
CARDIOVASCULAIRE**

## 4.1. Problématique

Les recommandations européennes et américaines concernant la prise en charge du SCA en prévention secondaire reposent majoritairement sur des résultats d'essais cliniques randomisés. Même s'il est acquis que ces essais fournissent la meilleure preuve d'efficacité intrinsèque des médicaments, on ne peut ignorer les limites de l'évaluation expérimentale en terme de représentativité de la population cible et des conditions d'utilisation et de surveillance des thérapeutiques évaluées. De plus, dans ce contexte de prévention secondaire du SCA, les preuves concernant l'efficacité des bêtabloquants ou de l'aspirine sont extrapolées d'essais cliniques plutôt centrés sur l'IDM et de réalisation relativement ancienne, avant l'avènement des thérapies de reperfusion moderne, et quand des alternatives pharmacologiques faisaient encore défaut [57, 59, 64, 65].

Devant ce besoin de données populationnelles en « vie réelle » plusieurs études ont déjà analysé l'effectivité des médicaments constituant la combinaison BASI [108, 109, 112, 119, 148, 162, 178-182]. Cependant, pour des raisons de faisabilité, ces études ont défini le statut d'exposition des patients de façon fixe dans le temps, soit au moment de l'événement initial [109, 112, 119, 148, 162, 178-180, 183, 184] soit au cours de la période précédant la survenue de l'événement d'intérêt [108, 181, 182]. Or l'étude de l'utilisation de la combinaison BASI en prévention secondaire du SCA réalisée dans la deuxième partie de ce travail a montré que l'observance au traitement évoluait fortement après la survenue de l'événement initial et que des événements, difficilement prévisibles, pouvaient l'influencer. L'utilisation de telles définitions de l'exposition fixe dans le temps pourrait donc conduire à des erreurs de classification dans les analyses statistiques, et ce d'autant plus que le suivi des patients est long. Par ailleurs, ces études portaient quasi exclusivement sur l'IDM et non sur la globalité du SCA, dont la définition est pourtant plus en adéquation avec les recommandations actuelles de prévention secondaire.

En plus de ces limites de l'évaluation expérimentale et pharmaco-épidémiologique, il n'existait pas, au moment de la conception de ce travail, d'évaluation de l'effet combiné des quatre classes médicamenteuses constituant la combinaison BASI. En effet, ces classes ont été évaluées individuellement et successivement dans les essais cliniques au cours des diverses avancées thérapeutiques dans le domaine et les études pharmaco-épidémiologiques se sont intéressées uniquement au nombre de médicaments combinés mais pas aux différentes combinaisons possibles des quatre classes médicamenteuses.

Les bases de données médico-administratives françaises permettent à la fois d'assurer une très bonne représentativité de la population française traitée, y compris des populations à risque souvent exclues de l'évaluation expérimentale, ainsi qu'une estimation précise de l'exposition de ces patients aux traitements évalués ici. C'est pourquoi nous avons utilisé cette source de données dans cette troisième partie de thèse portant sur l'évaluation de l'effectivité de la combinaison BASI en prévention secondaire du SCA. Dans la première étude réalisée à partir de l'EGB nous avons exploré, en collaboration avec la division

Pharmaco-épidémiologie de l'Université d'Utrecht, plusieurs méthodologies pour la modélisation de l'exposition combinée des médicaments d'intérêt au cours du suivi des patients. Dans la seconde étude, nous avons appliqué la méthodologie évaluée lors de la première étude dans la base de données complète du SNIIRAM, afin de bénéficier de suffisamment de puissance statistique pour permettre une évaluation en condition réelle de soins de l'effectivité spécifique de chacune des combinaisons thérapeutiques et classes médicamenteuses au sein de la combinaison BASI recommandée en prévention secondaire du SCA.

## **4.2. Modélisation de l'exposition en combinaison des traitements recommandés en prévention secondaire cardiovasculaire**

### **4.2.1 Résumé de l'article**

*Bezin J, Groenwold RHH, Ali MS, Lassalle R, Robinson P, de Boer A, Moore N, Klungel OH, Pariente A. Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome. Soumis à Pharmacoepidemiol Drug Saf (1<sup>ère</sup> soumission).*

#### **Objectif**

L'objectif de cette étude était de comparer l'effectivité à long terme en prévention secondaire du SCA de la combinaison BASI recommandée à celles des combinaisons incomplètes à l'aide de plusieurs définitions de l'exposition.

#### **Méthodes**

Cette étude de cohorte a été réalisée à partir des données de l'EGB de l'Assurance Maladie française. Les patients hospitalisés pour un SCA incident entre 2006 et 2011 et âgés de 20 ans ou plus au moment du SCA ont été inclus dans l'étude. L'exposition aux quatre classes de médicaments d'intérêt a été calculée à partir des dates de délivrances et déterminée quotidiennement au cours du suivi. L'événement d'intérêt était la survenue d'un SCA, d'un AIT, d'un AVC ischémique, ou du décès quelle qu'en soit la cause. L'effectivité de la combinaison BASI a été estimée à l'aide de modèles à risques proportionnels de Cox à temps fixe et dépendant du temps ajustés sur les caractéristiques, les co-morbidités, et les médicaments concomitants des patients.

#### **Résultats**

Parmi les 2 874 patients inclus dans l'étude, 33,9 % étaient des femmes ; l'âge médian à l'inclusion était de 67 ans (Intervalle Interquartile, IIQ : 56-77). La durée médiane de suivi des patients était de 3,6 ans (IIQ : 2,2-5,3). Comparée à l'utilisation de la combinaison BASI recommandée, celle de la combinaison de trois classes augmentait le risque de survenue de l'événement combiné d'intérêt de 1,25 (IC 95 % : 1,07-1,47) dans le modèle de Cox à temps fixe et de 1,40 (IC 95 % : 1,15-1,70) à 1,42 (IC 95 % : 1,13-1,79) dans les modèles de Cox dépendant du temps. L'utilisation des bêtabloquants n'était pas significativement associée à une diminution du risque de survenue de l'événement combiné à long terme (RR de 0,90 à 0,95 dans les modèles de Cox dépendant du temps) contrairement à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires (RR de 0,76 à 0,85), des statines (RR de 0,63 à 0,88) et des IEC ou des ARAII (RR de 0,67 à 0,71).

#### **Conclusions**

Après la survenue d'un SCA, l'utilisation d'une combinaison incomplète était associée à un risque de morbidité cardiovasculaire et de décès toutes causes confondues plus élevé par rapport à l'utilisation de la combinaison BASI recommandée. L'utilisation de définitions fixes de l'exposition conduisait à des estimations d'associations plus faibles que les définitions dépendantes du temps, en cohérence avec l'hypothèse de non-prise en compte des défauts d'observance dans ce mode de mesure de l'exposition.

**4.2.2 Article soumis : Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome.**

*Bezin J, Groenwold RHH, Ali MS, Lassalle R, Robinson P, de Boer A, Moore N, Klungel OH, Pariente A. Pharmacoepidemiol Drug Saf (1<sup>ère</sup> soumission).*

## **Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome.**

**Running head:** Effectiveness of cardiovascular secondary prevention

Julien Bezin<sup>a,b,c,d</sup>, Rolf H. H. Groenwold<sup>e,f</sup>, M. Sanni Ali<sup>e,f</sup>, Régis Lassalle<sup>d,g</sup>, Philip Robinson<sup>d,g</sup>, Anthonius de Boer<sup>e,f</sup>, Nicholas Moore<sup>a,b,c,d</sup>, Olaf H. Klungel<sup>e,f</sup>, Antoine Pariente<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Univ. Bordeaux, U1219, Bordeaux, France <sup>b</sup>Department of Clinical Pharmacology, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France <sup>c</sup>INSERM, U1219, Bordeaux Population Health Research Center, Pharmacoepidemiology research team, Bordeaux, France <sup>d</sup>Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Bordeaux, France <sup>e</sup>Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands <sup>f</sup>Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands <sup>g</sup>ADERA, Pessac, France

### **Corresponding author**

Julien Bezin, Service de Pharmacologie Médicale, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux, Bâtiment 1A, Zone Nord, Site Carreire, BP36, 146 rue Léo Saignat, F-33076 Bordeaux cedex, France. Phone: +33(0)557571560. Fax: +33(0)557574671. E-mail: julien.bezin@u-bordeaux.fr

### **Keywords**

Acute Coronary Syndrome; Secondary Prevention; Comparative Effectiveness Research; Proportional Hazards Models

### **Key points**

- Time-dependent definitions of exposure seem to be the most precise way for comparative effectiveness in the context of cardiovascular secondary prevention evaluation.
- Use of incomplete drugs combinations compared to the recommended four drugs combination in secondary prevention of ACS was associated with a higher risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality.

### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

### **Acknowledgments**

This project has received support from the French government managed by the National Research Agency under the Investments for the Future scheme (grants number ANR-10-IDEX-03-02) and a research grant from an association for the development of research with universities in Aquitaine (ADERA).

**Word count**

2,984 words

**Prior postings and presentations**

This study was presented as oral presentation in 2016 at the International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE) in Dublin, Ireland (Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016; 25 (S3):258) and at the Annual Meeting of French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) in Nancy, France (Fundam Clin Pharmacol. 2016; 30 (S1):13).

## ABSTRACT

**Purpose:** The secondary prevention treatment for acute coronary syndrome (ACS) is based on the combined use of drugs from four therapeutic classes (beta-blockers, antiplatelet agents, statins, and angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers). The objective of this study was to compare the long-term effectiveness of the recommended therapeutic combination to those of incomplete combinations in secondary prevention of ACS.

**Methods:** This cohort study used data from a representative sample of the French national healthcare insurance system database. Patients hospitalised for an incident ACS between 2006 and 2011 and aged  $\geq 20$  years at the time of ACS were included in the study. Exposure status was determined daily during follow-up. Effectiveness in preventing the composite outcome ACS, transient ischemic attack, ischemic stroke, or all-cause-death was estimated using time-fixed and time-dependent Cox proportional hazards models, which were adjusted for patient characteristics, co-morbidities, and co-medications.

**Results:** Of the 2,874 patients included in the study, 33.9% were women; median age was 67 years (interquartile range, IQR: 56-77). The median duration of follow-up was 3.6 years (IQR: 2.2-5.3). Compared to the use of recommended combination, use of combination with three classes increased the risk of the composite outcome from 1.25 (95% confidence interval (95%CI), [1.07-1.47]) in the time-fixed model, and from 1.40 (95%CI, [1.15-1.70]) or 1.42 (95%CI, [1.13-1.79]) in the time-dependent models.

**Conclusions:** After ACS, the use of incomplete drugs combinations compared to the recommended four drugs combination was associated with a higher risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality.

## INTRODUCTION

Secondary prevention of acute coronary syndrome (ACS) is based on the combined use of drugs from four therapeutic classes: beta-blockers, antiplatelet agents, statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs).<sup>1-4</sup> Adherence and persistence to these drugs are known to be often suboptimal at long-term after the initial event, which could compromise the efficacy found in clinical trials.<sup>5-9</sup> For feasibility reasons, observational studies aiming to evaluate effectiveness of prevention define patient exposure status in a time-fixed way, either at the time of the initial event<sup>10-15</sup> or in the period preceding the outcome of interest.<sup>16-18</sup> These definitions of exposure could lead to misclassifications and it is better to take into account changes over time of drug exposures and co-morbidity status. Claims databases, which allow precisely identifying and dating drug dispensing and hospitalisation episodes, constitute a good data source for this type of drug evaluation in a real-life setting.

The objective of this study was to compare the long-term effectiveness of the drug combination recommended in post-ACS to that of incomplete drug combinations using different definitions of exposure.

## METHODS

### *Setting*

This observational cohort study used data from the *Echantillon Généraliste de Bénéficiaires* (EGB) database. This is a 1/97<sup>th</sup> representative sample of the population covered by the French national healthcare insurance system linked to the national hospital-discharge summary database (PMSI) and the national death registry, including beneficiaries without claims or hospitalisations. The EGB database contains individual anonymous information on (i) sex, year of birth, date of death (if applicable), (ii) outpatient dispensed healthcare expenditures such as drugs with date and code (but not drugs used in hospital), (iii) hospital discharge summaries from PMSI, with International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> revision (ICD-10) codes for main, related and associated diagnosis, the date and duration of hospitalisation, medical procedures, and (iv) registration, with date and ICD-10 code, for a list of 30 long-term diseases (LTD) including coronary disease, and allowing the patient to receive full reimbursement (100%) for expenditure related to the LTD.

### *Study population*

Patients were eligible for the study if they had been hospitalised for an incident ACS between 1<sup>st</sup> January 2006 and 31<sup>st</sup> December 2011, aged 20 years and over at the time of ACS, affiliated to the general French health insurance system, and present in the database at least one year before the date of ACS. Incident ACS was defined as first hospitalisation for ACS (ICD-10 codes I20.0, I21 or I24 in main diagnosis) in the period, without identified history of ACS (no previous LTD registration for ACS and no previous hospitalisation with main, associated or related diagnosis of ACS).<sup>22</sup> Patients without any dispensing of at least one of the four recommended drug classes in the first 90 days (*i.e.* 3 months) following ACS

occurrence were not included in the cohort as it probably correspond to misdiagnosis or to patients for which drugs deliveries are not available in the database. Similarly patients who died during this period were not included as early events relate more to the first event than to the effectiveness of the secondary prevention.

### *Outcome*

All patients included in the cohort were followed from the 90<sup>th</sup> day after the incident ACS occurrence (index date) until the incidence of a major adverse cardiac event (MACE), death, date removed from the database, or the 31<sup>st</sup> December 2013, whichever came first. MACE was defined as hospitalisation for ACS (main diagnosis: I200, I21, or I24 ICD-10 codes), transient ischemic attack (main diagnosis: G45 code, G454 excluded) or ischemic stroke (main diagnosis: I63 code, or main diagnosis: G46 with I63 in associated diagnosis). The outcome was incidence of MACE or all-cause-death, whichever came first.

### *Drug exposure*

Drugs of interest were the following four therapeutic classes: beta-blockers (ATC code: C07), antiplatelet agents (B01AC), statins (C10AA, C10BA and C10BX), and ACEIs or ARBs (C09A, C09B, C09C and C09D). For each class, the number of days of supply for each dispensation was defined as the number of tablets dispensed (assuming a treatment schedule of one tablet per day), to which a grace period equal to 10% of the number of tablets dispensed was added. Overlapping days supplied with successive deliveries for a same drug (same ATC code) were added to the number of days of supply. Due to a potential lack of data during hospitalisation considering drug exposure, all periods of hospital stay were considered as exposed if the patient was in possession of drugs at the date of hospital admission.<sup>23</sup> Exposure to drug combinations was defined according to the number of therapeutic classes used: combination associating the four therapeutic classes (reference), combination with only three of the four classes, combination with only two of the four classes, combination with only one of the four classes, and none of the four classes.

### *Potential confounders*

Several covariates were defined to adjust for confounding in multivariable analyses. 1) General characteristics: age at initial ACS, sex, number of different drugs used in the 6-month period before initial ACS, number of medical consultations in the 6-month period before initial ACS, patient status of full healthcare coverage for low-income status during follow-up. 2) Characteristics of the initial ACS: diagnosis (according to ICD-10: acute myocardial infarction, unstable angina, or other ischaemic heart diseases), duration of hospitalisation stay, medical procedure (percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG)) performed during hospitalisation, use of therapeutic classes of interest in the 6-month period before initial ACS, and number of hospitalisation for MACE in the 3-month period after initial ACS. 3) Co-morbidities: asthma (hospitalisation), bundle-branch block (hospitalisation), cancer (hospitalisation or LTD registration), cardiac arrhythmia

(hospitalisation or LTD registration for cardiac arrhythmia or use of anti-arrhythmic drugs), cardiac failure (hospitalisation or LTD registration), cerebral haemorrhage (hospitalisation), chronic obstructive pulmonary disease (hospitalisation), diabetes (hospitalisation or LTD registration for diabetes or use of anti-diabetic drugs), gastrointestinal haemorrhage (hospitalisation), hepatic failure (hospitalisation), hypertension (hospitalisation), peripheral artery disease (hospitalisation), use of anticoagulant drugs, calcium channel blockers, diuretics, nitrates, other antihypertensive drugs (central antihypertensive drugs, alpha-adrenoreceptor antagonists, dihydralazine, minoxidil), other lipid-lowering agents (fibrates, bile acid sequestrants, ezetimib, tiadenol, omega-3).

### *Analytic methods*

Statistical analyses were performed using SAS<sup>®</sup> software (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA). Standard descriptive statistics as appropriate to the nature of the data were used to describe patient characteristics at baseline (*i.e.* at index date), patient exposure in the 3-month period following initial ACS, and patient exposure during follow-up.

Effectiveness of combinations of therapeutic classes of interest and the effectiveness of the four therapeutic classes of interest individually were assessed regarding the occurrence of MACE or all-cause-death during follow-up. These effectiveness analyses were performed using Cox proportional hazards models under four scenarios. In the first, exposures were defined according to drug dispensing in the 3-month period following initial ACS and then considered fixed (intention-to-treat; Figure 1). Multivariable analyses for scenario 1 were adjusted for time-fixed confounders at baseline. For the second, third, and fourth scenarios, drug-by-day matrices were created for each patient during follow-up (per-protocol; Figure 1), *i.e.* for each day of follow-up, patients were classified in each exposure group according to their exposures on the day considered.<sup>24</sup> In the second scenario, exposure to each therapeutic class and combinations were defined as current use; patients were classified as exposed if they were in possession of the drug on the day considered (Figure 2). In the third and fourth scenarios, based on results of clinical trials,<sup>25,26</sup> beta-blockers and statins were considered as having delayed clinical effects, opposed to antiplatelet agents and ACEIs/ARBs considered as having rapid clinical effects. Exposure to beta-blockers and statins were defined as cumulative use, days in possession of drugs were added and days without drugs were subtracted from index date until end of follow-up (Figure 2). This cumulative exposure was considered as a dichotomous variable using a threshold of 6-month cumulated use to be exposed in order to constitute combinations of interest (scenario 3) and also as a continuous variable (scenario 4). Similarly to scenario 2, exposures to antiplatelet agents and to ACEIs/ARBs were defined according to current use. Multivariable analyses for scenario 2, 3 and 4 were adjusted for time-fixed confounders measured at baseline and time-dependent confounders measured during follow-up.

Log-linearity, proportional hazard assumption, and co-linearity were checked for all covariates in the models built for each scenario. Interactions between the individual therapeutic classes studied were also assessed in models estimating effectiveness of the four therapeutic classes of interest individually.

## *Regulatory aspects*

In accordance with regulations in place at the time of the study, the National Institute of Health and Medical Research (*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, INSERM) was informed of the study to be performed using the EGB database. There was no other requirement for ethical approval of this study.

## **RESULTS**

Overall 2,874 patients who had experienced an incident ACS between 1<sup>st</sup> January 2006 and 31<sup>st</sup> December 2011 were included in the study (Figure 3). At the time of ACS, median patient age was 67 years (interquartile range, IQR: 56-77), 33.9% were women and 52.8% had experienced an acute myocardial infarction (Table 1). The median duration of follow-up was 3.6 years (IQR: 2.2-5.3) and total of follow-up was 10,676 person-years. There were 417 MACE and 527 all-cause-deaths during follow-up, resulting in 844 MACE or all-cause-death events (mean annual incidence of 7.9%).

In scenario 1 (intention-to-treat), 58.4% of patients were exposed to the recommended combination of four classes, 28.1% had combination with three classes, 9.7% had combinations with two classes and 3.7% had only one class. In multivariate time-fixed analysis, exposure to incomplete combination in the three months following ACS, regardless of the number of therapeutic classes used, was statistically associated with a higher risk of MACE or all-cause-death compared to the exposure to the complete combination with four classes. This higher risk increased according to the number of therapeutic classes not used: 1.25 (95%CI, [1.07; 1.47]) for the combination of three classes, 1.54 (95%CI, [1.22; 1.94]) for the combination of two classes, and 1.76 (95%CI, [1.25; 2.48]) for one class (Table 2). Concerning each therapeutic class independently, 83.3% of patients had beta-blockers during the three months following ACS, 94.3% had antiplatelet agents, 87.4% had statins and 78.3% had ACEIs/ARBs. In multivariate time-fixed analysis, an interaction was found between use in the three months following ACS of beta-blockers and antiplatelet agents; occurrence of events was 1.38 times higher (95%CI, [0.82; 2.34]) for patients with beta-blockers and antiplatelet agents than for patients without these two drugs. Use of statins compared to non-use (HR, 0.61; 95%CI, [0.49; 0.74]) and use of ACEIs/ARBs compared to non-use (HR, 0.90; 95%CI, [0.74; 1.10]) were both associated to a lower risk of MACE or all-cause-death (Table 3).

In scenario 2 (per-protocol), which considered exposure as current use during follow-up, exposed-time to the combination of four classes was 38.7% of follow-up; 31.2% for the combination of three classes, 14.1% for the combination of two classes, 8.1% for the combination of one class, and 8.0% for none of the four classes. Multivariate time-dependant analysis showed higher associations between use of incomplete combinations and occurrence of MACE or all-cause-death, even more so than scenario 1 (Table 2). Concerning each therapeutic class independently, exposed-time to beta-blockers was 66.1% of follow-up, those to antiplatelet agents was 78.4%, those to statins was 74.2%, and those to ACEIs/ARBs was 65.8%. Multivariate time-dependant analysis showed a lower risk of MACE or all-cause-death with current use of statins (HR, 0.63; 95%CI, [0.52; 0.75]) and with current use of

ACEIs/ARBs (HR, 0.71; 95%CI, [0.60; 0.85]). Current use of beta-blockers and current use of antiplatelet agents were not significantly associated to a lower risk of events (Table 3).

In scenario 3 (per-protocol), which considered exposure to beta-blockers and statins as 6-month cumulated use during follow-up, exposed-times to the combination of four classes (33.1%) and to the three classes (28.0%) were lower compared to scenario 2 (38.7% and 31.2%, respectively). In multivariate time-dependant analysis, point estimates of the association between use of combinations of three, or two classes and occurrence of MACE or all-cause-death were slightly higher in scenario 3 compared to scenario 2 (Table 2). Concerning each therapeutic class independently, exposed-time to beta-blockers was reduced from 66.1% in scenario 2 to 58.7% and exposed-time to statins from 74.2% in scenario 2 to 68.9%. Multivariate time-dependent analyses showed a lower risk of MACE or all-cause-death with current use of antiplatelet agents (HR, 0.76; 95%CI, [0.63; 0.91]), with 6-month cumulated use of statins (HR, 0.71; 95%CI, [0.57; 0.87]), and with current use of ACEIs/ARBs compared to non-use (HR, 0.67; 95%CI, [0.57; 0.80]; Table 3).

In scenario 4 (per-protocol), the results of multivariate time-dependent analyses with definition of exposures to beta-blockers and statins as a continuous cumulative use variable were similar to scenario 3 (Table 3).

## DISCUSSION

After occurrence of ACS, the use of incomplete drug combinations compared to the recommended four drugs combination was associated with a higher risk of the composite outcome of MACE or all-cause-death over a long-term follow-up. However, when considering individually each recommended drug class, we did not find evidence of a long-term benefit of beta-blocker use.

Whatever the number of drugs used, incomplete drug combinations in secondary prevention of ACS were significantly associated with a higher risk of MACE or all-cause-death in the long term compared to the recommended four drugs combination. This result was found consistent over all analyses performed. Indeed in this study, as recommended in pharmacoepidemiology practice guidelines,<sup>27-29</sup> we considered different scenarii to build statistical models that allow estimating the effect of the recommended combination in real-life. In all these scenarii, which considered either exposure from a pragmatic approach (time-fixed models, intention-to-treat like) either by taking into account the exact current exposure and the time-period needed for it to be efficient (time-dependent models, per-protocol like), results were similar: the lower the number of recommended drugs that is used, the higher the risk of MACE or death.

Similar trends were found in other studies in which the impact of incomplete drug combinations on the recurrence of CV events or all-cause mortality in secondary prevention of ACS were evaluated. In these studies, methods generally adopted a time-fixed approach (intention-to-treat like), as in the scenario 1.<sup>10-18</sup> Our study confirms the results of clinical trials evaluating the individual effectiveness of antiplatelet agents, statins, and ACEIs/ARBs.<sup>1-4</sup> However for beta-blockers, independently of the other therapeutic classes, no effect was found in the risk of MACE or death over this study with a long-term follow-up. This discrepancy could relate to the differences (including global management) between the

populations currently treated post-ACS and the populations explored more than three decades ago in trials of beta-blockers efficacy. Our results concerning beta-blockers are consistent with those of recent studies.<sup>13,30</sup>

In the context of chronic exposure and long follow-up, this study underlines that using a time-fixed definition for exposure assessment is likely to impact significantly the estimates if adherence or persistence were found suboptimal. If this impact did not lead to reverse associations for the effect of combination, it led to underestimate the associations found. Compared to time-fixed definition of exposure, results of models evaluating the impact of non-use of the recommended combination was much higher when exposure was defined as time-dependent and differences in estimates between each category of combinations were more pronounced. In addition, our results showed a higher risk of MACE or death as soon as a therapeutic class was missing, which is not apparent in other observational studies. Such results could have been expected as adherence and persistence in post-ACS are known to be suboptimal in secondary cardiovascular prevention.<sup>5-9</sup>

The main strength of this study is that we have explored different designs and definitions for classification of exposures.<sup>27-29</sup> Besides the classic time-dependent definition of exposure as current use at the time of event (scenario 2), scenario 3 took into account the theoretical time required for the establishment of the effectiveness of beta-blockers and statins, and scenario 4 allowed estimating the impact of cumulative use for beta-blockers and statins. The database used presents important strengths: it is representative of more than three-quarters of the French population corresponding to the main health insurance regimen in France,<sup>20, 21, 31</sup> and it includes all reimbursed outpatient drugs, as is the case for all cardiovascular drugs of interest in this work. However, the database used for this study does not allow identifying drugs dispensed during hospitalisation. To deal with this lack of information, patients were considered exposed for all time-periods of hospital stay in our study for the drugs they were in possession at the date of hospital admission.<sup>23</sup> Another strength of this study is that it used an ACS definition which has been previously validated (predictive positive value of 84.2%; 95%CI, [72.1; 92.5]).<sup>22</sup> Finally, the main limitation of this type of database is the lack of certain risk factors and potential confounders such as smoking and overweight. The potential effect of this unmeasured confounding should have been minimized in our study by the time-dependent multivariate adjustment for comorbidities and co-medications. Amongst these unmeasured confounders, the lack of observance of lifestyle recommendations could be of importance. However, under the hypothesis that patients not respecting these recommendations should also constitute those less likely to be adherent to their treatments, time-dependent models taking into account adherence for treatment evaluation could have indirectly and partially adjusted for such unmeasured confounders.

In conclusion, the use of incomplete drug combinations compared to the recommended four drugs combination was associated with a higher risk of MACE or all-cause-death in the long-term after occurrence of ACS. Time-dependent definitions of exposure seem to be the most precise way for comparative effectiveness in this context. This study moreover advocates for the conduct of studies specifically designed to evaluate the place of beta-blockers in post-ACS treatment in real-life setting.

**Table 1.** Patient characteristics at baseline

	Cohort n = 2,874
Age at ACS - year, median [IQR]	67 [56-77]
Sex - female, n (%)	973 (33.9)
Diagnosis of initial ACS, n (%)	
Acute myocardial infarction	1,517 (52.8)
Unstable angina	1,193 (41.5)
Other acute ischaemic heart diseases	164 (5.7)
Procedure (PCI/CABG) during initial ACS hospitalisation, n (%)	1,525 (53.1)
Duration of initial ACS hospitalisation - day, median [IQR]	5 [3-8]
Co-morbidities and co-medications in the year before initial ACS, n (%)	
Asthma	5 (0.2)
Bundle-branch block	10 (0.3)
Cancer	333 (11.6)
Cardiac arrhythmia	356 (12.4)
Cardiac failure	202 (7.0)
Cerebral haemorrhage	1 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	7 (0.2)
Diabetes	739 (25.7)
Gastrointestinal haemorrhage	11 (0.4)
Hepatic failure	4 (0.1)
Hypertension	12 (0.4)
Peripheral artery disease	43 (1.5)
Use of anticoagulant	520 (18.1)
Use of calcium channel blockers	944 (32.8)
Use of diuretics	941 (32.7)
Use of nitrate	1,434 (49.9)
Use of other antihypertensive drugs	225 (7.8)
Use of other lipid-lowering agents	516 (18.0)
Full healthcare coverage for low-income status, n (%)	165 (5.7)
Number of different drugs in the 6 months before initial ACS, median [IQR]	9 [5-15]
Number of consultations in the 6 months before initial ACS, median [IQR]	4 [2-7]
Use of therapeutic classes of interest in the 6 months before initial ACS, n (%)	
Beta-blockers	787 (27.4)
Antiplatelet agents	889 (30.9)
Statins	897 (31.2)
ACEI or ARB	1,209 (42.1)
Hospitalisation for MACE in the 3 months after initial ACS, n (%)	330 (11.5)

*ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ACS: acute coronary syndrome; ARB: angiotensin receptor blockers; CABG: coronary artery bypass grafting; IQR: interquartile range; MACE: major adverse cardiac events; PCI: percutaneous coronary intervention.*

**Table 2.** Association between use of secondary prevention drug combinations and occurrence of MACE or all-cause death (Cox models).

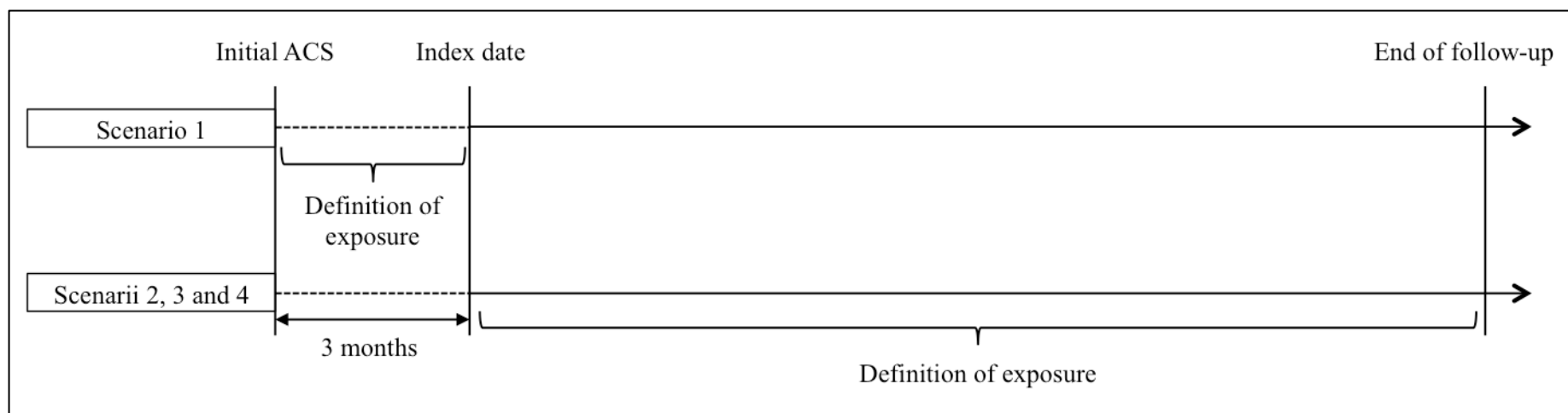
		Adjusted HR <sup>a</sup> [95% CI]	
Scenario 1: time-fixed model, exposure defined in the 3-month period following incident ACS			
Patients at risk	2,874 patients		
Combination with 4 classes	1,679 patients	1	
Combination with 3 classes	809 patients	1.25	[1.07; 1.47]
Combination with 2 classes	280 patients	1.54	[1.22; 1.94]
Only 1 class	106 patients	1.76	[1.25; 2.48]
0 class	-	-	-
Scenario 2: time-dependent model, exposure daily defined during follow-up as current use			
Patients at risk	10,676 patient-years		
Combination with 4 classes	4,128 patient-years	1	
Combination with 3 classes	3,331 patient-years	1.40	[1.15; 1.70]
Combination with 2 classes	1,505 patient-years	1.73	[1.37; 2.20]
Only 1 class	862 patient-years	2.53	[1.95; 3.27]
0 class	850 patient-years	2.80	[2.16; 3.62]
Scenario 3: time-dependent model, exposure daily defined during follow-up as current use for antiplatelet agents and ACEI / ARB and as 6-month cumulated use for beta-blockers and statins			
Patients at risk	10,676 patient-years		
Combination with 4 classes	3,536 patient-years	1	
Combination with 3 classes	2,990 patient-years	1.42	[1.13; 1.79]
Combination with 2 classes	2,376 patient-years	2.10	[1.65; 2.66]
Only 1 class	1,144 patient-years	2.40	[1.80; 3.20]
0 class	630 patient-years	3.39	[2.49; 4.61]

*ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ACS: acute coronary syndrome; ARB: angiotensin receptor blockers; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MACE: major adverse cardiac events. <sup>a</sup>Adjusted on potential confounders defined at baseline or in the year before initial ACS for scenario 1 and during follow-up for scenarios 2 and 3.*

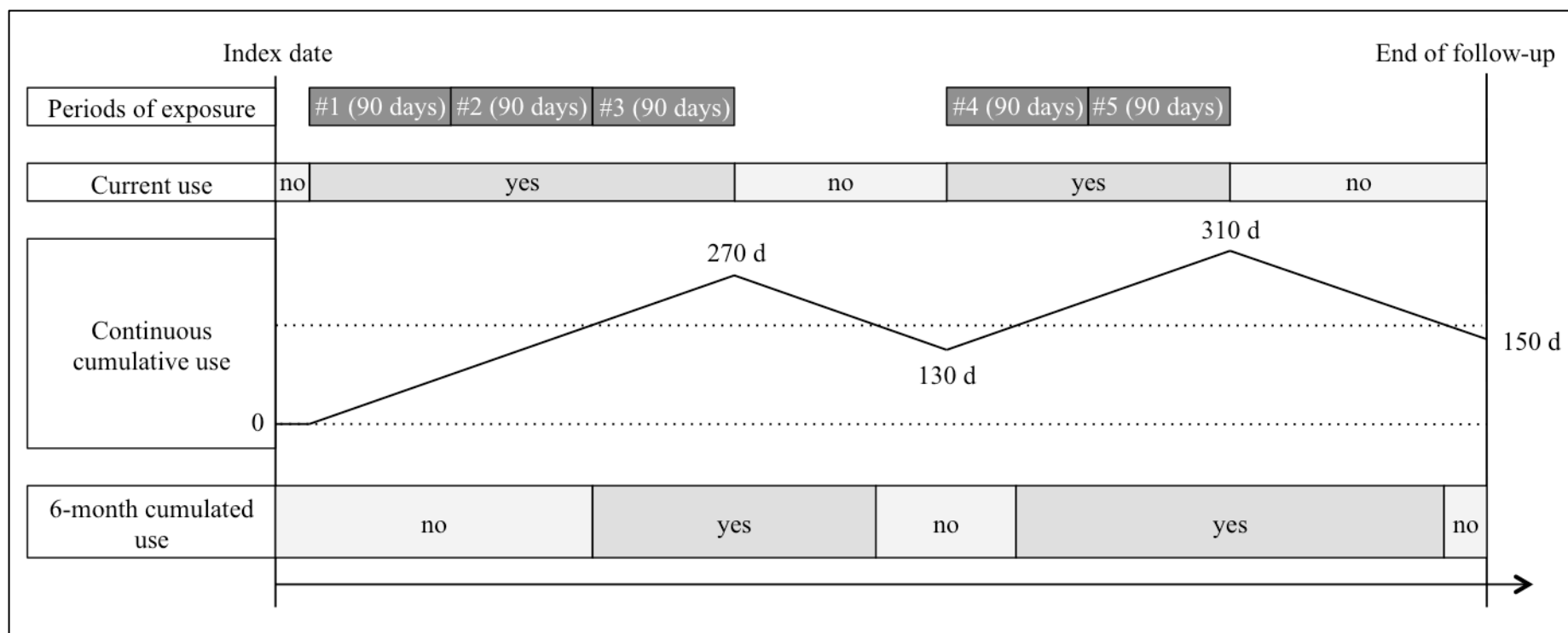
**Table 3.** Association between use of individual secondary prevention drug classes and occurrence of MACE or all-cause death (Cox models).

		Adjusted HR <sup>a</sup> [95% CI]	
Scenario 1 <sup>b</sup> : time-fixed model, exposure defined in the 3-month period following incident ACS			
Patients at risk	2,874 patients		
Beta-blockers and antiplatelet agents			
Non-use of beta-blockers and antiplatelet agents	60 patients	1	
Use of beta-blockers and non-use of antiplatelet agents	103 patients	1.39	[0.76; 2.54]
Non-use of beta-blockers and use of antiplatelet agents	420 patients	1.87	[1.10; 3.18]
Use of beta-blockers and antiplatelet agents	2,291 patients	1.38	[0.82; 2.34]
Statins – Use vs. Non-use	2,512 patients	0.61	[0.49; 0.74]
ACEI / ARB – Use vs. Non-use	2,249 patients	0.90	[0.74; 1.10]
Scenario 2: time-dependant model, exposure daily defined during follow-up			
Patients at risk	10,676 patient-years		
Beta-blockers – Current use vs. No current use	7,053 patient-years	0.93	[0.78; 1.10]
Antiplatelet agents – Current use vs. No current use	8,374 patient-years	0.85	[0.70; 1.03]
Statins – Current use vs. No current use	7,922 patient-years	0.63	[0.52; 0.75]
ACEI / ARB – Current use vs. No current use	7,027 patient-years	0.71	[0.60; 0.85]
Scenario 3: time-dependant model, exposure daily defined during follow-up			
Patients at risk	10,676 patient-years		
Beta-blockers – 6-month cumulated use vs. No 6-month cumulated use	6,270 patient-years	0.90	[0.74; 1.09]
Antiplatelet agents – Current use vs. No current use	8,374 patient-years	0.76	[0.63; 0.91]
Statins – 6-month cumulated use vs. No 6-month cumulated use	7,358 patient-years	0.71	[0.57; 0.87]
ACEI / ARB – Current use vs. No current use	7,027 patient-years	0.67	[0.57; 0.80]
Scenario 4: time-dependant model, exposure daily defined during follow-up			
Patients at risk	10,676 patient-years		
Beta-blockers – Continuous cumulative use (per year of use)	-	0.95	[0.88; 1.03]
Antiplatelet agents – Current use vs. No current use	8,374 patient-years	0.76	[0.63; 0.92]
Statins – Continuous cumulative use (per year of use)	-	0.88	[0.81; 0.96]
ACEI / ARB – Current use vs. No current use	7,027 patient-years	0.67	[0.57; 0.80]

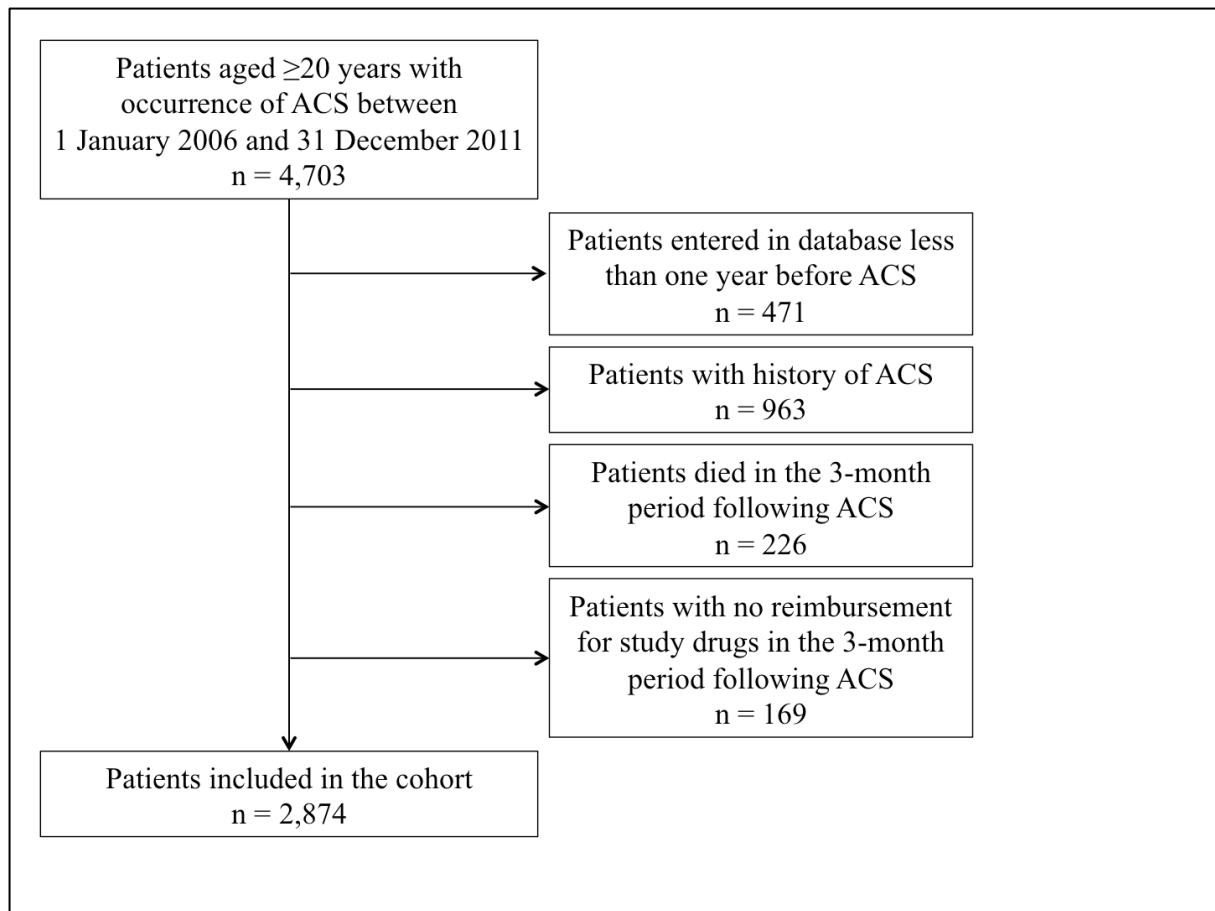
ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ACS: acute coronary syndrome; ARB: angiotensin receptor blockers; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MACE: major adverse cardiac events. <sup>a</sup>Adjusted on potential confounders defined at baseline or in the year before initial ACS for scenario 1 and during follow-up for scenarii 2 and 3. <sup>b</sup>Significant interaction between beta-blockers and antiplatelet agents.



**Figure 1.** Definition of periods of exposure



**Figure 2.** Definition of drugs exposures for scenario 2, 3 and 4



**Figure 3.** Flow chart of the study patient identification process

## REFERENCES

1. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619. 10.1093/eurheartj/ehs215
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315. 10.1093/eurheartj/ehv320
3. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2015. 10.1161/CIR.0000000000000336
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2354-94. 10.1161/CIR.0000000000000133
5. Bezin J, Pariente A, Lassalle R, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70:429-36. 10.1007/s00228-013-1614-5
6. Bourdes V, Ferrieres J, Amar J, et al. Prediction of persistence of combined evidence-based cardiovascular medications in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge using neural networks. *Med Biol Eng Comput*. 2011;49:947-55. 10.1007/s11517-011-0785-4
7. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:1153-8. 10.1093/eurheartj/ehi705
8. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European journal of preventive cardiology*. 2015. 10.1177/2047487315569401
9. Ringback Weitoft G, Ericsson O, Lofroth E, et al. Equal access to treatment? Population-based follow-up of drugs dispensed to patients after acute myocardial infarction in Sweden. *European journal of clinical pharmacology*. 2008;64:417-24. 10.1007/s00228-007-0425-y
10. Allen LA, O'Donnell CJ, Giugliano RP, et al. Care concordant with guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004;93:1218-22. 10.1016/j.amjcard.2004.01.063

11. Briffa T, Hickling S, Knuiman M, et al. Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort, 1984-2005. *BMJ*. 2009;338:b36. 10.1136/bmj.b36
12. Gunnell AS, Einarsdottir K, Sanfilippo F, et al. Improved long-term survival in patients on combination therapies following an incident acute myocardial infarction: a longitudinal population-based study. *Heart*. 2013;99:1353-8. 10.1136/heartjnl-2013-304348
13. Hamood H, Hamood R, Green MS, et al. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:1093-104. 10.1002/pds.3840
14. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. *The American journal of medicine*. 2013;126:693-700 e1. 10.1016/j.amjmed.2013.01.033
15. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:363-75. 10.1016/j.acvd.2010.05.003
16. Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N, et al. Effect of evidence-based drug therapy on long-term outcomes in patients discharged after myocardial infarction: a nested case-control study in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:649-57. 10.1002/pds.3430
17. Kuepper-Nybelen J, Hellmich M, Abbas S, et al. Association of long-term adherence to evidence-based combination drug therapy after acute myocardial infarction with all-cause mortality. A prospective cohort study based on claims data. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68:1451-60. 10.1007/s00228-012-1274-x
18. van der Elst ME, Bouvy ML, de Blaey CJ, et al. Effect of drug combinations on admission for recurrent myocardial infarction. *Heart*. 2007;93:1226-30. 10.1136/hrt.2006.098053
19. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, et al. French health insurance databases: What interest for medical research? *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2015;36:411-7. 10.1016/j.revmed.2014.11.009
20. De Roquefeuil LS, A.; Neumann, A.; Merlière, Y. [The Echantillon généraliste de bénéficiaires: representativeness, scope and limits]. *Pratiques et Organisation des Soins* volume. 2009;40:213-23.
21. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, et al. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58:286-90. 10.1016/j.respe.2010.04.005
22. Bezin J, Girodet PO, Rambelomanana S, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29:586-91. 10.1111/fcp.12143
23. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *American journal of epidemiology*. 2008;168:329-35. 10.1093/aje/kwn135
24. Levy AR, Tamblyn RM, Abrahamowicz M, et al. Use of time-dependent measures to estimate benefits of beta-blockers after myocardial infarction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:623-31. 10.1002/pds.944

25. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:1814-21. 10.1001/archinte.166.17.1814
26. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004;25:1341-62. 10.1016/j.ehj.2004.06.002
27. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 4). EMA/95098/2010. Available at [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances).
28. Stricker BH, Stijnen T. Analysis of individual drug use as a time-varying determinant of exposure in prospective population-based cohort studies. *European journal of epidemiology.* 2010;25:245-51. 10.1007/s10654-010-9451-7
29. Ipe. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:200-8. 10.1002/pds.1471
30. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *Jama.* 2012;308:1340-9. 10.1001/jama.2012.12559
31. Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:256-65. 10.1002/pds.1912

### 4.2.3 Discussion des principaux résultats

Après la survenue d'un SCA, l'utilisation de combinaisons incomplètes, par rapport à la combinaison BASI recommandée, était associée à un risque plus important de survenue de SCA, d'AIT, d'AVC ischémique ou du décès toutes causes confondues à long terme. Cependant, en considérant individuellement chacune des quatre classes recommandées, il n'a pas été retrouvé de preuve d'un bénéfice à long terme avec l'utilisation des bêtabloquants.

Quel que soit le nombre de classes de médicaments non-utilisées par rapport aux quatre classes de médicaments recommandées, l'exposition à une combinaison incomplète était associée à un risque de morbi-mortalité plus important par rapport à la combinaison complète. Indépendamment des modèles statistiques réalisés, plus le nombre de médicaments non-utilisés était important plus le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et de décès augmentait. Plusieurs définitions de l'exposition ont été considérées dans cette étude : i) une définition fixe dans le temps correspondant à celle après la sortie de l'hospitalisation pour SCA similaire à l'analyse en « intention de traiter » des essais cliniques et considérée comme pragmatique, qui permet d'évaluer l'impact des combinaisons et des médicaments dans leurs conditions actuelles d'utilisation, et ii) des définitions dépendantes du temps correspondant à l'exposition exacte des patients au jour le jour tenant compte ou non du temps nécessaire pour obtenir une efficacité et se rapprochant de l'analyse « *per protocol* » des essais cliniques, permettant d'estimer l'effectivité du médicament en population générale, indépendamment de ses conditions d'utilisation. En outre, au-delà de la définition classique d'une exposition dépendante du temps au moment de l'événement, nous avons pris en compte dans d'autres définitions le temps théoriquement nécessaire pour la mise en place de l'efficacité des bêtabloquants et des statines, et le niveau d'utilisation cumulée à ces deux classes médicamenteuses.

Des tendances similaires ont été trouvées dans d'autres études évaluant l'impact des combinaisons incomplètes sur la récurrence des événements cardiovasculaires ou la mortalité toutes causes confondues dans la prévention secondaire du SCA. Dans ces études, les méthodes à temps fixe adoptées étaient soit définies comme une approche de survie en « intention de traiter », similaire au scénario 1 de nos analyses [109, 112, 119, 148, 162, 178-180, 183, 184], soit définies au cours de la période précédant la survenue de l'événement d'intérêt [108, 181, 182]. Dans le cadre d'une exposition chronique à long terme, cette étude souligne que l'utilisation de définitions à temps fixe pour l'évaluation de l'exposition est très dépendante des conditions d'utilisation du médicament. En cas d'absence retrouvée d'impact du médicament en population, elle ne permet pas de distinguer ce qui ressort d'une absence d'effectivité de ce qui ressort d'une effectivité compromise par des mauvaises conditions d'utilisation du médicament à un temps donné. Cette distinction est pourtant fondamentale si ces mauvaises conditions d'utilisation du médicament à un temps donné sont susceptibles de pouvoir être améliorées. Par rapport à la définition à temps fixe de l'exposition, les résultats des modèles d'analyse évaluant l'impact de la non-utilisation de la combinaison recommandée étaient plus élevées, ce qui montrait un impact négatif des problèmes d'observance sur

l'impact potentiel des traitements, mais confirmait leur efficacité en population générale en situation réelle de soin. Ces résultats démontrant un risque accru de morbi-mortalité dès l'absence d'une des quatre classes recommandées en population, confirment l'intérêt de ces médicaments en prévention secondaire cardiovasculaire et, de ce fait, la nécessité de développer de nouvelles interventions visant à améliorer l'observance de ces médicaments en population. En effet, la différence entre les estimations d'impact réalisées par les analyses à temps fixe et les estimations de l'efficacité réalisées par les analyses dépendantes du temps apparaît non négligeable. A noter cependant, dans ces analyses portant sur un échantillon limité l'émergence d'un signal concernant l'efficacité des bêtabloquants en population : pour cette classe médicamenteuse, l'analyse dépendante du temps ne confirmait pas l'existence d'une efficacité potentielle en population. L'intérêt de cette classe médicamenteuse en situation réelle de soin dans le post-SCA devra donc faire l'objet d'une attention particulière dans les études ultérieures.

### **4.3. Comparaison de l'efficacité en vie réelle de la combinaison recommandée en prévention secondaire cardiovasculaire à celles des combinaisons incomplètes**

#### **4.3.1 Résumé de l'article**

*Bezin J, Klungel OH, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Moore N, Pariente A. Effectiveness of medications recommended in secondary prevention after acute coronary syndrome: impact of drug combinations and adherence to treatment. Soumis à BMJ (1<sup>ère</sup> soumission).*

#### **Objectif**

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'apport individuel de chaque classe thérapeutique composant la combinaison BASI recommandée en prévention secondaire du SCA sur la réduction de la morbi-mortalité à long terme.

#### **Méthodes**

Cette étude de cohorte a été réalisée à partir des données françaises du SNIIRAM couplées aux données du PMSI. Les patients hospitalisés en 2010 pour un SCA incident et âgés de 20 ans ou plus au moment du SCA ont été inclus dans l'étude. L'exposition aux quatre classes de médicaments d'intérêt a été calculée à partir des dates de délivrances et déterminée quotidiennement au cours du suivi. L'événement d'intérêt était la survenue d'un SCA, d'un AIT, d'un AVC ischémique, ou du décès quelle qu'en soit la cause. L'effectivité de la combinaison BASI a été estimée à l'aide d'un modèle à risque proportionnel de Cox dépendant du temps, ajusté sur les caractéristiques, les co-morbidités, et les médicaments concomitants des patients.

#### **Résultats**

Parmi les 51 783 patients inclus dans l'étude, 34,6 % étaient des femmes ; l'âge médian à l'inclusion était de 66 ans (IIQ : 56-78). La durée médiane de suivi des patients était de 4,0 ans (IIQ : 2,8-4,4). Comparée à l'utilisation de la combinaison BASI recommandée, celle des différentes combinaisons de trois classes (quatre combinaisons possibles) était associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires ou de décès toutes causes confondues. Cette augmentation était associée à un RR de 1,45 (IC 95 % : 1,32-1,60) pour la combinaison sans statines, 1,39 (IC 95 % : 1,29-1,50) pour celle sans IEC / ARAII, 1,17 (IC 95 % : 1,07-1,29) pour celle sans antiagrégant plaquettaires, et 1,15 (IC 95 % : 1,07-1,24) pour celle sans bêtabloquants. Après stratification sur la présence d'antécédent d'insuffisance cardiaque au moment de l'événement initial, ces augmentations du risque apparaissaient plus importantes chez les patients avec insuffisance cardiaque que chez les autres. Par ailleurs, chez les patients sans insuffisance cardiaque, le risque lié à l'utilisation de la combinaison statine et IEC / ARAII n'était pas différent de celui lié à l'utilisation de la combinaison BASI recommandée (RR : 1,00 ; IC 95 % : 0,83-1,21). En considérant uniquement la mortalité toutes causes confondues, comparée à la combinaison complète, la combinaison sans bêtabloquants n'était pas associée à une augmentation du risque chez les patients sans insuffisance cardiaque (RR : 0,92 ; IC 95 % : 0,80-1,07).

## **Conclusions**

Cette étude confirme l'efficacité à long terme, démontrée dans les essais cliniques, des traitements recommandés en prévention secondaire du SCA, la combinaison BASI complète étant la combinaison la plus efficace sur la réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires ou de la mortalité toutes causes confondues. Cependant, pour les patients sans insuffisance cardiaque identifiée, l'utilisation à long terme des bêtabloquants en plus des autres traitements recommandés apparaissait associée à une faible efficacité, voire n'était pas associée à une meilleure efficacité en terme de réduction de la mortalité toutes causes.

**4.3.2 Article soumis : Effectiveness of medications recommended in secondary prevention after acute coronary syndrome: impact of drug combinations and adherence to treatment.**

*Bezin J, Klungel OH, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Moore N, Pariente A. BMJ (1<sup>ère</sup> soumission).*

## **Effectiveness of medications recommended for secondary prevention after acute coronary syndrome: impact of drug combinations and adherence to treatment**

Julien Bezin, Olaf H. Klungel, Régis Lassalle, Caroline Dureau-Pournin, Nicholas Moore, Antoine Pariente

Julien Bezin PhD student Univ. Bordeaux, University Hospital of Bordeaux, INSERM U1219 Bordeaux Population Health Research Center Pharmacoepidemiology research team, F-33076 Bordeaux, France; Olaf H Klungel professor Utrecht University, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, 3584 CG Utrecht, The Netherlands; Régis Lassalle, statistician INSERM CIC1401 Bordeaux PharmacoEpi, ADERA, F-33076 Bordeaux; France Caroline Dureau-Pournin project leader INSERM CIC1401 Bordeaux PharmacoEpi, ADERA, F-33076 Bordeaux, France; Nicholas Moore professor Univ. Bordeaux, University Hospital of Bordeaux, INSERM U1219 Bordeaux Population Health Research Center Pharmacoepidemiology research team, INSERM CIC1401 Bordeaux PharmacoEpi, F-33076 Bordeaux, France; Antoine Pariente professor Univ. Bordeaux, University Hospital of Bordeaux, INSERM U1219 Bordeaux Population Health Research Center Pharmacoepidemiology research team, F-33076 Bordeaux, France

**Correspondence to:** Julien Bezin, [julien.bezin@u-bordeaux.fr](mailto:julien.bezin@u-bordeaux.fr)  
Service Pharmacologie Médicale, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux  
Bâtiment 1A, Zone Nord, Site Carreire, BP36  
F-33076 Bordeaux cedex, France

## Abstract

*Objectives:* To evaluate the effectiveness of Evidence-Based Cardiovascular Medications (EBCM: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers (ACEIs/ARBs), antiplatelet agents, beta-blockers, and statins) in populations for secondary prevention of Acute Coronary Syndrome (ACS), according to drug combinations and adherence to treatment.

*Design:* Cohort study.

*Setting:* French national healthcare claims database.

*Participants:* 51,783 patients hospitalized in 2010 for an incident ACS and aged  $\geq 20$  years at the time of ACS.

*Main outcome measures:* Association between risk of ACS, transient ischemic attack, ischemic stroke, or all-cause death and use of all possible combinations of EBCM. Associations were estimated using time-dependent Cox proportional hazards models, which were adjusted for patient characteristics, co-morbidities and co-medications.

*Results:* Use of combinations including three EBCM (3-EBCM-based combinations) was associated with a higher risk of composite outcome occurrence compared to the full EBCM combination. The adjusted hazard ratio was 1.45 (95% confidence interval: 1.32 to 1.60) for the combination without statins, 1.39 (1.29 to 1.50) for the combination without ACEIs/ARBs, 1.17 (1.07 to 1.29) for the combination without antiplatelet agent, and 1.15 (1.07 to 1.24) for the combination without beta-blockers. The beneficial effectiveness of beta-blockers appeared weaker in patients without heart failure in which the use of 3-EBCM-based combinations without beta-blockers was not found associated with an increased risk of all-cause death (0.92; 0.80 to 1.07).

*Conclusions:* This study confirms the long-term efficacy of EBCM found in clinical trials, the full EBCM combination being the most effective combination on the reduction of cardiovascular events or all-cause death. However, for patients without history of heart failure at ACS, the effectiveness of beta-blockers on all-cause mortality appears questionable.

**Key words:** Acute Coronary Syndrome; Secondary Prevention; Comparative Effectiveness Research; Health Insurance Database

### What is already known on this subject.

- In secondary prevention of acute coronary syndrome, the European and American societies of cardiology recommend the combined use of four drug classes: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, antiplatelet agents, beta-blockers, and statins.
- Completeness of therapeutic combinations and adherence to treatment are considered crucial for these drugs to be effective in this indication
- Long-term use of beta-blockers in this context is disputed as trials on these drugs were performed long ago and signals of ineffectiveness have emerged from observational studies.

**What this study adds**

- Long-term effectiveness of the four recommended drug classes combination after acute coronary syndrome was confirmed in this nationwide database cohort.
- In patients without history of heart failure, the specific benefit of long-term use of beta-blockers on mortality reduction appears questionable.
- This potential lack of effectiveness cannot be attributed to issues of adherence to treatment owing to the time-varying assessment of drug use retained for this study.

## Introduction

In secondary prevention after Acute Coronary Syndrome (ACS), guidelines from the European and American societies of cardiology advocate the use of a pharmacological treatment combining four drug classes: beta-blockers, antiplatelet agents, statins and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) or Angiotensin Receptor Blockers (ARBs).<sup>1-7</sup> These drugs constitute the Evidence-Based Cardiovascular Medications (EBCMs) and the full combination associates the four EBCMs, the reference therapy. Several studies have been performed to evaluate the efficacy of EBCMs in real-life conditions<sup>8-11</sup> which could be affected by non-compliance to treatment encountered in post-ACS.<sup>12-18</sup> These studies, which essentially focussed on post-Acute Myocardial Infarction (AMI), did not evaluate the effectiveness of these drugs in the context of the combinations they are part of, or applied assessment procedures for drug uses that risked an immeasurable-time bias.<sup>19</sup>

Recently, Puymirat, et al. using data from the French registry FAST-MI disputed the value of beta-blockers after myocardial infarction in patients without heart failure.<sup>20</sup> The question is of great importance since beta-blockers were mainly evaluated in clinical trials for AMI management that preceded the development of modern strategies for the management of the acute phase of this event.<sup>21-30</sup> While the study by Puymirat *et al.* focusses only on AMI, it raises the issue of the effectiveness of beta-blockers in the wider context of the indication for which they are recommended, *i.e.* cardiovascular secondary prevention after ACS. Indeed, their results show that the evaluation of this effectiveness in post-ACS is of importance for all EBCM classes, as it could demonstrate heterogeneity across patient subgroups. Such an evaluation needs to be extended by taking into account the specific context of the combined use of these drugs in association, which was not possible in the work of Puymirat *et al.* and other published studies, most likely owing to a limited sample size.

Using a nationwide database, we performed a cohort study comparing the effectiveness of all possible EBCM-based combinations used for secondary prevention after ACS, considering the recommended full combination as the reference.

## Methods

### *Setting*

This cohort study used data from the Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) database.<sup>31-33</sup> The SNIIRAM database is the national healthcare insurance system database that covers 98.8% of the French population. It contains individual anonymous information on patients such as sex, year of birth, date of death (if applicable), all outpatient reimbursed healthcare expenditure, and registration status for a list of 30 specifically individualised Long-Term Diseases (LTD) for which the patient will receive full reimbursement. Using a unique patient identifier, this database is linked to the national hospital database covering both public and private hospitals that includes information on dates of stay, diagnosis (coded with International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> revision, ICD-10) and medical procedures, but not in-hospital drug treatments. Patients affiliated to the national healthcare insurance system appear in the database according to the scheme to which they are affiliated. The largest scheme is the general scheme which covers 78% of the

SNIIRAM population (essentially all affiliates except the self-employed, rural workers, dockers and clergymen). It is the only scheme for which the exhaustiveness of affiliates' information has been validated in the SNIIRAM for the whole study period.

### *Study population*

Patients were eligible for the study if they had been hospitalised for an incident ACS between 1<sup>st</sup> January 2010 and 31<sup>st</sup> December 2010, were aged 20 years and over at the date of ACS, and were affiliated to the general scheme of the French health insurance system. Incident ACS was defined as first hospitalisation for ACS (ICD-10 diagnosis codes I20.0, I21 or I24)<sup>34</sup> in the period, without identified history of ACS (no previous LTD registration for ACS and no information on previous hospitalisation for ACS). Patients without any dispensing for at least one of the four recommended drug classes in the 90 days following ACS occurrence were not included in the cohort. We considered that these corresponded either to misdiagnosis or to patients for whom drug deliveries could not be identified in the database. Furthermore, patients who died during this 90-day period were not included, early recurrence or death in the weeks following an initial ACS events being considered as depending essentially on the seriousness of the first event and only marginally on the effectiveness of the secondary prevention.<sup>35</sup>

### *Drug exposure*

Drugs of interest were the following four EBCMs: ACEIs or ARBs (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system, ATC codes: C09A, C09B, C09C, and C09D), antiplatelet agents (B01AC), beta-blockers (C07), and statins (C10AA, C10BA, and C10BX). For each EBCM, the number of days of supply for each dispensation was defined as the number of tablets dispensed (assuming a treatment schedule of one tablet per day), to which a grace period equal to 10% of the number of tablets dispensed was added. In the event of successive deliveries for the same drug (same ATC code), the supplied overlapping days were added to the number of days of supply of the last dispensation. Owing to the lack of data for drug exposure during hospitalisation, all periods of hospital stay were, as recommended, considered as periods of exposure if the patient was in possession of drugs at the date of hospital admission.<sup>19</sup> Exposures were treated as time-dependent variables during follow-up, with different definitions between classes. Effects of antiplatelet agents and ACEIs/ARBs were considered as almost immediate; exposure to these drugs was thus assessed according to the status for current use determined for these drugs on each particular day according to drug dispensations. The remaining effects of antiplatelet agents or ACEIs/ARBs were considered as being covered by the grace period added to each dispensation. Given the results of clinical trials,<sup>36 37</sup> the clinical effects of beta-blockers and statins were conversely considered as delayed. Exposure to beta-blockers and statins was defined according to patients' cumulative use of the drugs: the cumulative amount of use corresponded, at each day of follow up, to the sum of days of supplies from the beginning of follow-up till that day minus the number of days without the drugs (Figure 1). Patients were considered as exposed to beta-blockers or statins on a given day if they had a cumulative use of at least 6 months for the class

considered on that day. From this and the exposure status of patients for each day for antiplatelet agents and ACEIs/ARBs, exposure to EBCMs was assessed on a daily basis over the follow-up, with a total of 16 categories of exposure to drug combinations (Table 1). The combination associating the four EBCMs (referred to as the full EBCM combination) constituted the reference category as opposed to the different 3-EBCM-based combinations, 2-EBCM-based combinations, single EBCM exposures, and EBCM non-exposure.

### *Outcome*

The primary outcome of interest was the incidence of a Major Adverse Cardiac Event (MACE) or all-cause death. MACE was defined as hospitalisation for ACS (I20.0, I21, or I24 ICD-10 diagnosis codes), transient ischemic attack (G45 diagnosis code, G45.4 excluded) or ischemic stroke (I63 diagnosis code). Complementary analyses additionally considered revascularization through Percutaneous Coronary Intervention (PCI) or Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) (see Supplementary files for covariate identification codes).

### *Statistical analysis*

Patients included in the cohort were followed from the 90<sup>th</sup> day after the incident ACS date (index date) until the occurrence of the outcome of interest, the date removed from the database, or 31<sup>st</sup> December 2014, whichever came first. Effectiveness of EBCM combinations was analysed by using the multivariable time-dependent Cox proportional hazards model.

To control for confounding, the following covariates were included in the models: age at initial ACS, sex, number of different drugs used in the 6-month period before initial ACS, number of medical consultations in the 6-month period before initial ACS, coverage for low-income status during follow-up, characteristics of the initial ACS (ACS type according to ICD-10 diagnosis, duration of initial hospitalisation stay, revascularization (PCI or CABG) performed during initial hospitalisation), use of EBCM in the 6-month period before initial ACS and at baseline, number of hospitalisations for MACE in the 3-month period after initial ACS, and co-morbidities (asthma, bundle-branch block, cancer, cardiac arrhythmia, cerebral haemorrhage, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, gastrointestinal haemorrhage, Heart Failure (HF), hepatic failure, hypertension, peripheral artery disease, use of anticoagulant drugs, calcium channel blockers, diuretics, nitrates, other antihypertensive drugs, other lipid-lowering agents; See Supplementary files for covariate identification codes). Owing to the potential impact of the presence of heart failure on the use of EBCM and on its effectiveness, especially for beta-blockers, models were stratified on the status of heart failure at inclusion.<sup>4 7</sup> Log-linearity, proportional hazard assumption and co-linearity were checked for all covariates in the models.

Complementary analyses were conducted by taking different definitions for the outcome of interest: i) all-cause death alone, ii) the combination of MACE or revascularization (PCI or CABG) with all-cause death. Additionally, in order to take into account the possible contra-indication for initial EBCM prescription, a subgroup analysis was conducted that considered only patients who were already treated with all EBCMs at baseline.

Statistical analyses were performed using SAS<sup>®</sup> software (SAS Institute, version 9.4, North Carolina, USA). Associations were estimated using adjusted Hazard Ratios (aHRs) and their corresponding 95% Confidence Interval (CI).

## Results

### *Patient characteristics*

From the 119,833 patients who experienced an ACS in 2010, 51,783 (43.2%) were included in this cohort study (Figure 2). Over the study follow-up (median duration: 4.0 years; InterQuartile Range, IQR: 2.8-4.4), 13,616 of these (26.3%) presented with an incident MACE or died.

Median age at initial ACS was 66 years (IQR: 56-78); the male/female sex ratio was 1.9; history of HF was found in 10,397 patients (20.1%), diabetes in 15,091 (29.1%), and hypertension in 30,571 (59.0%). Compared to patients without HF at inclusion, HF patients were older (76 years vs. 64 years) and presented with more comorbidities: bundle-branch block (11.8% vs. 4.1%), cancer (17.9% vs. 12.6%), cardiac arrhythmia (46.1% vs. 18.1%), chronic obstructive pulmonary disease (10.9% vs. 4.3%), diabetes (39.5% vs. 26.5%), or hypertension (74.4% vs. 55.2%). Patient baseline characteristics are detailed in Table 2.

### *EBCM exposure*

In the 3-month period after the initial ACS (*i.e.* from inclusion to the beginning of follow-up), exposure to each EBCM was high with 40,891 patients (79.0%) using ACEIs/ARBs, 48,639 (93.9%) antiplatelet agents, 42,880 (82.8%) beta-blockers, and 45,777 (88.4%) statins. Overall, 31,668 patients (61.2%) appeared exposed to the full EBCM combination during this period; this did not differ according to history of HF at inclusion (61.6% for HF patients and 61.0% for non-HF patients).

All patients considered, exposure to the full EBCM combination accounted for 32.9% of follow-up time, exposure to the 3-EBCM-based combination without ACEIs/ARBs 9.4%, exposure to the 3-EBCM-based combination without antiplatelet agents 4.4%, exposure to the 3-EBCM-based combination without beta-blockers 9.8%, and exposure to the 3-EBCM-based combination without statins 3.2%. Compared to non-HF patients, patients with HF had greater exposure to the full EBCM combination (33.9% vs. 32.7% of total follow-up time). On the other hand, they were less exposed to the 3-EBCM-based combination without ACEIs/ARBs (6.9% vs. 9.9% of total follow-up time) and to the 3-EBCM-based combination without beta-blockers (7.6% vs. 10.2%; Table 3).

### *Effectiveness of EBCM*

Compared to the recommended full EBCM combination, use of the different 3-EBCM-based combinations were all associated with a higher risk of occurrence of MACE or all-cause death. The aHR for the association was 1.45 (95% CI: 1.32-1.60) for the 3-EBCM-based combination without statins, 1.39 (1.29-1.50) for the 3-EBCM-based combination without

ACEIs/ARBs, 1.17 (1.07-1.29) for the 3-EBCM-based combination without antiplatelet agent, and 1.15 (1.07-1.24) for the 3-EBCM-based combination without beta-blockers.

While trends were similar, the increase in the risk of MACE or all-cause death appeared higher for HF patients after stratifying the analysis according to HF history. In HF patients, the risk associated with the use of the 3-EBCM-based combination without ACEIs/ARBs compared to the full EBCM combination was 1.59 vs. 1.30 in non-HF patients. It was 1.25 for use of the 3-EBCM-based combination without antiplatelet agent vs. 1.13 in non-HF patients, and 1.22 for use of the 3-EBCM-based combination without beta-blocker vs. 1.12. Noticeably in non-HF patients, the use of the 2-EBCM statin-ACEIs/ARBs-based combination was not found to be associated with a specific risk of MACE or all-cause death compared to the full EBCM combination (1.00; 0.83-1.21). Results of the effectiveness analyses are detailed in Table 3.

### *Complementary analysis*

The risk associated with use of the 3-EBCM-based combination without ACEIs/ARBs was higher in ACS patients who were already exposed to the full EBCM combination at baseline compared to risk estimated for the full cohort (1.45 vs. 1.39). Conversely, this risk was lower for use of the 3-EBCM-based combination without beta-blockers (1.10 vs. 1.15). In this subpopulation, initial ACS was more likely to correspond to an AMI (59.2% vs. 33.6%) and less to a unstable angina (36.3% vs. 59.5%) than in patients not using the full EBCM combination at inclusion.

Analyses considering only all-cause death for the outcome of interest found different associations. In these, use of the 3-EBCM-based combination without beta-blockers was not associated with an increased risk of all-cause death compared to the full EBCM combination (1.03; 0.92-1.15). The increased risk associated with use of the 3-EBCM-based combination without ACEIs/ARBs or without antiplatelet agents compared to use of the full EBCM combination was higher for the all-cause death outcome than for the combined outcome of MACE or all-cause death (1.66 vs. 1.39, and 1.31 vs. 1.17, respectively). Results of analysis considering MACE or revascularization or all-cause death for the outcome were more comparable to those of the main analysis considering MACE or all-cause death. However, the risk associated with use of the 3-EBCM-based combination without antiplatelet agents was not found to be different to that of the full EBCM combination associated with an increased risk of the outcome (1.07; 0.97-1.17). Results of these complementary analyses are detailed in Figure 3 and Supplementary file.

## **Discussion**

These findings confirm the long-term efficacy of EBCM found in clinical trials, the full EBCM combination being the most effective combination on the reduction of MACE or all-cause death. However, for patients without identified HF at inclusion, long-term use of beta-blockers appeared ineffective, particularly with regard to all-cause mortality.

Thanks to the large database used, this study was able to compare the effectiveness of the full EBCM recommended combination with all possible EBCM combinations in

secondary prevention of ACS in real life. By comparing combinations, it is possible to provide an assessment of the effectiveness of EBCM that are missing in incomplete combinations independently of the effect of other EBCMs used. This is especially of interest for combinations based upon three of the four recommended EBCMs. In addition to its size and representativeness of the general population, the database exhaustively records all reimbursed drugs (including all cardiovascular drugs identified here) and all hospital stays (private and public). This made it possible to identify all events pertaining to the outcome of interest, providing that they led to hospitalisation. Considering the nature of the health events of interest, this suggests that they were exhaustively identified at least for the main outcome of interest. Only events of ACS that would have led to death could have gone unidentified, in which case they would have been considered for the outcome as this includes all-cause death. The detailed dates associated with these reimbursements and events leading to hospitalisation allowed us to examine drug use in a time-varying manner with a daily assessment that took into account the theoretical time needed for each EBCM class to be efficient. This is a particular strength of this study in addition to the fact that drugs were studied as class combinations. In addition, the exhaustiveness of the information concerning outpatient drug reimbursement and hospitalisation diagnoses allowed us controlling for numerous potential confounders either by using direct disease information or by using a proxy for these and the patient background constituted by specific identified drug uses. However, owing to its focus on reimbursement, the electronic healthcare database does not include information on lifestyle, lab values, and other potential confounders such as body mass index. While the adjustment performed in the analyses is likely to have allowed controlling for part of the unmeasured confounding, a residual effect of this in the results cannot be excluded. As any observational studies, this study cannot pretend to be free of biases, as only well-conducted randomized controlled clinical trial can. However, to unlike the latter, it allows the effect of a drug to be assessed in a real-life setting, thus estimating its effectiveness and not only its intrinsic pharmacological efficacy. Since it deals with all existing situations, it also makes it possible to compare directly all EBCM drugs in combination among the diversity of patients treated for cardiovascular secondary prevention. This is a specific strength of the study, and its results are consistent with those of pre-existing studies. Considering ACS as a whole, the full recommended EBCM combination appeared to be the most effective for preventing MACE or all-cause death, in accordance with current guidelines.<sup>1-4</sup> Several pharmacoepidemiological studies have also demonstrated the effectiveness of EBCMs using a longitudinal definition of exposure.<sup>8-10</sup> However, they mainly considered the number of drugs used in combination, and not the nature of the drugs constituting each particular combination, unlike in the present study. Moreover, those studies usually considered non-exposure for the reference category, a methodological choice that is open to criticism as it is prone to exposing the study to a confounding and immeasurable time bias. We preferred instead to consider the 4-EBCM combination as the reference category for exposure to control for such biases.<sup>19</sup> The database we used did not provide such detailed medical information as a field study can. In the analysis of the FAST-MI in-hospital registry they recently published, Puymirat *et al.* had precise information about the acute phase of the event including lab tests and electrocardiography results, body mass index, smoking habits, and family history.

Interestingly, although we did not have such information, our estimation of the effectiveness of beta-blockers in patients without a history of heart failure is very similar to theirs.

The long-term effectiveness of statins for secondary prevention in ACS patients was demonstrated in all analyses performed. The effect size found here for this drug class (aHR from 0.64 to 0.77) was consistent with that estimated in recent meta-analyses of clinical trials (relative risk: 0.78 to 0.88),<sup>38-40</sup> even though they focussed mainly on AMI. Similarly, the effectiveness found for ACEIs/ARBs is consistent with current knowledge, demonstrating a better effect in ACS patients with associated HF.<sup>41-47</sup> Our use of a large nationwide database provided substantial power; as in any study, however, the statistical significance of the tests performed should be seen in terms of the clinical meaning of the differences highlighted. Long-term use of beta-blockers and antiplatelet agents appeared to have little effect on the reduction of MACE or all-cause death in patients without identified HF at inclusion. In contrast with the effects of beta-blockers, however, antiplatelet agents were associated with a better long-term effect on all-cause death in the complementary analysis. This tends to demonstrate that use of antiplatelet agents in real-life could be effective on all-cause death but not for reducing MACE. This apparent ineffectiveness might be due to the fact that numerous patients not using antiplatelet agents were using anticoagulant agents (at baseline, 42% of patients untreated with antiplatelet agents were treated with anticoagulant drugs). While this contra-indicates the use of antiplatelet agents and implies a different mechanism of action on blood thrombosis, it could however present with some efficacy on MACE reduction that could compare with that of antiplatelet agents. Consequently, users of antiplatelet agents might be at equal risk for MACE, or have equal protection, as non-users of antiplatelet agents (*incl.* numerous anticoagulant drug users). As expected, however, the results concerning all-cause death suggest that the benefit-risk ratio of the latter is less favourable than that of antiplatelet agents in the context of post-ACS treatment. A similar hypothesis could be made for patients not treated with beta-blockers: at baseline, almost 53% of patients not receiving them were being treated with calcium-channel blockers. However, unlike for antiplatelet agents, the results of the complementary analysis considering only patients treated with all EBCM at baseline (*i.e.* no impede prescriptions) showed an even lower effectiveness of beta-blockers than in the main analysis. These results from a real-life setting in favour of a lack of clinically meaningful effectiveness of the long-term use of beta-blockers for the secondary prevention of ACS are consistent with the results of other recent pharmacoepidemiological studies.<sup>20 48 49</sup>

By taking into account the exact current exposure and the time-period needed for it to be efficient, the time-dependent analyses that were performed ruled out the impact of the potential differences in adherence to medication between users of the combinations studied. This is of particular importance as adherence is known to constitute a major therapeutic issue in the secondary prevention of ACS.<sup>12-18</sup> Similarly, the time-dependent adjustment performed using exhaustive hospitalisation data for some comorbidities of interest and exhaustive reimbursement data for co-medications reduced the extent of confounding due to these characteristics, and perhaps also partly due to unmeasured confounders such as smoking or body mass index, which are not available in the database used.<sup>31-33</sup> As re-evaluation of beta-blockers for the secondary prevention of ACS in a clinical trial is unlikely to occur, it seems important to consider the evidence that pharmacoepidemiological studies can provide.

Although these have limitations and provide results associated with a varying degree of uncertainty, they also have the strengths and representativeness of the real-life use of drugs that cannot be ignored.

**Competing interests:** All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

**Contributors:** JB contributed to the acquisition of the data. JB, OK, RL, CDP, NM and AP developed the study design. JB contributed to the analysis of the data. JB and AP drafted the manuscript. All authors contributed to the interpretation of the data and the revision of the work, and all approved the final version to be published. JB and AP are the guarantors. The authors of this report are responsible for its content.

**Ethical approval:** In accordance with regulations in place at the time of the study, the study was authorized by the French commission for data privacy (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL) and by the French Institute on health data (Institut des Données de Santé, IDS) for agreement and authorization. There was no further requirement for ethical approval or data protection agency approval for this study, which was carried out using fully anonymised data.

**Funding:** This study was funded internally by the Department of Pharmacology, University of Bordeaux, France.

**Transparency:** The lead authors, JB and AP, affirm that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that there were no discrepancies from the study as planned.

**Data sharing:** no additional data available.

## References

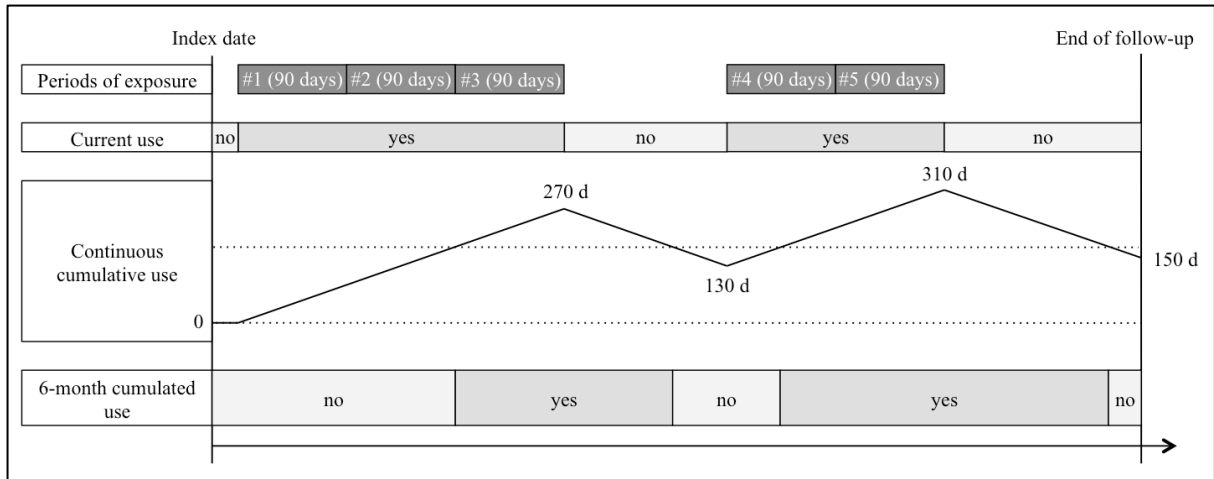
1. Task Force for D, Treatment of Non STSEACSoESoC, Bassand JP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660 doi: 10.1093/eurheartj/ehm161published Online First: Epub Date]].
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45 doi: 10.1093/eurheartj/ehn416published Online First: Epub Date]].
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054 doi: 10.1093/eurheartj/ehr236published Online First: Epub Date]].
4. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619 doi: 10.1093/eurheartj/ehs215published Online First: Epub Date]].
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425 doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6published Online First: Epub Date]].
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130(25):2354-94 doi: 10.1161/CIR.000000000000133published Online First: Epub Date]].
7. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315 doi: 10.1093/eurheartj/ehv320published Online First: Epub Date]].
8. Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N, et al. Effect of evidence-based drug therapy on long-term outcomes in patients discharged after myocardial infarction: a nested case-control study in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(6):649-57 doi: 10.1002/pds.3430published Online First: Epub Date]].
9. Kuepper-Nybelen J, Hellmich M, Abbas S, et al. Association of long-term adherence to evidence-based combination drug therapy after acute myocardial infarction with all-cause mortality. A prospective cohort study based on claims data. *European journal of clinical pharmacology* 2012;68(10):1451-60 doi: 10.1007/s00228-012-1274-xpublished Online First: Epub Date]].

10. van der Elst ME, Bouvy ML, de Blaey CJ, de Boer A. Effect of drug combinations on admission for recurrent myocardial infarction. *Heart* 2007;93(10):1226-30 doi: 10.1136/hrt.2006.098053published Online First: Epub Date]].
11. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330(7499):1059-63 doi: 10.1136/bmj.330.7499.1059published Online First: Epub Date]].
12. Bezin J, Pariente A, Lassalle R, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *European journal of clinical pharmacology* 2014;70(4):429-36 doi: 10.1007/s00228-013-1614-5published Online First: Epub Date]].
13. Bourdes V, Ferrieres J, Amar J, et al. Prediction of persistence of combined evidence-based cardiovascular medications in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge using neural networks. *Med Biol Eng Comput* 2011;49(8):947-55 doi: 10.1007/s11517-011-0785-4published Online First: Epub Date]].
14. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(10):1153-8 doi: 10.1093/eurheartj/ehi705published Online First: Epub Date]].
15. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European journal of preventive cardiology* 2015 doi: 10.1177/2047487315569401published Online First: Epub Date]].
16. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. *The American journal of medicine* 2013;126(8):693-700 e1 doi: 10.1016/j.amjmed.2013.01.033published Online First: Epub Date]].
17. Chung SC, Sundstrom J, Gale CP, et al. Comparison of hospital variation in acute myocardial infarction care and outcome between Sweden and United Kingdom: population based cohort study using nationwide clinical registries. *BMJ* 2015;351:h3913 doi: 10.1136/bmj.h3913published Online First: Epub Date]].
18. Ringback Weitof G, Ericsson O, Lofroth E, Rosen M. Equal access to treatment? Population-based follow-up of drugs dispensed to patients after acute myocardial infarction in Sweden. *European journal of clinical pharmacology* 2008;64(4):417-24 doi: 10.1007/s00228-007-0425-ypublished Online First: Epub Date]].
19. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *American journal of epidemiology* 2008;168(3):329-35 doi: 10.1093/aje/kwn135published Online First: Epub Date]].
20. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, et al. beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801 doi: 10.1136/bmj.i4801published Online First: Epub Date]].
21. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13

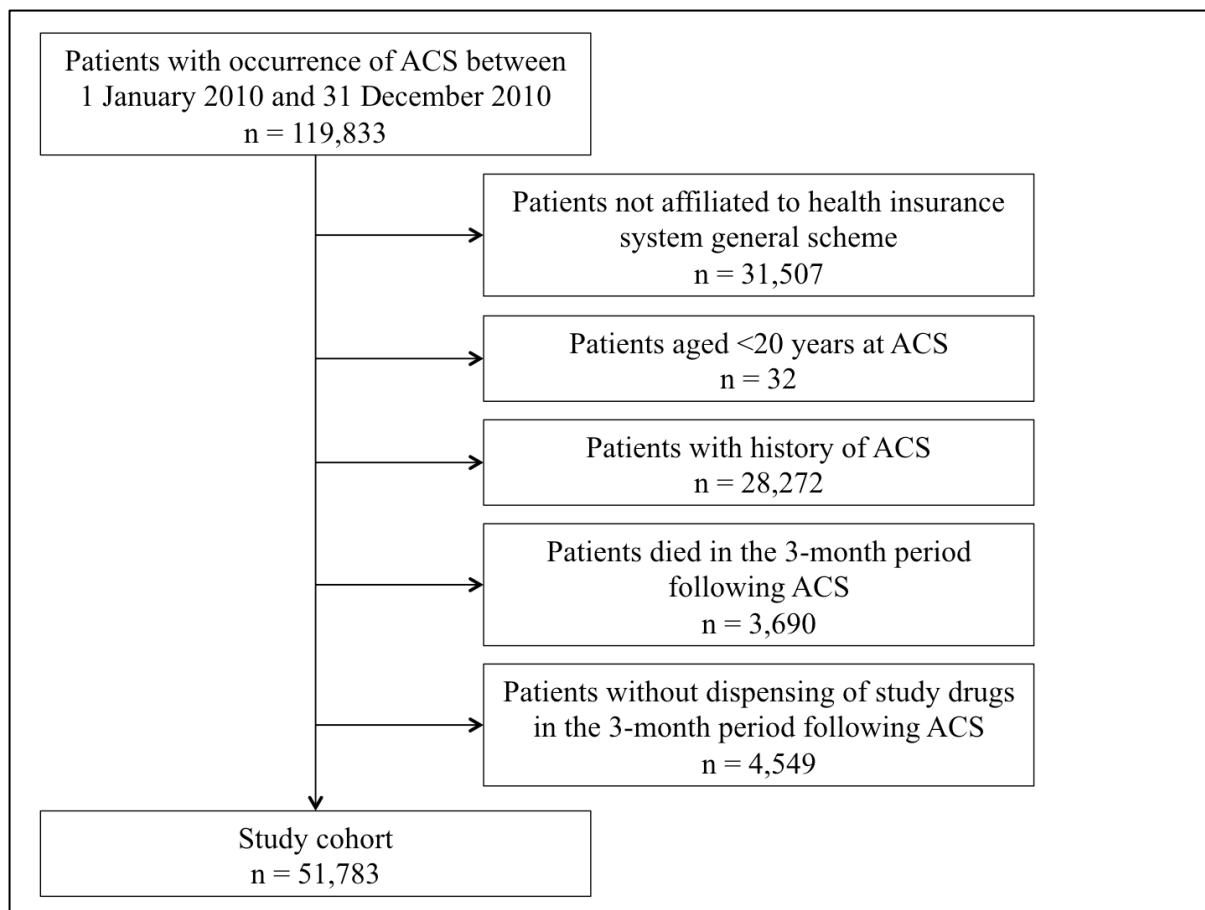
22. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001-7
23. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90
24. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25 doi: 10.1093/eurheartj/ehi115published Online First: Epub Date]].
25. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine* 2001;344(22):1651-8 doi: 10.1056/NEJM200105313442201published Online First: Epub Date]].
26. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13 doi: 10.1016/S0140-6736(03)13800-7published Online First: Epub Date]].
27. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1622-32 doi: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1published Online First: Epub Date]].
28. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318(7200):1730-7
29. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *Jama* 1982;247(12):1707-14
30. de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, Buller HR, Kamphuisen PW. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *The Netherlands journal of medicine* 2009;67(9):284-94
31. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merliere Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58(4):286-90 doi: 10.1016/j.respe.2010.04.005published Online First: Epub Date]].
32. De Roquefeuil LS, A.; Neumann, A.; Merlière, Y. [The Echantillon généraliste de bénéficiaires: representativeness, scope and limits]. *Pratiques et Organisation des Soins* volume 2009;40(3):213-23
33. Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(3):256-65 doi: 10.1002/pds.1912published Online First: Epub Date]].
34. Bezin J, Girodet PO, Rambelomanana S, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29(6):586-91 doi: 10.1111/fcp.12143published Online First: Epub Date]].

35. Blin P, Philippe F, Bouee S, et al. Outcomes following acute hospitalised myocardial infarction in France: An insurance claims database analysis. *Int J Cardiol* 2016;219:387-93 doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.102published Online First: Epub Date]].
36. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1814-21 doi: 10.1001/archinte.166.17.1814published Online First: Epub Date]].
37. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25(15):1341-62 doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.002published Online First: Epub Date]].
38. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78 doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1published Online First: Epub Date]].
39. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):438-45 doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.070published Online First: Epub Date]].
40. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81 doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5published Online First: Epub Date]].
41. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85
42. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction—the AIRE Study in practice. *Acute Infarction Ramipril Efficacy Study*. *Eur Heart J* 1994;15 Suppl B:20-5; discussion 26-30
43. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *The New England journal of medicine* 1995;333(25):1670-6 doi: 10.1056/NEJM199512213332503published Online First: Epub Date]].
44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *The SAVE Investigators*. *The New England journal of medicine* 1992;327(10):669-77 doi: 10.1056/NEJM199209033271001published Online First: Epub Date]].
45. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. *The healing and early afterload reducing therapy trial*. *Circulation* 1997;95(12):2643-51

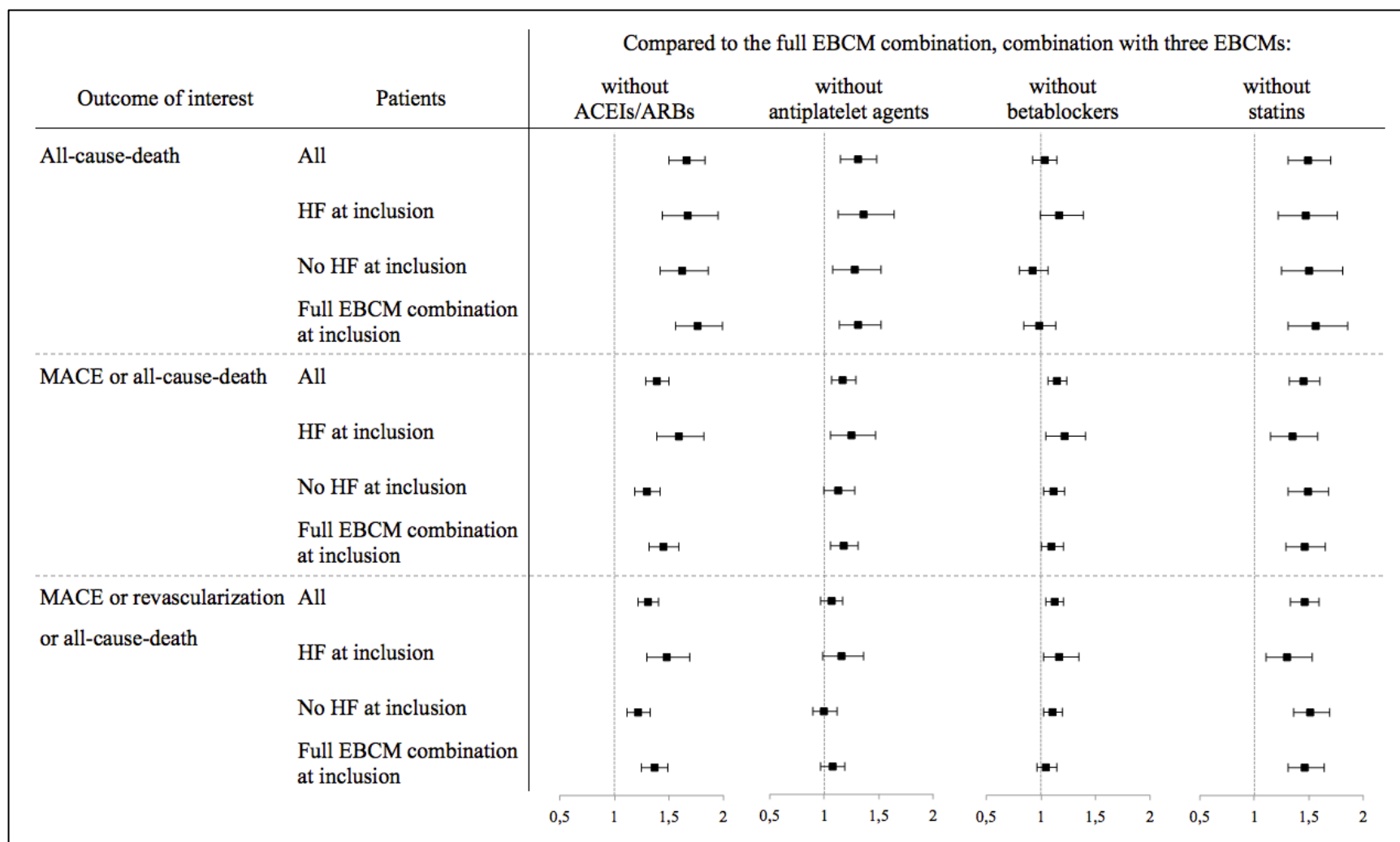
46. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama* 1995;273(18):1450-6
47. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 2000;342(3):145-53 doi: 10.1056/NEJM200001203420301published Online First: Epub Date]].
48. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *Jama* 2012;308(13):1340-9 doi: 10.1001/jama.2012.12559published Online First: Epub Date]].
49. Hamood H, Hamood R, Green MS, Almog R. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24(10):1093-104 doi: 10.1002/pds.3840published Online First: Epub Date]].



**Figure 1.** Definition of drug exposures



**Figure 2.** Flow chart of study patient selection identification process



**Figure 3.** Effectiveness of 3-EBCM based combinations compared to full EBCM combination according to several definitions of outcome and patient stratification. Estimates presented are adjusted hazard ratios of time-dependent Cox analyses with their 95% confidence intervals.

**Table 1.** Composition of the 16 possible EBCM combinations

	<b>Composition</b>
Full EBCM combination	ACEIs/ARBs, Antiplatelet agents, Beta-blockers, and Statins
3-EBCM-based combinations	ACEIs/ARBs, Antiplatelet agents, and Beta-blockers ACEIs/ARBs, Antiplatelet agents, and Statins ACEIs/ARBs, Beta-blockers, and Statins Antiplatelet agents, Beta-blockers, and Statins
2-EBCM-based combinations	ACEIs/ARBs, and Antiplatelet agents ACEIs/ARBs, and Beta-blockers ACEIs/ARBs, and Statins Antiplatelet agents, and Beta-blockers Antiplatelet agents, and Statins Beta-blockers, and Statins
Single EBCM	ACEIs/ARBs only Antiplatelet agents only Beta-blockers only Statins only
No EBCM	None

*ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; EBCM: evidence-based cardiovascular medications.*

**Table 2.** Patient characteristics at baseline according to presence of heart failure at inclusion

	Full cohort n = 51,783	HF patients n = 10,397	Non-HF patients n = 41,386
Age at ACS - year, median [IQR]	66 [56; 78]	76 [64; 83]	64 [54; 75]
Gender - female, n (%)	17,905 (34.6)	4,507 (43.3)	13,398 (32.4)
Initial ACS characteristics			
Diagnosis of initial ACS, n (%)			
Acute myocardial infarction	25,521 (49.3)	5,977 (57.5)	19,544 (47.2)
Unstable angina	23,485 (45.4)	3,861 (37.1)	19,624 (47.4)
Other acute coronary syndrome	2,777 (5.4)	559 (5.4)	2,218 (5.4)
PCI, n (%)	25,826 (49.9)	4,019 (38.7)	21,807 (52.7)
CABG, n (%)	962 (1.9)	267 (2.6)	695 (1.7)
Duration of hospitalization - day, median [IQR]	4 [2;7]	7 [4;12]	4 [2;6]
Characteristics in year before initial ACS, n (%)			
Asthma	1,324 (2.6)	357 (3.4)	967 (2.3)
Bundle-branch block	2,919 (5.6)	1,226 (11.8)	1,693 (4.1)
Cancer	7,066 (13.6)	1,861 (17.9)	5,205 (12.6)
Cardiac arrhythmia	12,284 (23.7)	4,795 (46.1)	7,489 (18.1)
Cerebral hemorrhage	181 (0.3)	57 (0.5)	124 (0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	2,895 (5.6)	1,130 (10.9)	1,765 (4.3)
Diabetes	15,091 (29.1)	4,104 (39.5)	10,987 (26.5)
Gastrointestinal hemorrhage	960 (1.9)	347 (3.3)	613 (1.5)
Hepatic failure	190 (0.4)	88 (0.8)	102 (0.2)
Heart failure	10,397 (20.1)	-	-
Hypertension	30,571 (59.0)	7,731 (74.4)	22,840 (55.2)
Low income status	3,246 (6.3)	516 (5.0)	2,730 (6.6)
Peripheral artery disease	7,185 (13.9)	2,193 (21.1)	4,992 (12.1)
Use of anticoagulant	9,885 (19.1)	3,524 (33.9)	6,361 (15.4)
Use of calcium channel blockers	18,426 (35.6)	4,481 (43.1)	13,945 (33.7)
Use of diuretics	24,449 (47.2)	8,410 (80.9)	16,039 (38.8)
Use of nitrate	25,232 (48.7)	4,696 (45.2)	20,536 (49.6)
Use of other antihypertensive drugs	3,870 (7.5)	1,273 (12.2)	2,597 (6.3)
Use of other lipid-lowering agents	8,853 (17.1)	1,608 (15.5)	7,245 (17.5)
Characteristics in 6 months before initial ACS			
Number of different drugs, median [IQR]	10 [5;15]	13 [8;18]	9 [5;15]
Number of medical consultations, median [IQR]	5 [3;8]	6 [3;10]	5 [3;8]
Use of EBCM, n (%)			
ACEIs/ARBs	23,081 (44.6)	6,004 (57.7)	17,077 (41.3)
Antiplatelet agents	19,198 (37.1)	4,645 (44.7)	14,553 (35.2)
Beta-blockers	16,069 (31.0)	4,001 (38.5)	12,068 (29.2)
Statins	18,859 (36.4)	4,115 (39.6)	14,744 (35.6)
Median duration of follow-up - year, median [IQR]	4.0 [2.8;4.4]	3.8 [1.3;4.3]	4.1 [3.5;4.4]
Occurrence of outcome of interest, n (%)			
All-cause death	7,507 (14.5)	3,413 (32.8)	4,094 (9.9)
MACE or all-cause death	13,616 (26.3)	4,471 (43.0)	9,145 (22.1)
MACE or revascularization or all-cause death	16,042 (31.0)	4,885 (47.0)	11,157 (27.0)

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACS: acute coronary syndrome; ARB: angiotensin receptor blocker; CABG: coronary artery bypass grafting; HF: heart failure; IQR: interquartile range; MACE: major adverse cardiac event; PCI: percutaneous coronary intervention.

**Table 3.** Association between use of secondary prevention treatment during follow-up and occurrence of MACE or all-cause death, for the full cohort and stratified on the presence of heart failure at inclusion (Cox model).

	Full cohort		HF patients		Non-HF patients	
	N person-years (%)	aHR (95% CI)	N person-years (%)	aHR (95% CI)	N person-years (%)	aHR (95% CI)
Patients at risk	177,275		30,279		146,985	
Full EBCM combination	58,317 (32.9)	1.00	10,256 (33.9)	1.00	48,061 (32.7)	1.00
3-EBCM-based combinations						
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Beta-blockers	5,631 (3.2)	1.45 (1.32-1.60)	1,358 (4.5)	1.35 (1.15-1.58)	4,274 (2.9)	1.49 (1.31-1.68)
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Statins	17,291 (9.8)	1.15 (1.07-1.24)	2,289 (7.6)	1.22 (1.05-1.41)	15,002 (10.2)	1.12 (1.02-1.22)
ACEIs/ARBs + Beta-blockers + Statins	7,712 (4.4)	1.17 (1.07-1.29)	1,830 (6.0)	1.25 (1.06-1.47)	5,882 (4.0)	1.13 (1.00-1.28)
Antiplatelet agents + Beta-blockers + Statins	16,662 (9.4)	1.39 (1.29-1.50)	2,089 (6.9)	1.59 (1.39-1.82)	14,572 (9.9)	1.30 (1.19-1.42)
2-EBCM-based combinations						
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents	19,939 (11.3)	1.70 (1.57-1.85)	3,974 (13.1)	1.70 (1.48-1.96)	15,966 (10.9)	1.67 (1.51-1.84)
ACEIs/ARBs + Beta-blockers	2,340 (1.3)	1.51 (1.31-1.75)	713 (2.4)	1.44 (1.16-1.79)	1,627 (1.1)	1.51 (1.24-1.83)
ACEIs/ARBs + Statins	3,312 (1.9)	1.11 (0.96-1.29)	599 (2.0)	1.33 (1.05-1.68)	2,713 (1.9)	1.00 (0.83-1.21)
Antiplatelet agents + Beta-blockers	3,039 (1.7)	1.97 (1.76-2.21)	654 (2.2)	2.02 (1.68-2.43)	2,385 (1.6)	1.88 (1.62-2.17)
Antiplatelet agents + Statins	8,260 (4.7)	1.34 (1.21-1.49)	833 (2.8)	1.44 (1.20-1.74)	7,427 (5.1)	1.30 (1.15-1.47)
Beta-blockers + Statins	5,913 (3.3)	1.68 (1.52-1.85)	1,031 (3.4)	1.74 (1.47-2.07)	4,881 (3.3)	1.60 (1.42-1.81)
Single EBCM						
ACEIs/ARBs only	4,663 (2.6)	1.61 (1.43-1.81)	965 (3.2)	1.81 (1.50-2.18)	3,699 (2.5)	1.51 (1.30-1.77)
Antiplatelet agents only	8,813 (5.0)	1.99 (1.81-2.19)	1,358 (4.5)	2.08 (1.77-2.43)	7,454 (5.1)	1.93 (1.72-2.16)
Beta-blockers only	2,821 (1.6)	2.20 (1.95-2.48)	615 (2.0)	2.23 (1.84-2.71)	2,206 (1.5)	2.07 (1.76-2.43)
Statins only	3,559 (2.0)	1.79 (1.58-2.03)	434 (1.4)	1.97 (1.58-2.45)	3,124 (2.1)	1.67 (1.43-1.95)
No EBCM	8,992 (5.1)	2.40 (2.20-2.62)	1,280 (4.2)	2.46 (2.11-2.86)	7,711 (5.3)	2.43 (2.18-2.70)

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; CI: confidence interval; EBCM: evidence-based cardiovascular medications; HF: heart failure; aHR: adjusted hazard ratio; MACE: major adverse cardiac event.

**Table S1.** Covariate identification codes

Covariates	Sources	Codes
PCI during initial ACS hospitalization	Hospital summary (medical procedure)	DDAF001, DDAF003, DDAF004, DDAF006-DDAF010
CABG during initial ACS hospitalization	Hospital summary (medical procedure)	DDMA002-DDMA009, DDMA011-DDMA013, DDMA015-DDMA038
Occurrence of:		
Asthma	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	J45, J46
Bundle-branch block	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I44
Cancer	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	C00-C97, D00-D48
Cardiac arrhythmia	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I47-I49
	Drug supply (ATC)	C01B
Cerebral hemorrhage	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I60-I62
Chronic obstructive pulmonary disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	J44
Diabetes	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	E10-E14
	Drug supply (ATC)	A10A, A10B
Gastrointestinal hemorrhage	Hospital summary (ICD-10)	K250, K252-K254, K256, K260, K262-K264, K266, K270, K272-K274, K276, K280, K282-K284, K286, K290, K625, K922
Heart failure	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I500, I501, I509, I110, I130, I132, I139, K761
Hepatic failure	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	K71-K73
Hypertension	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I10-I15
Peripheral artery disease	Hospital summary or LTD registration (ICD-10)	I70-I72, I731, I738, I739, I74
Use of:		
Anticoagulant drugs	Drug supply (ATC)	B01AA, B01AB, B01AE, B01AF, B01AX05
Calcium channel blockers	Drug supply (ATC)	C08, C09BB, C09DB, C07FB02, C07FB03, C10BX03
Diuretics	Drug supply (ATC)	C03, C02L, C07B, C07C, C07D, C09BA, C09DA, C09BX01, C09DX01, C09DX03, C09XA52, C09XA54
Nitrate	Drug supply (ATC)	C01DA
Other antihypertensive drugs	Drug supply (ATC)	C02A, C02C, C02D, C02L
Other lipid-lowering agents	Drug supply (ATC)	C10AB, C10AC, C10AD, C10AX
Other lipid-lowering agents	Drug supply (ATC)	C10AB, C10AC, C10AD, C10AX

*ACS: acute coronary syndrome; ATC: anatomical therapeutic chemical classification system; CABG: coronary artery bypass grafting; ICD-10: International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> revision; LTD: long-term disease; PCI: percutaneous coronary intervention.*

**Table S2.** Sensitivity analysis: Patient characteristics at baseline for patients with or without the full EBCM combination at inclusion.

	Full EBCM combination at inclusion n = 31,668	No full EBCM combination at inclusion n = 20,115
Age at ACS - year, median [IQR]	65 [55;76]	69 [57;80]
Gender - female, n (%)	9,579 (30.2)	8,326 (41.4)
Initial ACS characteristics		
Diagnosis of initial ACS, n (%)		
Acute myocardial infarction	18,759 (59.2)	6,762 (33.6)
Unstable angina	11,511 (36.3)	11,974 (59.5)
Other acute coronary syndrome	1,398 (4.4)	1,379 (6.9)
PCI, n (%)	19,004 (60.0)	6,822 (33.9)
CABG, n (%)	676 (2.1)	286 (1.4)
Duration of hospitalization - day, median [IQR]	5 [3;7]	4 [2;7]
Characteristics in year before initial ACS, n (%)		
Asthma	443 (1.4)	881 (4.4)
Bundle-branch block	1,709 (5.4)	1,210 (6.0)
Cancer	3,794 (12.0)	3,272 (16.3)
Cardiac arrhythmia	6,815 (21.5)	5,469 (27.2)
Cerebral hemorrhage	109 (0.3)	72 (0.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	1,244 (3.9)	1,651 (8.2)
Diabetes	9,792 (30.9)	5,299 (26.3)
Gastrointestinal hemorrhage	492 (1.6)	468 (2.3)
Hepatic failure	92 (0.3)	98 (0.5)
Heart failure	6,403 (20.2)	3,994 (19.9)
Hypertension	19,449 (61.4)	11,122 (55.3)
Low income status	2,084 (6.6)	1,162 (5.8)
Peripheral artery disease	4,232 (13.4)	2,953 (14.7)
Use of anticoagulant	5,154 (16.3)	4,731 (23.5)
Use of calcium channel blockers	10,364 (32.7)	8,062 (40.1)
Use of diuretics	15,372 (48.5)	9,077 (45.1)
Use of nitrate	16,591 (52.4)	8,641 (43.0)
Use of other antihypertensive drugs	2,337 (7.4)	1,533 (7.6)
Use of other lipid-lowering agents	5,980 (18.9)	2,873 (14.3)
Characteristics in the 6 months before initial ACS		
Number of different drugs, median [IQR]	9 [4;15]	11 [6;17]
Number of medical consultation, median [IQR]	5 [2;8]	6 [3;9]
Use of EBCM, n (%)		
ACEIs/ARBs	15,616 (49.3)	7,465 (37.1)
Antiplatelet agents	11,163 (35.3)	8,035 (39.9)
Betablockers	10,601 (33.5)	5,468 (27.2)
Statins	12,181 (38.5)	6,678 (33.2)
Median duration of follow-up - year, median [IQR]	4.0 [3.2;4.4]	4.0 [2.2;4.4]
Occurrence of outcome of interest, n (%)		
All-cause death	3,710 (11.7)	3,797 (18.9)
MACE or all-cause death	7,801 (24.6)	5,815 (28.9)

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ACS: acute coronary syndrome; ARB: angiotensin receptor blocker; CABG: coronary artery bypass grafting; EBCM: evidence-based cardiovascular medications; HF: heart failure; IQR: interquartile range; MACE: major adverse cardiac event; PCI: percutaneous coronary intervention.

**Table S3.** Complementary analysis: Association between use of secondary prevention treatment during follow-up and occurrence of three different definitions of outcome among ACS patients with full EBCM combination at inclusion (Cox models).

	ACS patients with full EBCM combination at inclusion		
	All-cause death aHR (95% CI)	MACE or all- cause death aHR (95% CI)	MACE or revascularization or all-cause death aHR (95% CI)
Full EBCM combination	1.00	1.00	1.00
3-EBCM based combinations			
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Betablockers	1.56 (1.31-1.86)	1.46 (1.29-1.65)	1.46 (1.31-1.64)
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Statins	0.98 (0.84-1.14)	1.10 (1.00-1.21)	1.05 (0.96-1.15)
ACEIs/ARBs + Betablockers + Statins	1.31 (1.14-1.52)	1.18 (1.06-1.31)	1.08 (0.97-1.19)
Antiplatelet agents + Betablockers + Statins	1.76 (1.56-1.99)	1.45 (1.32-1.59)	1.37 (1.25-1.49)
2-EBCM based combinations			
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents	1.41 (1.17-1.69)	1.75 (1.55-1.97)	1.74 (1.56-1.94)
ACEIs/ARBs + Betablockers	1.91 (1.47-2.47)	1.57 (1.26-1.96)	1.44 (1.16-1.79)
ACEIs/ARBs + Statins	1.27 (0.96-1.68)	1.11 (0.89-1.38)	1.07 (0.86-1.32)
Antiplatelet agents + Betablockers	2.66 (2.15-3.29)	2.20 (1.85-2.62)	2.06 (1.73-2.44)
Antiplatelet agents + Statins	1.83 (1.46-2.28)	1.38 (1.16-1.64)	1.25 (1.05-1.47)
Betablockers + Statins	2.14 (1.85-2.48)	1.76 (1.56-1.98)	1.62 (1.45-1.81)
Single EBCM			
ACEIs/ARBs only	2.12 (1.64-2.75)	1.96 (1.63-2.35)	1.66 (1.40-1.97)
Antiplatelet agents only	2.59 (2.08-3.23)	1.99 (1.70-2.32)	1.71 (1.48-1.97)
Betablockers only	2.92 (2.33-3.65)	2.56 (2.15-3.06)	2.31 (1.94-2.74)
Statins only	2.25 (1.75-2.89)	2.00 (1.64-2.44)	1.70 (1.40-2.08)
No EBCM	3.10 (2.59-3.72)	2.65 (2.32-3.02)	2.19 (1.93-2.48)

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ACS: acute coronary syndrome; ARB: angiotensin receptor blocker; CI: confidence interval; EBCM: evidence-based cardiovascular medications; aHR: adjusted hazard ratio; MACE: major adverse cardiac event.

**Table S4.** Complementary analysis: association between use of secondary prevention treatment during follow-up and occurrence of three different definitions of outcome among full cohort (Cox models).

	Full cohort		
	All-cause death aHR (95% CI)	MACE or all- cause death aHR (95% CI)	MACE or revascularization or all-cause death aHR (95% CI)
Full EBCM combination	1.00	1.00	1.00
3-EBCM based combinations			
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Betablockers	1.49 (1.31-1.70)	1.45 (1.32-1.60)	1.46 (1.33-1.60)
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Statins	1.03 (0.92-1.15)	1.15 (1.07-1.24)	1.13 (1.05-1.21)
ACEIs/ARBs + Betablockers + Statins	1.31 (1.15-1.48)	1.17 (1.07-1.29)	1.07 (0.97-1.17)
Antiplatelet agents + Betablockers + Statins	1.66 (1.50-1.83)	1.39 (1.29-1.50)	1.31 (1.22-1.40)
2-EBCM based combinations			
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents	1.49 (1.33-1.67)	1.70 (1.57-1.85)	1.77 (1.64-1.90)
ACEIs/ARBs + Betablockers	1.74 (1.47-2.06)	1.51 (1.31-1.75)	1.42 (1.24-1.64)
ACEIs/ARBs + Statins	1.25 (1.04-1.50)	1.11 (0.96-1.29)	1.04 (0.91-1.20)
Antiplatelet agents + Betablockers	2.30 (2.00-2.65)	1.97 (1.76-2.21)	1.92 (1.73-2.15)
Antiplatelet agents + Statins	1.63 (1.43-1.87)	1.34 (1.21-1.49)	1.24 (1.13-1.37)
Betablockers + Statins	2.12 (1.88-2.39)	1.68 (1.52-1.85)	1.57 (1.43-1.72)
Single EBCM			
ACEIs/ARBs only	1.79 (1.53-2.09)	1.61 (1.43-1.81)	1.45 (1.29-1.62)
Antiplatelet agents only	2.40 (2.11-2.72)	1.99 (1.81-2.19)	1.87 (1.72-2.04)
Betablockers only	2.49 (2.15-2.88)	2.20 (1.95-2.48)	2.03 (1.80-2.28)
Statins only	2.26 (1.94-2.63)	1.79 (1.58-2.03)	1.57 (1.39-1.77)
No EBCM	3.10 (2.76-3.48)	2.40 (2.20-2.62)	2.11 (1.94-2.29)

*ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; CI: confidence interval; EBCM: evidence-based cardiovascular medications; HF: heart failure; aHR: adjusted hazard ratio; MACE: major adverse cardiac event.*

**Table S5.** Complementary analysis: Association between use of secondary prevention treatment during follow-up and occurrence of three different definitions of outcome among ACS patients with or without HF at inclusion (Cox models).

	HF patients			Non-HF patients		
	All-cause death aHR (95% CI)	MACE or all- cause death aHR (95% CI)	MACE or revascularization or all-cause death aHR (95% CI)	All-cause death aHR (95% CI)	MACE or all- cause death aHR (95% CI)	MACE or revascularization or all-cause death aHR (95% CI)
Full EBCM combination	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
3-EBCM based combinations						
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Betablockers	1.47 (1.22-1.76)	1.35 (1.15-1.58)	1.30 (1.11-1.53)	1.50 (1.25-1.81)	1.49 (1.31-1.68)	1.51 (1.36-1.69)
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents + Statins	1.17 (0.99-1.39)	1.22 (1.05-1.41)	1.17 (1.02-1.35)	0.92 (0.80-1.07)	1.12 (1.02-1.22)	1.11 (1.02-1.20)
ACEIs/ARBs + Betablockers + Statins	1.36 (1.13-1.64)	1.25 (1.06-1.47)	1.16 (0.99-1.36)	1.28 (1.08-1.52)	1.13 (1.00-1.28)	1.00 (0.89-1.12)
Antiplatelet agents + Betablockers + Statins	1.67 (1.44-1.95)	1.59 (1.39-1.82)	1.48 (1.30-1.69)	1.62 (1.42-1.86)	1.30 (1.19-1.42)	1.22 (1.12-1.33)
2-EBCM based combinations						
ACEIs/ARBs + Antiplatelet agents	1.55 (1.31-1.83)	1.70 (1.48-1.96)	1.76 (1.54-2.01)	1.42 (1.21-1.66)	1.67 (1.51-1.84)	1.72 (1.57-1.87)
ACEIs/ARBs + Betablockers	1.68 (1.33-2.12)	1.44 (1.16-1.79)	1.36 (1.10-1.68)	1.79 (1.41-2.29)	1.51 (1.24-1.83)	1.38 (1.14-1.67)
ACEIs/ARBs + Statins	1.37 (1.05-1.79)	1.33 (1.05-1.68)	1.26 (1.00-1.58)	1.15 (0.90-1.47)	1.00 (0.83-1.21)	0.93 (0.78-1.12)
Antiplatelet agents + Betablockers	2.32 (1.90-2.83)	2.02 (1.68-2.43)	1.93 (1.61-2.31)	2.27 (1.87-2.76)	1.88 (1.62-2.17)	1.82 (1.58-2.10)
Antiplatelet agents + Statins	1.63 (1.32-2.01)	1.44 (1.20-1.74)	1.31 (1.09-1.58)	1.63 (1.37-1.95)	1.30 (1.15-1.47)	1.21 (1.08-1.35)
Betablockers + Statins	2.04 (1.70-2.45)	1.74 (1.47-2.07)	1.72 (1.46-2.03)	2.22 (1.88-2.60)	1.60 (1.42-1.81)	1.43 (1.28-1.61)
Single EBCM						
ACEIs/ARBs only	1.94 (1.57-2.41)	1.81 (1.50-2.18)	1.64 (1.37-1.96)	1.69 (1.36-2.10)	1.51 (1.30-1.77)	1.36 (1.18-1.57)
Antiplatelet agents only	2.34 (1.94-2.81)	2.08 (1.77-2.43)	1.88 (1.62-2.20)	2.50 (2.11-2.96)	1.93 (1.72-2.16)	1.82 (1.64-2.02)
Betablockers only	2.36 (1.92-2.91)	2.23 (1.84-2.71)	2.05 (1.70-2.48)	2.58 (2.10-3.17)	2.07 (1.76-2.43)	1.88 (1.61-2.19)
Statins only	2.48 (1.98-3.11)	1.97 (1.58-2.45)	1.83 (1.47-2.27)	2.09 (1.69-2.57)	1.67 (1.43-1.95)	1.42 (1.22-1.65)
No EBCM	3.14 (2.65-3.71)	2.46 (2.11-2.86)	2.26 (1.95-2.62)	3.24 (2.78-3.77)	2.43 (2.18-2.70)	2.06 (1.86-2.28)

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ACS: acute coronary syndrome; ARB: angiotensin receptor blocker; CI: confidence interval; EBCM: evidence-based cardiovascular medications; aHR: adjusted hazard ratio; MACE: major adverse cardiac event.

### 4.3.3 Discussion des principaux résultats

À notre connaissance, cette étude est la première comparant, en situation réelle de soin, l'effectivité de la combinaison BASI recommandée en prévention secondaire du SCA à toutes les combinaisons possibles des quatre classes médicamenteuses. La principale force de cette comparaison est de permettre d'évaluer, dans les combinaisons incomplètes, l'effectivité spécifique à chaque classe médicamenteuse manquante, indépendamment de l'effectivité des autres classes médicamenteuses utilisées.

En considérant globalement la situation de post-SCA, la combinaison BASI recommandée apparaissait bien être la plus efficace pour la prévention d'événements cardiovasculaires ou du décès toutes causes confondues, ce qui soutenait les recommandations actuelles [10, 47-49]. En dehors de l'étude conduite par Hippisley-Cox *et al.* [185] fortement affectée par un biais d'information [186], ces résultats étaient cohérents avec ceux de trois études récentes utilisant une définition longitudinale de l'exposition au traitement. Cependant, ces études considéraient uniquement le post-IDM et ne prenaient pas en compte, pour la définition des expositions médicamenteuses, le mécanisme d'action des médicaments étudiés ni le temps nécessaire à l'obtention de leur efficacité [108, 181, 182]. En outre, ces études ont considéré l'exposition à la combinaison BASI uniquement en nombre de médicaments utilisés, et non selon la nature exacte des médicaments constituant chaque combinaison particulière comme cela a été fait dans notre travail. Kirchmayer *et al.* et van der Elst *et al.* ont réalisé deux études cas-témoins nichées dans des cohortes et ont montré une réduction de la mortalité toutes causes confondues pour les patients traités avec la combinaison BASI complète par rapport aux patients non traités par ces médicaments (Odds Ratio, OR : 0,35 ; IC 95% : 0,21-0,59) [181], et une réduction de la récurrence d'IDM pour les patients traités avec au moins trois BASI par rapport aux patients non traités (OR : 0,59 ; IC 95% : 0,37-0,94) [182]. Kuepper-Nybelen *et al.* ont réalisé une étude de cohorte et ont montré, par une analyse de survie dépendante du temps, une réduction de la mortalité toutes causes confondues pour les patients traités avec au moins trois BASI pendant plus de 50 % du temps de suivi (RR : 0,72 ; IC 95 % : 0,60-0,86) [108].

L'effectivité à long terme des statines en prévention secondaire post-SCA a été démontrée dans toutes les analyses effectuées. La taille de l'effet trouvé, ici, pour cette classe de médicaments (RR : 0,64 à 0,77) était similaire à celle estimée par les méta-analyses d'essais cliniques sur le sujet (RR : 0,78 à 0,88) [80, 83, 84], même si celles-ci avaient porté principalement sur le post-IDM. De même, les résultats d'effectivité trouvés pour les IEC / ARAII étaient compatibles avec les données actuelles qui montrent une meilleure efficacité chez les patients ayant une insuffisance cardiaque associée [88-94]. Dans ce travail, l'utilisation de la base de données nationale SNIIRAM permet de fournir une puissance statistique très importante ; au-delà de cette significativité, comme dans toute étude, les différences mises en évidence doivent être considérées au regard de leur signification clinique. Contrairement à l'efficacité trouvée avec l'utilisation des statines ou des IEC / ARAII, l'intérêt clinique de celle associée à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires

ou des bêtabloquants apparaît moins évident. Plus particulièrement, chez les patients sans insuffisance cardiaque identifiée à l'inclusion, l'utilisation à long terme des bêtabloquants et des antiagrégants plaquettaires était associée à une réduction marginale des événements cardiovasculaires ou du décès toutes causes confondues. Cependant, l'utilisation des antiagrégants plaquettaires a été associée à un meilleur effet à long terme dans les analyses complémentaires portant uniquement sur la mortalité toutes causes confondues, au contraire des bêtabloquants. Cela tendait à démontrer que l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en situation réelle de soin pourrait réduire la mortalité toutes causes, mais pas la survenue d'événements cardiovasculaires. Cette apparente absence d'efficacité pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux patients n'utilisant pas d'antiagrégants plaquettaires utilisent, par contre, des médicaments anticoagulants (42 % des patients non traités par antiagrégants plaquettaires à l'inclusion sont traités par anticoagulants). Cette alternative médicamenteuse contre-indique l'utilisation des antiagrégants plaquettaires et implique un mécanisme d'action différent sur la thrombose artérielle. Cependant, elle pourrait présenter une efficacité sur la réduction des événements cardiovasculaires qui, si elle était comparable à celle des antiagrégants, expliquerait l'absence retrouvée d'effet de l'utilisation de ces derniers. En effet, l'utilisation des antiagrégants plaquettaires aurait été alors comparée non pas à l'absence d'utilisation de médicaments inhibiteurs de l'hémostase, mais à l'absence d'utilisation d'antiagrégants chez des sujets pouvant avoir recours aux anticoagulants. Les utilisateurs d'antiagrégants plaquettaires pourraient ainsi être à risque équivalent de présenter un événement cardiovasculaire que les non-utilisateurs qui regroupent de nombreux utilisateurs d'anticoagulants. Comme attendu en revanche, les résultats de mortalité toutes causes suggèreraient que la balance bénéfique/risque des anticoagulants dans le contexte de la prévention secondaire post-SCA est moins favorable que celle des antiagrégants plaquettaires. Une hypothèse similaire pourrait être faite concernant les non-utilisateurs de bêtabloquants : dans les semaines suivant le SCA, près de 53 % des patients non traités par bêtabloquants ont été traités par des inhibiteurs calciques. Cependant dans ce cas, et contrairement à ce qui a été trouvé pour les antiagrégants plaquettaires, les résultats de l'analyse complémentaire considérant uniquement les patients traités avec la combinaison BASI complète à l'inclusion (*i.e.* sans contre-indication à la prescription des quatre classes thérapeutiques) ont montré une effectivité plus faible des bêtabloquants par rapport à l'analyse principale. Par ailleurs, ces résultats en situation réelle de soin en faveur d'un manque d'effectivité cliniquement significatif des bêtabloquants à long terme dans la prévention secondaire du SCA sont cohérents avec ceux de trois autres études pharmaco-épidémiologiques récentes [168, 187, 188].

Cette étude est observationnelle ; elle ne peut donc être exempte de tout biais comme pourrait l'être un essai clinique randomisé. Cependant, au contraire de ce dernier, elle permet d'évaluer l'efficacité des médicaments composant la combinaison BASI recommandée en situation réelle de soin, et donc d'estimer leur effectivité et pas seulement leur efficacité pharmacologique intrinsèque. Elle permet également une comparaison directe de tous les médicaments d'intérêt en combinaison parmi l'ensemble des patients éligibles à la prévention secondaire post-SCA. En tenant compte de l'exposition réelle des patients au cours de leurs suivis, les analyses dépendantes du temps réalisées ici ont permis d'écarter l'impact de

différences potentielles d'observance au traitement qui pourraient exister entre les utilisateurs des combinaisons étudiées. Comme démontré dans la deuxième partie de ce travail de thèse, ceci est d'autant plus important que l'observance au traitement est, d'une part, connue pour être non-optimale dans ce contexte et, d'autre part, variable entre les quatre classes médicamenteuses évaluées ici [110, 111, 116, 146-148, 189]. De même, une des forces de cette étude est d'utiliser dans les analyses un ajustement dépendant du temps utilisant les données d'hospitalisation pour identifier certaines co-morbidités d'intérêt et les données de remboursement des co-prescriptions des patients. Si cet ajustement a certainement permis de réduire la confusion associée à ces caractéristiques identifiées et connues, il pourrait également avoir réduit la confusion potentielle associée à des facteurs de confusion non mesurés tels que le tabagisme ou l'indice de masse corporelle non disponible dans la base de données utilisée.

#### **4.4. Conclusion sur l'efficacité en vie réelle de la combinaison recommandée en prévention secondaire**

Après la survenue d'un SCA, l'utilisation en prévention secondaire de combinaisons thérapeutiques incomplètes, par rapport à la combinaison BASI recommandée, était associée à un risque augmenté de morbi-mortalité à long terme, en accord avec les résultats des essais utilisés pour la rédaction des recommandations actuelles [10, 47-49]. Cependant, pour les patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque au moment du SCA, on ne retrouvait pas de bénéfice à long terme de l'utilisation des bêtabloquants en association aux trois autres classes recommandées, en particulier en termes de réduction de la mortalité.

Dans la première étude réalisée sur l'EGB, quelle que soit la modélisation de l'exposition considérée, plus le nombre de médicaments non-utilisés était important, plus le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et de décès augmentait par rapport à la combinaison BASI complète. Les autres études publiées évaluant l'impact des combinaisons incomplètes sur la récurrence des événements cardiovasculaires ou la mortalité toutes causes confondues dans la prévention secondaire du SCA sont cohérents avec ceux obtenus par notre analyse de type « cohorte en intention de traiter » [108, 109, 112, 119, 148, 162, 178-184], même si aucune n'avait à proprement parlé comparé les effectivités des combinaisons de traitement. Par rapport à la méthodologie de type « intention de traiter » habituellement retenue, l'utilisation de modélisations dépendantes du temps de l'exposition a permis de quantifier, dans notre étude, l'impact négatif d'une mauvaise observance au traitement sur l'effectivité intrinsèque du médicament. Ceci permettait de démontrer la nécessité de développer de nouvelles interventions visant à améliorer l'observance de ces médicaments, dès lors que cette effectivité intrinsèque était confirmée en population. A cet égard, il convient de souligner que les analyses réalisées en considérant individuellement chacune des quatre classes recommandées n'ont pas retrouvée d'effectivité de ce type pour les bêtabloquants en prévention secondaire post-SCA.

Afin de pouvoir confirmer ce signal concernant une ineffectivité potentielle des bêtabloquants nous avons utilisé, dans la deuxième étude, la base de données nationale SNIIRAM. Celle-ci offrait une taille de population permettant de comparer avec une puissance suffisante toutes les combinaisons possibles des quatre classes médicamenteuses, en particulier dans les analyses de sous-groupes. Cette étude a permis de retrouver une effectivité à long terme des statines et des IEC / ARAII en prévention secondaire post-SCA cohérente avec l'efficacité démontrée dans les essais cliniques sur lesquels sont basées les recommandations actuelles [80, 83, 84, 88-94]. La signification clinique de celles des antiagrégants plaquettaires et des bêtabloquants apparaissaient moins évidente, en particulier chez les patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque. Dans les analyses complémentaires cependant, les antiagrégants plaquettaires démontraient une effectivité à la fois dans les analyses considérant uniquement la mortalité toutes causes confondues et dans celles portant sur les patients ayant initié la combinaison BASI recommandée lors de l'événement initial, contrairement aux bêtabloquants. Ces résultats en faveur d'un manque d'effectivité des

bêtabloquants à long terme dans la prévention secondaire du SCA sont cohérents avec ceux de trois autres études récentes [168, 187, 188]. Notamment, les résultats issus du registre français FAST-MI 2005, montraient une efficacité à court terme d'une prise en charge immédiate par bêtabloquant en post-IDM chez des patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque mais une inefficacité à 5 ans de la poursuite du traitement [188].

Ces résultats, qui contredisent ceux des essais cliniques ayant étudié l'efficacité des bêtabloquants dans le post-SCA, pourraient être liés aux différences entre la population actuellement traitée en post-SCA (incluant la prise en charge globale) et celle étudiée il y a plus de 30 ans dans ces essais. La conduite de nouveaux essais permettant une réévaluation des bêtabloquants pour la prévention secondaire post-SCA apparaissant peu probable, il semble important de considérer la preuve que ces études pharmaco-épidémiologiques peuvent fournir sur cette question. Même si ces dernières auront toujours des limites et fournissent des résultats associés à un degré variable d'incertitude en termes de causalité, elles permettent une évaluation en situation réelle de soin, représentative des pratiques et de la population globalement traitée, qui ne peut être ignorée.

## 5. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Malgré des progrès importants dans la prise en charge du SCA, la récurrence des événements cardiovasculaires et la mortalité post-SCA restent importantes, soulignant de fait l'enjeu représenté par les traitements de prévention secondaire. A l'initiation de ce travail de thèse, peu de données publiées permettaient à la fois une évaluation de la population réellement traitée par la combinaison BASI recommandée, la population rejointe, et une évaluation de son utilisation en situation réelle de soin, l'utilisation rejointe.

Dans le cadre de cette thèse nous avons conduit différents travaux dont les résultats peuvent permettre de mieux appréhender l'utilisation des traitements recommandés en prévention secondaire post-SCA et de reconsidérer l'intérêt de la combinaison BASI complète pour l'ensemble des patients ayant présenté un SCA.

Les bases de données médico-administratives françaises ont permis de réunir beaucoup des critères nécessaires pour la réalisation d'une telle évaluation à la fois en termes d'information contenue mais aussi en termes d'accessibilité des données. Ces bases représentatives de la quasi totalité de la population française et contenant des données anonymisées médicales et de remboursements de soins des patients ont permis la réalisation d'études longitudinales avec un suivi de plusieurs années pour les patients inclus. Par ailleurs, les résultats de la première étude de ce travail de thèse portant sur la validation du codage CIM-10 des diagnostics hospitaliers pour l'identification de la survenue d'un SCA, qui s'ajoute aux études déjà publiées concernant l'identification de l'IDM ou des événements ischémiques cérébraux, ont permis d'envisager l'utilisation des données diagnostiques du PMSI pour identifier les événements cardiovasculaires d'intérêt dans la suite des travaux réalisés au cours de cette thèse.

Dans la seconde partie de cette thèse nous avons montré que l'utilisation de la combinaison BASI recommandée en post-SCA et sa persistance au long terme étaient perfectibles. En effet, moins de la moitié des patients initiait la combinaison BASI recommandée complète après la survenue du SCA et plus de la moitié d'entre eux persistait à l'intégralité du traitement initial deux ans après la survenue du SCA. Il a également été mis en évidence des disparités dans l'utilisation en vie réelle des médicaments composant la combinaison BASI : les IEC / ARAII étaient les médicaments les plus souvent manquants chez les patients ayant seulement trois des quatre classes recommandés mais, chez ceux traités, ils étaient rarement abandonnés ; les statines et les bêtabloquants étaient très largement utilisés à l'initiation, mais également très souvent arrêtés au cours du suivi ; les antiagrégants plaquettaires, également très largement utilisés, étaient quant à eux rarement interrompus. Par ailleurs, nous avons pu noter l'impact négatif de la médiatisation d'un discours anti-statine en termes d'arrêt de traitement et ce quel que soit le risque cardiovasculaire des patients. Même s'il est irréaliste de penser que tous les patients seraient en mesure de bénéficier de l'intégralité de la combinaison BASI recommandée en post-SCA, ces données ont permis d'identifier des sous-groupes de patients pour lesquelles il serait intéressant de renforcer les

stratégies d'éducation thérapeutique (patients ayant un SCA autre qu'un IDM), ou chez lesquels l'évaluation du bénéfice-risque des traitements devrait être renforcée (patients âgés, patients avec comorbidités lourdes) afin de pouvoir mieux étayer l'information concernant l'importance du traitement et de son maintien.

Ces résultats qui montrent plusieurs dimensions dans l'observance au traitement dépendant à la fois du temps passé depuis l'événement initial mais également des classes de médicaments considérés impliquaient une reconsidération de l'apport d'une évaluation de l'effectivité dans ce contexte. L'intérêt de cette évaluation, telle qu'elle est habituellement réalisée selon une méthode de type intention de traiter est d'offrir une mesure de l'effet réel du médicament sur la santé de la population, par opposition à l'évaluation expérimentale qui offre uniquement une estimation de l'efficacité intrinsèque, pharmacologique, du traitement. Les raisons de l'écart potentiellement observées entre cette efficacité et l'effectivité dans sa méthode classique d'étude sont liées à des différences de contexte de deux types : les différences liées à l'écart de caractéristiques entre la population rejointe et la population des essais cliniques, et les différences liées à l'écart entre l'utilisation rejointe et les conditions d'utilisation dans les essais. Dans cette évaluation cependant, il n'est pas possible de distinguer la part de la différence liée à l'effet observé dans une population différente et la part de la différence liée à l'effet observé pour une utilisation différente. L'effectivité propre du médicament dans la population rejointe constituerait de fait une effectivité intrinsèque, non améliorable, alors que l'effectivité conditionnée par les conditions d'utilisation constituerait une effectivité extrinsèque, susceptible d'être améliorée. Des interventions destinées à optimiser cette effectivité extrinsèque pourraient de fait être envisagées dès lors que l'effectivité intrinsèque du médicament aurait été confirmée, ce qui suppose de pouvoir étudier l'effectivité des médicaments dans ces deux composantes.

La méthode d'évaluation que nous avons développée ici, qui confronte les résultats d'effectivité issus d'une analyse de type *per protocol*, indépendante des conditions d'utilisation des médicaments, et résultats d'effectivité issus d'une analyse de type intention de traiter, dépendante de ces conditions, permet cette estimation d'effectivité intrinsèque et d'effectivité extrinsèque. Tels quels, les résultats obtenus dans la troisième partie de ce travail de thèse seraient ainsi en faveur d'interventions destinées à améliorer l'observance des traitements par statines ou par IEC / ARAII en post-SCA, par exemple, mais pas en faveur d'interventions destinées à améliorer l'observance aux bêtabloquants chez les patients sans insuffisance cardiaque, l'effectivité intrinsèque de ces produits n'ayant pas été retrouvée dans cette population.

Ces résultats, s'inscrivant dans la lignée de ceux d'études publiés récemment sur le sujet [168, 187, 188] démontrant une ineffectivité à long terme des bêtabloquants en prévention secondaire chez les patients sans insuffisance cardiaque associée, posent la question d'une réévaluation du niveau de preuve des études pharmaco-épidémiologiques dans l'établissement des recommandations. Dans les situations comme celles des bêtabloquants pour lesquelles une réévaluation de l'intérêt d'une classe médicamenteuse par des essais cliniques apparaît en effet peu probable, les études pharmaco-épidémiologiques permettent

une évaluation en situation réelle de soin qui, si elle présentera toujours des limites en termes de causalité, fournit des informations obtenues dans une situation représentative des pratiques et de la population globalement traitée qui ne peuvent être ignorées.

En conclusion, ces travaux démontrent l'intérêt en population de la poursuite de la combinaison BASI recommandée après la phase aiguë du SCA chez les patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque. Chez les patients sans antécédent de ce type au moment du SCA, la poursuite de la combinaison ASI (antiagrégant plaquettaire, statine, IEC ou ARAII) à long terme semble aussi effective. Par ailleurs, il apparaît important de renforcer les stratégies d'éducation thérapeutique et notamment dans certains sous-groupes de patients plus à risque d'inobservance au traitement.

Afin de permettre une meilleure représentativité des résultats au niveau européen et ainsi d'améliorer l'évidence de ces travaux, une réplique de l'évaluation de l'effectivité de la combinaison BASI recommandée est prévue en utilisant les données de la base de données de médecine générale de Grande Bretagne (*Clinical Practice Research Datalink*, CPRD) liées aux données du registre hospitalier anglais de l'infarctus du myocarde (*Myocardial Ischaemia National Audit Project*, MINAP) permettant de combiner à la fois les données médico-administratives de la CPRD et les données cliniques du registre MINAP. Cette étude a d'ores et déjà été acceptée par le comité administratif de la CPRD et est actuellement en cours d'évaluation par le comité exécutif du registre MINAP. Par ailleurs, il est également prévu dans les suites des travaux utilisant la base de données nationale du SNIIRAM de mettre des données de risque et de coûts en regard de l'effectivité de la combinaison BASI recommandée, afin d'estimer l'intérêt économique d'un arrêt des bêtabloquants après la phase aiguë du SCA chez les patients sans antécédent d'insuffisance cardiaque.

## REFERENCES

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
- [2] Organisation Mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires - Aide-mémoire Janvier 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/.Consult%C3%A9> le 21 juillet 2016.
- [3] Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, et al. [Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000]. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 2011 7 juin 2011;22:249-55.
- [4] Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, Jouglu E. [Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004]. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 2007 18 septembre 2007;35-36:308-14.
- [5] Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, et al. [Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2010 Dec;59 Suppl 2:S37-41.
- [6] Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French NationwideUSIC 2000 Registry. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1909-15.
- [7] Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation*. 2008 Jul 15;118(3):268-76.
- [8] Danchin N, Vaur L, Genes N, Etienne S, et al. Treatment of acute myocardial infarction by primary coronary angioplasty or intravenous thrombolysis in the "real world": one-year results from a nationwide French survey. *Circulation*. 1999 May 25;99(20):2639-44.
- [9] Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *Jama*. 2007 May 2;297(17):1892-900.
- [10] Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315.
- [11] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2551-67.
- [12] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.

- [13] Iqbal J, Fox KAA. Epidemiological trends in acute coronary syndromes: understanding the past to predict and improve the future. *Archives of Medical Science Special Issues*. 2010:14-.
- [14] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet*. 1999 May 8;353(9164):1547-57.
- [15] Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Edition*: European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis; 2012.
- [16] Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000 Feb 26;355(9205):675-87.
- [17] Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000 Feb 26;355(9205):688-700.
- [18] Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356.
- [19] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):e2-e220.
- [20] Tu JV, Nardi L, Fang J, Liu J, et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009 Jun 23;180(13):E118-25.
- [21] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. National gender-specific trends in myocardial infarction hospitalization rates among patients aged 35 to 64 years. *The American journal of cardiology*. 2011 Oct 15;108(8):1102-7.
- [22] Chen J, Normand SL, Wang Y, Drye EE, et al. Recent declines in hospitalizations for acute myocardial infarction for Medicare fee-for-service beneficiaries: progress and continuing challenges. *Circulation*. 2010 Mar 23;121(11):1322-8.
- [23] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2010 Jun 10;362(23):2155-65.
- [24] McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American journal of medicine*. 2011 Jan;124(1):40-7.
- [25] Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, et al. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007 Jun-Jul;100(6-7):524-34.

- [26] Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, et al. Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis from a large administrative database. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009 Apr;102(4):279-92.
- [27] Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Bingham A, et al. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *European journal of preventive cardiology*. 2014 Jan;21(1):117-22.
- [28] Ducimetière P, Haas B, Ruidavets JB, Montaye M, et al. [Fréquence et mortalité à 28 jours des divers épisodes d'insuffisance coronaire aiguë dans trois régions françaises en 2006]. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 2011 8 novembre 2011;40-41:419-20.
- [29] Sokoloff A, Lefevre G, Teixeira N, Puymirat E, et al. [Characteristics and management of ST-elevation myocardial infarction in France: Regional variations in 2010]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015 Dec;64(6):427-33.
- [30] Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 2012 May;98(9):699-705.
- [31] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
- [32] Ferrieres J, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009 Apr;102(4):293-301.
- [33] Beck F, Guignard R, Richard J, Wilquin J, et al. Augmentation récente du tabagisme en France : principaux résultats du baromètre santé, France 2010. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire*. 2011;20-21:230-3.
- [34] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, et al. [2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiologia polska*. 2014;72(12):1253-379.
- [35] Puymirat E, Schiele F, Steg PG, Blanchard D, et al. Determinants of improved one-year survival in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients: insights from the French FAST-MI program over 15 years. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 15;177(1):281-6.
- [36] Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, et al. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):503-14.
- [37] Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2673-4.
- [38] Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3017-27.
- [39] Benamer H, Motreff P, Jessen P, Piquet M, et al. [Women and acute coronary syndrome with ST elevation: Excess mortality related to longer delays and spontaneous coronary dissection]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015 Dec;64(6):460-6.
- [40] Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*. 1999 Feb 24;281(8):707-13.

- [41] Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2285-93.
- [42] Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005 Jan;26(1):18-26.
- [43] Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010 Nov;31(22):2755-64.
- [44] Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2009 Jun 23;119(24):3110-7.
- [45] Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2197-223.
- [46] Blin P, Philippe F, Bouee S, Laurendeau C, et al. Outcomes following acute hospitalised myocardial infarction in France: An insurance claims database analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 23;219:387-93.
- [47] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Dec 23;130(25):2354-94.
- [48] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
- [49] Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569-619.
- [50] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
- [51] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
- [52] Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001 May 5;357(9266):1385-90.
- [53] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):215-25.

- [54] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001 May 31;344(22):1651-8.
- [55] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):7-13.
- [56] Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1622-32.
- [57] Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.
- [58] A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *Jama*. 1982 Mar 26;247(12):1707-14.
- [59] de Peuter OR, Lussana F, Peters RJ, Buller HR, et al. A systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure. *The Netherlands journal of medicine*. 2009 Oct;67(9):284-94.
- [60] Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990 Oct 6;336(8719):827-30.
- [61] Lewis HD, Jr., Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *The New England journal of medicine*. 1983 Aug 18;309(7):396-403.
- [62] Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *The New England journal of medicine*. 1988 Oct 27;319(17):1105-11.
- [63] Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *The New England journal of medicine*. 1985 Nov 28;313(22):1369-75.
- [64] Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
- [65] Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60.
- [66] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.

- [67] Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011 Aug 2;124(5):544-54.
- [68] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43.
- [69] Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *The New England journal of medicine*. 1996 Apr 25;334(17):1084-9.
- [70] Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
- [71] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.
- [72] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
- [73] Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012 Jan 24;125(3):505-13.
- [74] Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2010 Apr 15;362(15):1374-82.
- [75] Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, et al. Randomized comparison of 6-versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):804-11.
- [76] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002 Nov 20;288(19):2411-20.
- [77] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
- [78] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):723-31.
- [79] Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with

- primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):2131-41.
- [80] Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
- [81] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
- [82] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *Jama*. 2001 Aug 1;286(5):533-5.
- [83] Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45.
- [84] Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- [85] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
- [86] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine*. 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
- [87] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- [88] ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995 Mar 18;345(8951):669-85.
- [89] Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction--the AIRE Study in practice. Acute Infarction Ramipril Efficacy Study. *Eur Heart J*. 1994 May;15 Suppl B:20-5; discussion 6-30.
- [90] Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995 Dec 21;333(25):1670-6.
- [91] Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *The New England journal of medicine*. 1992 Sep 3;327(10):669-77.
- [92] Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, Glynn RJ, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997 Jun 17;95(12):2643-51.

- [93] Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama*. 1995 May 10;273(18):1450-6.
- [94] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- [95] Dickstein K, Kjeksus J, Group OSCotOS. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002 Sep 7;360(9335):752-60.
- [96] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine*. 2003 Nov 13;349(20):1893-906.
- [97] Maggioni AP, Fabbri G. VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) trial. Expert opinion on pharmacotherapy. 2005 Mar;6(3):507-12.
- [98] Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):772-6.
- [99] Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008 Apr 10;358(15):1547-59.
- [100] Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACEiswcdI, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 27;372(9644):1174-83.
- [101] Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.
- [102] Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998 Jun 9;97(22):2202-12.
- [103] GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994 May 7;343(8906):1115-22.
- [104] Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):581-8.
- [105] Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left

- ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 10;166(7):787-96.
- [106] Montastruc JL. Les cinq “trop” des essais cliniques : plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous. *La Revue Prescrire.* 2006;26(273):471.
- [107] Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008 Jul;42(7):1017-25.
- [108] Kuepper-Nybelen J, Hellmich M, Abbas S, Ihle P, et al. Association of long-term adherence to evidence-based combination drug therapy after acute myocardial infarction with all-cause mortality. A prospective cohort study based on claims data. *European journal of clinical pharmacology.* 2012 Oct;68(10):1451-60.
- [109] Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1842-7.
- [110] Ringback Weitoft G, Ericsson O, Lofroth E, Rosen M. Equal access to treatment? Population-based follow-up of drugs dispensed to patients after acute myocardial infarction in Sweden. *European journal of clinical pharmacology.* 2008 Apr;64(4):417-24.
- [111] Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Gadsboll N, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006 May;27(10):1153-8.
- [112] Tuppin P, Neumann A, Danchin N, de Peretti C, et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010 Jun-Jul;103(6-7):363-75.
- [113] Danchin N, Cambou JP, Hanania G, Kadri Z, et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J.* 2005 Dec;150(6):1147-53.
- [114] Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *Journal of managed care pharmacy : JMCP.* 2008 Apr;14(3):271-80.
- [115] Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006 Jan;151(1):185-91.
- [116] Bourdes V, Ferrieres J, Amar J, Amelineau E, et al. Prediction of persistence of combined evidence-based cardiovascular medications in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge using neural networks. *Med Biol Eng Comput.* 2011 Aug;49(8):947-55.
- [117] Amar J, Ferrieres J, Cambou JP, Amelineau E, et al. Persistence of combination of evidence-based medical therapy in patients with acute coronary syndromes. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008 May;101(5):301-6.
- [118] Ali RC, Melloni C, Ou FS, Schmader K, et al. Age and persistent use of cardiovascular medication after acute coronary syndrome: results from medication applied and sustained over time. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Nov;57(11):1990-6.

- [119] Yan AT, Yan RT, Tan M, Huynh T, et al. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1108-15.
- [120] Bagnall AJ, Yan AT, Yan RT, Lee CH, et al. Optimal medical therapy for non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: exploring why physicians do not prescribe evidence-based treatment and why patients discontinue medications after discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Sep;3(5):530-7.
- [121] Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen M, et al. *Drug Utilization Research: Methods and Applications*, First Edition. John Wiley & Sons. 2016.
- [122] Begaud B. *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*, troisième édition. Bordeaux: ARME-Pharmacovigilance. 1995.
- [123] Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008 Jan-Feb;11(1):44-7.
- [124] Wahl C, Gregoire JP, Teo K, Beaulieu M, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. *Healthc Q*. 2005;8(1):65-70.
- [125] Moore N, Pierfite C, Pehourcq F, Lagnaoui R, et al. Comparison of patient questionnaires, medical records, and plasma assays in assessing exposure to benzodiazepines in elderly subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001 Jun;69(6):445-50.
- [126] Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Aug;15(8):565-74; discussion 75-7.
- [127] Arnet I, Abraham I, Messerli M, Hersberger KE. A method for calculating adherence to polypharmacy from dispensing data records. *Int J Clin Pharm*. 2014 Feb;36(1):192-201.
- [128] Gardarsdottir H, Souverein PC, Egberts TC, Heerdink ER. Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap length. *J Clin Epidemiol*. 2010 Apr;63(4):422-7.
- [129] Nielsen LH, Lokkegaard E, Andreasen AH, Keiding N. Using prescription registries to define continuous drug use: how to fill gaps between prescriptions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Apr;17(4):384-8.
- [130] Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Apr;18(4):310-9.
- [131] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, et al. French health insurance databases: What interest for medical research? *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2015 Jun;36(6):411-7.
- [132] Coloma PM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Nielsson MS, et al. Identification of acute myocardial infarction from electronic healthcare records using different disease coding systems: a validation study in three European countries. *BMJ open*. 2013;3(6).

- [133] Vermeulen MJ, Tu JV, Schull MJ. ICD-10 adaptations of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules performed as well as the original versions. *J Clin Epidemiol*. 2007 Sep;60(9):971-4.
- [134] So L, Evans D, Quan H. ICD-10 coding algorithms for defining comorbidities of acute myocardial infarction. *BMC health services research*. 2006;6:161.
- [135] Kirkman MA, Mahattanakul W, Gregson BA, Mendelow AD. The accuracy of hospital discharge coding for hemorrhagic stroke. *Acta neurologica Belgica*. 2009 Jun;109(2):114-9.
- [136] Kokotailo RA, Hill MD. Coding of stroke and stroke risk factors using international classification of diseases, revisions 9 and 10. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005 Aug;36(8):1776-81.
- [137] Thygesen SK, Christiansen CF, Christensen S, Lash TL, et al. The predictive value of ICD-10 diagnostic coding used to assess Charlson comorbidity index conditions in the population-based Danish National Registry of Patients. *BMC medical research methodology*. 2011;11:83.
- [138] Institut de Veille Sanitaire. Etalonnage du PMSI MCO pour la surveillance des infarctus du myocarde - Année 2003. Juillet 2010. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr>
- [139] Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Mar;19(3):256-65.
- [140] De Roquefeuil LS, A.; Neumann, A.; Merlière, Y. [The Echantillon généraliste de bénéficiaires: representativeness, scope and limits]. *Pratiques et Organisation des Soins* volume. 2009;40(3):213-23.
- [141] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés - Direction de la Stratégie, des Études et des Statistiques. Formation "Architecture et données du SNIIRAM". Février 2015.
- [142] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation - Glossaire. <http://www.atih.sante.fr/glossaire>; Consulté le 16 aout 2016.
- [143] Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Tomas L, et al. Positive predictive value of ICD-9 codes 410 and 411 in the identification of cases of acute coronary syndromes in the Saskatchewan Hospital automated database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Aug;17(8):842-52.
- [144] Cutrona SL, Toh S, Iyer A, Foy S, et al. Validation of acute myocardial infarction in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jan;22(1):40-54.
- [145] Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006 Jan 17;113(2):203-12.
- [146] Chung SC, Sundstrom J, Gale CP, James S, et al. Comparison of hospital variation in acute myocardial infarction care and outcome between Sweden and United Kingdom: population based cohort study using nationwide clinical registries. *BMJ*. 2015;351:h3913.
- [147] Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic

- management of coronary patients from 24 European countries. *European journal of preventive cardiology*. 2015 Feb 16.
- [148] Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, et al. Adherence to secondary prevention medications and four-year outcomes in outpatients with atherosclerosis. *The American journal of medicine*. 2013 Aug;126(8):693-700 e1.
- [149] Fung V, Sinclair F, Wang H, Dailey D, et al. Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *The Permanente journal*. 2010 Spring;14(1):4-10.
- [150] Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, Henry TD, et al. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):62-9.
- [151] Gencer B, Rodondi N, Auer R, Raber L, et al. Reasons for discontinuation of recommended therapies according to the patients after acute coronary syndromes. *European journal of internal medicine*. 2015 Jan;26(1):56-62.
- [152] Byrne M, Walsh J, Murphy AW. Secondary prevention of coronary heart disease: patient beliefs and health-related behaviour. *Journal of psychosomatic research*. 2005 May;58(5):403-15.
- [153] Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: role of illness perceptions and treatment beliefs. *Journal of human hypertension*. 2004 Sep;18(9):607-13.
- [154] Even P, Debre B. *La vérité sur le cholestérol*. Paris: Le Cherche Midi; 2013 9th February 2013.
- [155] Haute Autorité de Santé. Pour un bon usage des statines: Communiqué de presse; 2013 [21 May 2015]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines).
- [156] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 - Rapport. Juin 2014.
- [157] Assurance Maladie. Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins - Point d'information. 29 mai 2013.
- [158] Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016 Mar 14;37(11):908-16.
- [159] Saib A, Sabbah L, Perdrix L, Blanchard D, et al. Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France: the EVANS study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;106(10):511-6.
- [160] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 27.
- [161] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45.
- [162] Hamood H, Hamood R, Green MS, Almog R. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Oct;24(10):1093-104.
- [163] Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, Van Staa T, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ*. 2016;353:i3283.
- [164] Pereira M, Araujo C, Dias P, Lunet N, et al. Age and sex inequalities in the prescription of evidence-based pharmacological therapy following an acute coronary syndrome in Portugal: the EURHOBOP study. *European journal of preventive cardiology*. 2014 Nov;21(11):1401-8.
- [165] Kirchmayer U, Agabiti N, Belleudi V, Davoli M, et al. Socio-demographic differences in adherence to evidence-based drug therapy after hospital discharge from acute myocardial infarction: a population-based cohort study in Rome, Italy. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012 Feb;37(1):37-44.
- [166] Kassab Y, Hassan Y, Abd Aziz N, Ismail O, et al. Patients' adherence to secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. *Int J Clin Pharm*. 2013 Apr;35(2):275-80.
- [167] Kumbhani DJ, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, et al. Predictors of adherence to performance measures in patients with acute myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 2013 Jan;126(1):74 e1-9.
- [168] Hamood H, Hamood R, Green MS, Almog R. Determinants of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction. *European journal of preventive cardiology*. 2015 Jul 21.
- [169] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1243-62.
- [170] Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, et al. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Mar;3(2):120-7.
- [171] Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
- [172] Mitka M. Statin therapy in primary CVD prevention remains a hot-button topic for some. *Jama*. 2011 Nov 16;306(19):2077-8.
- [173] Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*. 2010 Jun 28;170(12):1024-31.
- [174] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
- [175] Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term

- Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
- [176] Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 1;51(1):37-45.
- [177] Wei L, Ebrahim S, Bartlett C, Davey PD, et al. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *BMJ*. 2005 Apr 9;330(7495):821.
- [178] Gouya G, Reichardt B, Ohrenberger G, Wolzt M. Survival of patients discharged after acute myocardial infarction and evidence-based drug therapy. *European journal of epidemiology*. 2007;22(3):145-9.
- [179] Gunnell AS, Einarsdottir K, Sanfilippo F, Liew D, et al. Improved long-term survival in patients on combination therapies following an incident acute myocardial infarction: a longitudinal population-based study. *Heart*. 2013 Sep;99(18):1353-8.
- [180] Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1028-36.
- [181] Kirchmayer U, Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, et al. Effect of evidence-based drug therapy on long-term outcomes in patients discharged after myocardial infarction: a nested case-control study in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):649-57.
- [182] van der Elst ME, Bouvy ML, de Blaey CJ, de Boer A. Effect of drug combinations on admission for recurrent myocardial infarction. *Heart*. 2007 Oct;93(10):1226-30.
- [183] Allen LA, O'Donnell CJ, Giugliano RP, Camargo CA, Jr., et al. Care concordant with guidelines predicts decreased long-term mortality in patients with unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004 May 15;93(10):1218-22.
- [184] Briffa T, Hickling S, Knuiman M, Hobbs M, et al. Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort, 1984-2005. *BMJ*. 2009;338:b36.
- [185] Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ*. 2005 May 7;330(7499):1059-63.
- [186] Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *American journal of epidemiology*. 2008 Aug 1;168(3):329-35.
- [187] Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *Jama*. 2012 Oct 3;308(13):1340-9.
- [188] Puymirat E, Riant E, Aissoui N, Soria A, et al. beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4801.
- [189] Bezin J, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary

syndrome in France. *European journal of clinical pharmacology*. 2014 Apr;70(4):429-36.

## **ANNEXES**

## Annexe 1 – Publications et communications

### Publications et communications issues du travail de thèse

#### Publications

1. **Bezin J**, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, Moore N. The National health insurance claims databases in France, SNIIRAM and EGB: a powerful tool for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (2<sup>ème</sup> soumission).
2. **Bezin J**, Girodet PO, Rabelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, Robinson P, Moore N, Pariente A. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015; 29:586-91.
3. **Bezin J**, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Robinson P, Moore N, Droz-Perroteau C, Fourier-Réglat A. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:429-436.
4. **Bezin J**, Francis F, Nguyen NV, Robinson P, Blin P, Fourier-Réglat A, Pariente A, Moore N. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; ePub 26/07/2016.
5. **Bezin J**, Groenwold RHH, Ali MS, Lassalle R, Robinson P, de Boer A, Moore M, Klungel OH, Pariente A. Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (1<sup>ère</sup> soumission).
6. **Bezin J**, Klungel OH, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Moore N, Pariente A. Effectiveness of medications recommended in secondary prevention after acute coronary syndrome: impact of drug combinations and adherence to treatment. *BMJ* (1<sup>ère</sup> soumission).

#### Communications orales

**Bezin J**, Groenwold RHH, Ali MS, Lassalle R, Robinson P, de Boer A, Moore M, Klungel OH, Pariente A. Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25 (S3):258. 32<sup>nd</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Dublin (Ireland), 25-28 August 2016.

**Bezin J**, Groenwold RHH, Ali MS, Lassalle R, Robinson P, de Boer A, Moore M, Klungel OH, Pariente A. Comparative effectiveness of recommended versus less intensive drug combinations in secondary prevention of acute coronary syndrome in France. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016; 30 (S1):13. *20<sup>ème</sup> Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Nancy (France), 19-21 avril 2016.*

**Bezin J**, Francis F, Nguyen NV, Fourier-Réglat A, Moore N. Impact d'une intervention médiatique sur l'utilisation de statines chez des patients de tous risques cardio-vasculaires. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2015; 63 (S2):S46. *9<sup>ème</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN), Montpellier (France), 20-22 mai 2015.*

**Bezin J**, Lassalle R, Abouelfath A, Dureau-Pournin C, Droz-Perroteau C, Moore N, Fourier-Réglat A. Persistence to cardiovascular treatment in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22 (S1):385. *29<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Montréal (Canada), 25-28 August 2013.*

#### Communications affichées

**Bezin J**, Dugrand A, Moore N, Fourier-Réglat A, Pariente A. Impact of hospital stays on evaluation of adherence to chronic cardiovascular treatment in the French reimbursement database – IHSAC study. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29 (S1):42. *19<sup>ème</sup> Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Caen (France), 21-23 avril 2015.*

**Bezin J**, Ferreira P, Touya M, Gilleron V, Rambelomanana S, Girodet PO, Moore N, Pariente A. Performance of ICD-10 codes in a computerized hospital database for identification of acute coronary syndrome - PACINO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23 (S1):451. *30<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Taipei (Taiwan), 24-27 October 2014.*

**Bezin J**, Touya M, Lebrun C, Gilleron V, Fourier-Réglat A, Moore N. Identification of incident cardiovascular events using the hospital PMSI database: a feasibility study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22 (S1):214. *29<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Montréal (Canada), 25-28 August 2013.*

**Bezin J**, Lassalle R, Abouelfath A, Dureau-Pournin C, Fourier-Réglat A, Moore N, Droz-Perroteau C. Evolution of the prevalence, incidence, treatment patterns and mortality in patients with acute coronary syndrome in France from 2004 to 2009. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22 (S1):456. *29<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Montréal (Canada), 25-28 August 2013.*

**Autre publication sur le thème de la prévention secondaire du syndrome coronaire aigu**

Salvo F, **Bezin J**, Bosco-Levy P, Letinier L, Blin P, Pariente A, Moore N. Pharmacological treatments of cardiovascular diseases: evidences from real-life studies. *Pharmacol Res.* 2016; *ePub 05/08/2016.*

## Annexe 2 – Autorisations réglementaires SNIIRAM



### Décision d'approbation n°101 de l'Institut des Données de Santé du 25 novembre 2014

- Vu la demande de l'INSERM concernant une étude sur « Les bêtabloquants dans la prévention secondaire du syndrome coronaire aigu : efficacité et risque en situation réelle de soins - Etude B2-PAC»
- Vu l'avis du Comité d'Experts de l'IDS en date du 15 septembre 2014
- Vu l'arrêté mentionné à l'article L. 161-28-1 du code de la sécurité sociale
- Vu le règlement intérieur de l'Institut des Données de Santé

Le Bureau de l'IDS constate :

- Que la demande de l'INSERM est recevable au titre de l'arrêté mentionné à l'article L.161-28-1 du code de la sécurité sociale ;
- Que l'INSERM s'engage à respecter la charte de déontologie de l'IDS.

Le Bureau de l'IDS approuve la demande de l'INSERM d'extraction d'un échantillon de données du SNIIRAM (ambulatoires et hospitalières), ainsi que l'extension de la période d'étude aux années 2009 à 2014, dans le cadre de l'étude citée ci-dessus.

Cette approbation, conformément à l'arrêté mentionné à l'article L.161-28-1 du code de la sécurité sociale, sera transmise par l'IDS, à la CNIL.

Le Président de l'Institut des Données de Santé

Par déléguation du Directeur  
Christian Babusiaux

Richard DECOTTIGNIES



Le Vice-Président délégué

A l'attention de Mme Carole PIERRART

Monsieur Yves LEVY  
PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL  
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA  
RECHERCHE MEDICALE  
INSERM  
8 RUE DE LA CROIX JARRY  
75013 - PARIS CEDEX 13

Paris, le 17 AVR. 2015

N/Réf. : MMS/DMS/AE151024

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

**Décision DE-2015-027 autorisant l'INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité une étude sur les bêtabloquants dans la prévention secondaire du syndrome coronaire aigu : efficacité et risque en situation réelle de soin - Etude B2-PAC (Demande d'autorisation n° 1818647)**

Monsieur le Président,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

ETUDE SUR LES BETABLOQUANTS DANS LA PREVENTION SECONDAIRE DU SYNDROME CORONAIRE AIGU : EFFICACITE ET RISQUE EN SITUATION REELLE DE SOINS - ETUDE DE COHORTE A PARTIR DE LA BASE DE DONNEES DU SNIIRAM - ETUDE B2-PAC

Ce traitement relève de la procédure des articles 62 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Vous indiquez que des mesures de sécurité physique et logique seront mises en place pour garantir la confidentialité des données et que le traitement informatique des données sera réalisé sous votre responsabilité et celle de vos collaborateurs.

J'attire votre attention sur les obligations qui incombent à ces personnes qui doivent :

- n'utiliser les fichiers qu'à des fins d'analyse comparative de l'activité de soins,
- respecter et faire respecter le secret des informations cédées par toutes les personnes susceptibles de travailler sur ces données, ces personnes étant astreintes par écrit au secret professionnel,

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés (CIL) de la CNIL.

- prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations ainsi transmises et notamment empêcher qu'elles ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des tiers non autorisés,
- ne pas rétrocéder ou divulguer à des tiers les informations fournies sous quelque forme que ce soit,
- ne pas procéder à des rapprochements, interconnexions, mises en relation, appariements avec tout fichier de données directement ou indirectement nominatives ou toute information susceptible de révéler l'identité d'une personne et/ou son état de santé,
- ne pas utiliser de façon détournée les informations transmises, notamment à des fins de recherche ou d'identification des personnes.


En outre, le responsable du projet devra s'engager à ce que les informations tirées des exploitations de fichiers et susceptibles d'être diffusées se présentent uniquement sous la forme de statistiques agrégées de telle sorte que les personnes concernées ne puissent pas être identifiées.

Le croisement de plus d'une des quatre variables sensibles (code commune, date des soins, mois et années de naissance, date de décès) avec d'autres données n'est pas autorisé dans le cadre du présent traitement.

La durée de conservation relative aux catégories de données est fixée à trois ans.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes salutations distinguées.



Marie-France MAZARS

**Titre : Evaluation pharmaco-épidémiologique de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire cardiovasculaire**

**Résumé :** En France, le syndrome coronaire aigu (SCA) représente environ 100 000 hospitalisations par an. Il est recommandé, en prévention secondaire du SCA, un traitement combinant quatre classes médicamenteuses : bêtabloquants, antiagrégants plaquettaires, statines, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (combinaison BASI). L'objectif de ce travail était l'étude, en situation réelle de soin et en population générale, de l'utilisation et de l'effectivité de la combinaison thérapeutique recommandée en prévention secondaire du SCA. Nous avons d'abord exploré le potentiel représenté par les bases de données médico-administratives françaises pour cette évaluation. Nous avons ensuite étudié l'utilisation de la combinaison BASI : 42 % des patients étaient traités par la combinaison BASI en post-SCA et 57 % d'entre eux étaient encore traités à deux ans ; la persistance au traitement était plus faible chez les patients âgés, chez ceux ayant d'autres co-morbidités et chez ceux ayant eu un SCA de nature autre qu'un infarctus du myocarde. Nous avons enfin étudié l'effectivité de la combinaison BASI : la combinaison BASI était la combinaison thérapeutique la plus effective à long terme après un SCA chez les patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque ; chez les patients sans antécédent de ce type la combinaison sans bêtabloquants n'était pas associée à une augmentation du risque. Ces résultats permettent de reconsidérer l'intérêt à long terme de l'ensemble de la combinaison BASI en post-SCA chez tous les patients et mettent en avant la nécessité de renforcer les stratégies d'éducation thérapeutique.

**Mots clés :** Pharmaco-épidémiologie ; Syndrome coronaire aigu ; Prévention secondaire ; Bêtabloquant ; Antiagrégant plaquettaire ; Statine ; Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

---

**Title: Pharmacoepidemiological evaluation of the recommended drug combination in cardiovascular secondary prevention**

**Abstract:** Acute coronary syndrome (ACS) causes approximately 100,000 hospitalisations per year in France. In secondary prevention of ACS, guidelines advocate pharmacological treatment combining four drug classes: beta-blockers, antiplatelet agents, statins and angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers (recommended combination). The aim of this work was to study, in real life and among the general population, the use and the effectiveness of the recommended combination for secondary prevention of ACS. Firstly, we explored the potential represented by the French claims databases in this context. Secondly, we studied the use of the recommended combination: 42% of patients were treated with the recommended combination in post-ACS and 57% of them were still treated two years after; persistence to combination was lower in older patients, in those with other comorbidities and those who had an ACS different of myocardial infarction. Thirdly, we studied the effectiveness of the recommended combination: the recommended combination was the most effective combination therapy at long-term in post-ACS patients with history of heart failure; in patients without such history the combination without beta-blockers was not associated with an increased risk. These results could help reconsidering the long-term interest of the full recommended combination in all ACS patients and highlight the need to strengthen patient education strategies.

**Keywords:** Pharmacoepidemiology; Acute coronary syndrome; Secondary prevention; Beta-blockers; Antiplatelet agents; Statins; Angiotensin converting enzyme inhibitors; Angiotensin receptor blockers

---

**Unité de recherche**

Bordeaux Population Health Research Center INSERM U1219, Equipe « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations ».  
Université de Bordeaux, Site de Carreire, Bâtiment Pharmacie, quatrième tranche, troisième étage. Case 121, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France