

# Prothèses de hanche métalliques et Risque de cardiotoxicité

Marion Lassalle, Sandrine Colas, Annie Rudnichi,  
Mahmoud Zureik, Rosemary Dray-Spira

Pôle épidémiologie des produits de santé  
Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM)

**Journées ÉMOIS 2017 - Nancy**  
**Jeudi 23 et vendredi 24 Mars**

# Contexte – PTH et Couples de frottement

## ◆ 4 principaux couples de frottement des prothèses totales de hanche (PTH)

Implant de tête fémorale-Composant acétabulaire

- Métal-Polyéthylène (**MoP**)
- Céramique-Polyéthylène (**CoP**)
- Métal-Métal (**MoM**)
- Céramique-Céramique (**CoC**)

## ◆ Alliages Chrome-Cobalt (Cr-Co)



# Contexte – Populations cibles

## ◆ MoP et CoP

- Patients âgés
- Usure du PE → risque de descellement aseptique

## ◆ MoM et CoC

- Patients jeunes, actifs

## ◆ MoM : Contre-indications liées au relargage métallique

- Allergie au Cr/Co
- Insuffisants rénaux
- Femmes en âge de procréer

# Contexte – Cardiotoxicité

◆ **Cobalt** : « Quebec Beer-Drinkers' cardiomyopathy » (Morin et al., 1967)

## ◆ Prothèses de hanche métalliques

- 19 case reports
- 2 études épidémiologiques

❖ Étude transversale (Prentice et al., 2013)

*Réduction de la fraction d'éjection cardiaque (7%) chez les porteurs de prothèses de resurfaçage métalliques vs. PTH non MoM*

*Limites : Faible nombre de patients inclus (n=60), cardiotoxicité étudiée comme critère secondaire*

❖ Étude de cohorte rétrospective (Gillam et al., 2017)

*Augmentation du risque d'IC (HRa 3,21 [1,59-6,47]) chez les hommes porteurs de PTH MoM à large tête vs. PTH MoP*

*Limites : Non généralisable à la population générale*

⇒ **Résultats à confirmer**

# Objectifs

- ◆ Estimer le risque de cardiomyopathie dilatée (CMD) ou d'insuffisance cardiaque (IC) en lien avec les prothèses totales de hanche (PTH) métalliques, à partir des données du SNIIRAM

# Matériels et méthodes – Population

## ◆ Critères d'inclusion

- 1<sup>ère</sup> arthroplastie entre 2008 et 2011 (hors indication post-traumatique)
- Âge  $\geq$  55 ans
- Absence d'antécédent d'IC ou de CMD

## ◆ 2 sous-cohortes de patients présentant des profils comparables

- MoP vs. CoP (réf.)
- MoM vs. CoC (réf.)

# Matériels et méthodes

## ◆ Événement

- Hospitalisation ou ALD
  - ❖ Insuffisance cardiaque (IC) : I50, I11, I13, K76.1, J81
  - ❖ Cardiomyopathie dilatée (CMD) : I42.0

⇒ **Critère de jugement combiné IC ou CMD**

## ◆ Suivi

Depuis la date de 1<sup>ère</sup> pose de PTH jusqu'à

- IC ou CMD
- Décès
- Date de point : 31/12/2015

# Matériels et méthodes – Covariables

	<b>COVARIABLES</b>
<b>Caractéristiques du patient</b>	Âge, Sexe, CMUc
<b>Caractéristiques de la prothèse / Autres facteurs d'exposition métallique</b>	Ciment, Col modulaire, Prothèse totale de genou, Stent
<b>Comorbidités cardiovasculaires</b>	Cardiopathie ischémique, Fibrillation auriculaire, Hypertrophie ventriculaire gauche, Valvulopathie, Hypertension artérielle
<b>Comorbidités psychiatriques</b>	Dépression (...)
<b>Comorbidités endocriniennes et métaboliques</b>	Diabète, Indicateur d'obésité morbide (...)
<b>Autres comorbidités</b>	Cancer, Insuffisance rénale chronique (...)
<b>Mode de vie</b>	Indicateur d'éthylisme chronique, de tabagisme traité



# Mat. et Méth. – Analyses statistiques

## ◆ Modèles de Cox

- Dans chaque sous-cohorte
- Ajustement sur chacune des covariables d'intérêt
- Stratification sur le sexe

## ◆ Analyses de sensibilité

# Résultats – Caractéristiques à l'inclusion

**453 046 Patients**, ≥ 55 ans, ayant reçu une arthroplastie de la hanche de 2008 à 2011, sortis vivants du séjour

## Exclusions

Antécédent de pose/révision (2006-incl.)	N=53 078
Implantation bilatérale	N=463
Prothèse partielle	N=15 020
Indication post-traumatique	N=111 747
Caract. prothétiques manquantes ou incohérentes	N=25 223
Antécédent d'IC ou de CMD	N=15 007
Antécédent cardiovasculaire autre	N=2 130

**N=197 696\***

## 255 350 Patients inclus

Primo-implantés par PTH unilatérale (hors indication post-traumatique), en France de 2008 à 2011

**MoP : 93 581 (37%) ; CoP : 58 095 (23%)**

**MoM : 11 298 (4%) ; CoC : 92 376 (36%)**

\*Un même patient peut présenter plusieurs critères d'exclusions.

# Résultats – Caractéristiques à l'inclusion

	Sous-cohorte MoP-CoP (n=151 676)			Sous-cohorte MoM-CoC (n=103 674)		
	MoP (n=93 581)	CoP (n=58 095)	<i>p</i>	MoM (n=11 298)	CoC (n=92 376)	<i>p</i>
Âge, moy (SD)	75,9 (8,0)	73,0 (8,1)	**	67,7 (8,1)	67,9 (8,0)	*
Sexe masculin, n (%)	33 967 (36,3)	23 920 (41,2)	**	6 104 (54,0)	45 149 (48,9)	**
Cardiopathie ischémique, n (%)	8 873 (9,5)	4 837 (8,3)	**	774 (6,9)	5 830 (6,3)	*
Hypertension artérielle, n (%)	59 561 (63,7)	35 021 (60,3)	**	5 892 (52,2)	47 055 (50,9)	*
Indicateur d'obésité morbide, n (%)	10 457 (11,2)	7 030 (12,1)	**	1 361 (12,1)	10 701 (11,6)	NS
Indicateur de tabagisme traité, n (%)	6 731 (7,2)	4 323 (7,4)	NS	975 (8,6)	7 346 (8,0)	*
Indicateur d'éthylisme chronique, n (%)	1 909 (2,0)	1 112 (1,9)	NS	258 (2,3)	1 931 (2,1)	NS

Test de Chi2 pour les variables qualitatives, de Wilcoxon pour l'âge. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  NS: non significatif

# Résultats

Sous-cohorte MoP-CoP	Incidence IC/CMD, N (%)		Modèles ajustés sur l'âge et/ou le sexe	Modèles complets
	MoP (n=93 581)	CoP (n=58 095)	HR IC 95%	HRa IC 95%
<b>Population totale</b>	11 540 (12,3)	5 552 (9,6)	<b>1.10 [1.07-1.14]</b>	<b>1.08 [1.05-1.12]</b>
<b>Stratification sur le sexe</b>				
<i>Hommes (n=57 887)</i>	4 817 (14,2)	2 676 (11,2)	1.09 [1.04-1.14]	1.07 [1.02-1.12]
<i>Femmes (n=93 789)</i>	6 723 (11,3)	2 876 (8,4)	1.11 [1.06-1.16]	1.09 [1.04-1.14]
Sous-cohorte MoM-CoC	MoM (n=11 298)	CoC (n=92 376)	HR IC 95%	HRa IC 95%
<b>Population totale</b>	815 (7,2)	5 379 (5,8)	1.13 [1.05-1.21]	1.11 [1.03-1.19]
<b>Stratification sur le sexe</b>				
<i>Hommes (n=51 253)</i>	461 (7,6)	3 067 (6,8)	1.06 [0.96-1.17]	1.04 [0.94-1.15]
<i>Femmes (n=52 421)</i>	354 (6,8)	2 312 (4,9)	<b>1.20 [1.07-1.34]</b>	<b>1.20 [1.07-1.35]</b>

# Discussion/Conclusion

## ◆ Forces

- Cohorte représentative de la population nationale
- Ajustement sur un large nombre de covariables
- Durée de suivi cohérente avec l'évolution de la maladie

## ◆ Limites

- Confusion résiduelle
- Pas de mesure biologique de l'exposition métallique

## ◆ Risque faiblement augmenté d'IC/CMD, principalement avec les MoM chez les femmes – Hypothèses :

- Taux d'exposition aux métaux supérieurs
- Sensibilité accrue à la toxicité métallique

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

# Matériels et méthodes – Covariables

## ◆ Facteurs de risque cardio-vasculaire

- Cardiopathie ischémique
- Fibrillation auriculaire
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Maladie vavulaire
- Hypertension artérielle
  
- Dépression
- Traitement médicamenteux hypnotique
- Traitement médicamenteux psychiatrique (hors antidépresseurs et hypnotiques)
  
- Diabète
- Indicateur d'obésité morbide
- Dyslipidémie
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Autres maladies endocriniennes (incluant dysthyroïdies)

## Références

Angelow et al. Towards risk factor assessment in inflammatory dilated cardiomyopathy: the SFB/TR 19 study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Oct;14(5):686-93.

Pinto et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016 Jun 14;37(23):1850-8.

Mosterd et al. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46.

Bui et al. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011 Jan;8(1):30-41. Kenchaiah et al. Risk factors for heart failure. Med Clin North Am. 2004 Sep;88(5):1145-72.

# Matériels et méthodes – Covariables

## ◆ Facteurs de risque cardio-vasculaire (suite)

- Indicateur d'éthylisme chronique
- Tabagisme traité
  
- Cancer
- Traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- Hémochromatose
- Infection grave
- Insuffisance rénale chronique
- Maladie respiratoire chronique
- Maladie inflammatoire chronique (incluant polyarthrite rhumatoïde)

### Références

Angelow et al. Towards risk factor assessment in inflammatory dilated cardiomyopathy: the SFB/TR 19 study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Oct;14(5):686-93.

Pinto et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2016 Jun 14;37(23):1850-8.

Mosterd et al. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46.

Bui et al. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011 Jan;8(1):30-41. Kenchaiah et al. Risk factors for heart failure. Med Clin North Am. 2004 Sep;88(5):1145-72.



# Mat. et Méth. : Analyses statistiques

## ◆ Descriptive

- Chi2, Wilcoxon

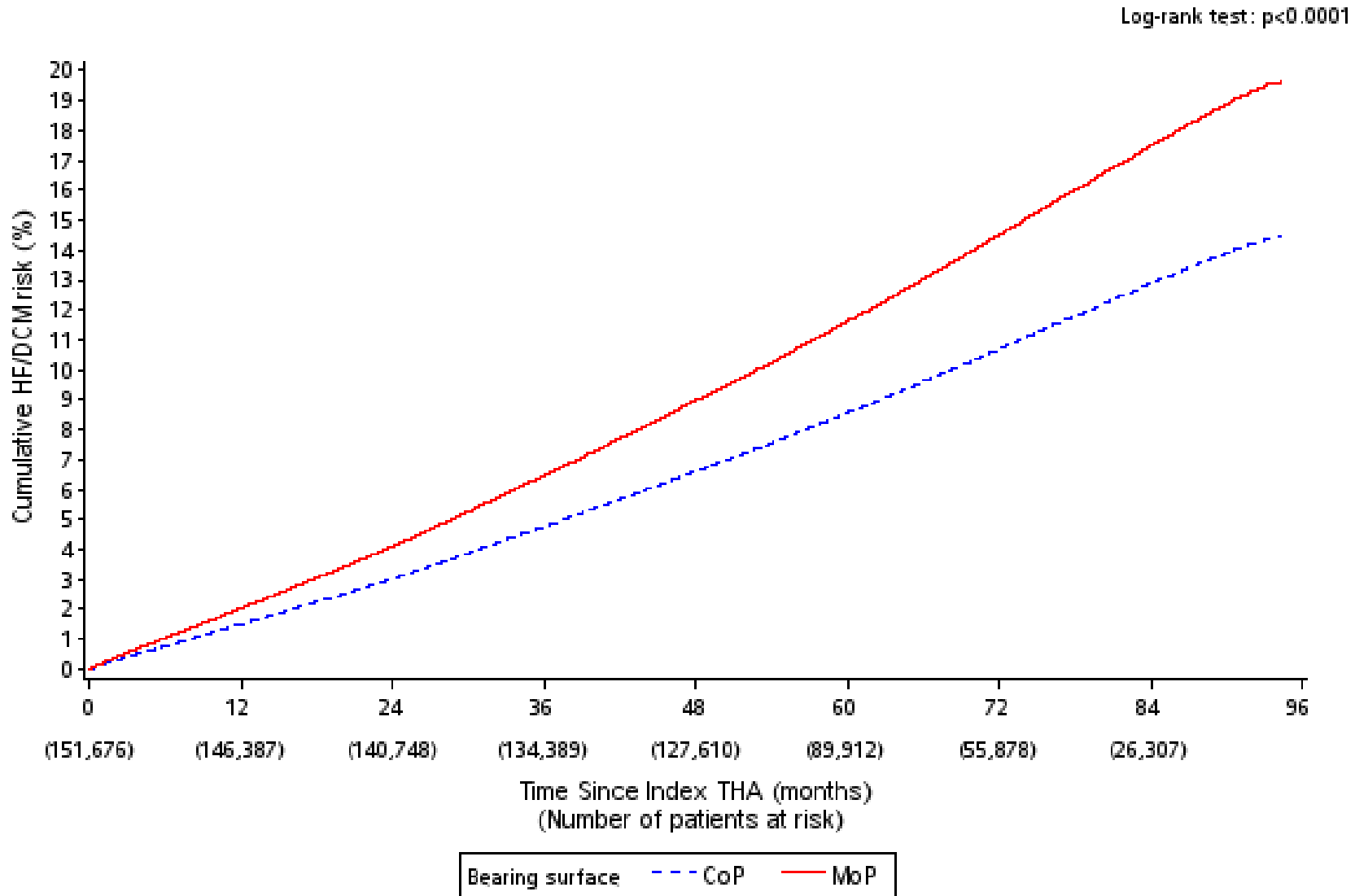
## ◆ Modèles de Cox

- Univariés, pas à pas ascendants ( $p < 0,05$ ), puis complets
- Stratification sur le sexe et par classe d'âge

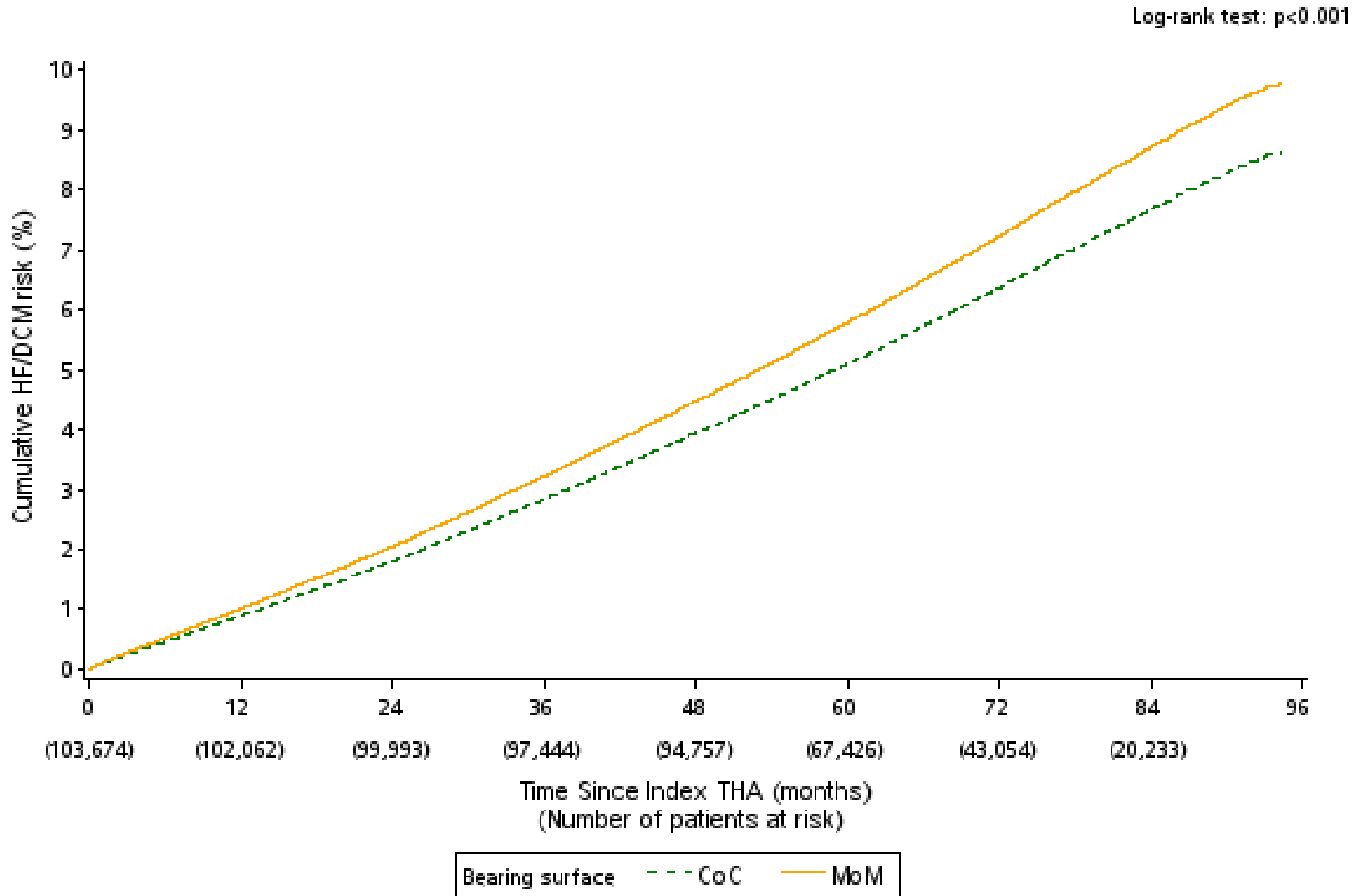
## ◆ Analyses de sensibilité

- Variables dépendantes du temps
  - ❖ Révision par PTH MoM et PTH MoM controlatérale
- Âge en échelle de temps
- Score de propension
- Risques compétitifs (Fine-Gray)
- Exclusion des événements et des décès précoces
  - ❖ *dans le mois suivant l'inclusion, dans les 3 mois, dans les 6 mois*
- Événement : IC I50 ou CMD I42.0

# Kaplan Meier cumulative HF/DCM risk according to bearing surface – Sub-cohort MoP-CoP



# Kaplan Meier cumulative HF/DCM risk according to bearing surface – Sub-cohort MoM-CoC



# Description des sous-cohortes

Caractéristiques, n (%)	Sous-cohorte MoP-CoP			Sous-cohorte MoM-CoC		
	PTH MoP n=93,581	PTH CoP n=58,095	p	PTH MoM n=11,298	PTH CoC n=92,376	p
Âge, moy (SD)	75.9 (8.0)	73.0 (8.1)	**	67.7 (8.1)	67.9 (8.0)	*
Sexe masculin	33,967 (36.3%)	23,920 (41.2%)	**	6,104 (54.0%)	45,149 (48.9%)	**
Bénéficiaire de la CMUc	1,021 (1.1%)	617 (1.1%)	NS	153 (1.4%)	1,379 (1.5%)	NS
Utilisation de ciment lors de la pose de PTH à l'inclusion	41,158 (44.0%)	19,032 (32.8%)	**	3,122 (27.6%)	12,788 (13.8%)	**
Implantation d'un col modulaire à l'inclusion	2,089 (2.2%)	1,032 (1.8%)	**	780 (6.9%)	3,310 (3.6%)	**
Implantation d'une PTG	2,960 (3.2%)	1,809 (3.1%)	NS	240 (2.1%)	2,080 (2.3%)	NS
Implantation d'un stent	537 (0.6%)	356 (0.6%)	NS	62 (0.6%)	545 (0.6%)	NS
Cardiopathie ischémique	8,873 (9.5%)	4,837 (8.3%)	**	774 (6.9%)	5,830 (6.3%)	*
Fibrillation auriculaire	6,508 (7.0%)	3,214 (5.5%)	**	466 (4.1%)	3,555 (3.9%)	NS
Hypertrophie ventriculaire gauche	329 (0.4%)	192 (0.3%)	NS	20 (0.2%)	220 (0.2%)	NS
Maladie valvulaire	3,375 (3.6%)	2,222 (3.8%)	*	244 (2.1%)	2,266 (2.45%)	NS
Hypertension artérielle	59,561 (63.7%)	35,021 (60.3%)	**	5,892 (52.2%)	47,055 (50.9%)	*
Dépression	12,122 (13.0%)	6,502 (11.2%)	**	1,041 (9.2%)	9,558 (10.4%)	**
Délivrance de médicaments hypnotiques	7,775 (8.3%)	4,449 (7.7%)	**	720 (6.4%)	5,974 (6.5%)	NS
Délivrance de médicaments psychiatriques (hors antidépresseurs)	439 (0.5%)	227 (0.4%)	*	34 (0.3%)	349 (0.4%)	NS
Diabète	11,301 (12.1%)	6,855 (11.8%)	NS	1,196 (10.6%)	9,672 (10.5%)	NS
Obésité	10,457 (11.2%)	7,030 (12.1%)	**	1,361 (12.1%)	10,701 (11.6%)	NS
Dyslipidémie	34,518 (36.9%)	21,225 (36.5%)	NS	3,690 (32.7%)	30,878 (33.4%)	NS
Syndrome d'apnée du sommeil	2,000 (2.1%)	1,412 (2.4%)	**	317 (2.8%)	2,342 (2.5%)	NS
Maladie endocrinienne	9,363 (10.0%)	5,737 (9.9%)	NS	914 (8.1%)	8,256 (8.9%)	*
Éthylisme chronique	1,909 (2.0%)	1,112 (1.9%)	NS	258 (2.3%)	1,931 (2.1%)	NS
Tabagisme traité	6,731 (7.2%)	4,323 (7.4%)	NS	975 (8.6%)	7,346 (8.0%)	*
Cancer	10,132 (10.8%)	5,312 (9.1%)	**	832 (7.36%)	7,228 (7.8%)	NS
Délivrance de médicaments AINS	15,107 (16.1%)	10,339 (17.8%)	**	2,086 (18.5%)	18,950 (20.5%)	**
Hémochromatose	206 (0.2%)	141 (0.2%)	NS	38 (0.3%)	289 (0.3%)	NS
Infection grave	12,587 (13.5%)	6,341 (10.9%)	**	952 (8.4%)	8,189 (8.9%)	NS
Insuffisance rénale chronique	2,078 (2.2%)	1,129 (1.9%)	**	108 (1.0%)	940 (1.0%)	NS
Maladie respiratoire	9,105 (9.7%)	5,252 (9.0%)	**	955 (8.5%)	7,473 (8.1%)	NS
Maladie inflammatoire	2,878 (3.2%)	1,513 (2.6%)	**	284 (2.5%)	2,066 (2.2%)	NS

Test de Chi2 pour les variables qualitatives, de Man-Whitney pour l'âge. \*p<0.05 \*\*p<0.01

# Analyses univariées

## Stratif. sur le sexe et ajust. sur l'âge

Caractéristiques	Sous-Cohorte MoP-CoP (n=151,676)				Sous-Cohorte MoM-CoC (n=103,674)			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Couple de frottement	1.09 [1.04-1.14]	**	1.11 [1.06-1.16]	**	1.06 [0.96-1.17]	NS	1.20 [1.07-1.34]	**
Bénéficiaire de la CMUC	1.68 [1.31-2.17]	**	1.47 [1.19-1.82]	**	1.45 [1.04-2.02]	*	1.91 [1.40-2.62]	**
Utilisation de ciment lors de la pose de PTH à l'inclusion	1.09 [1.04-1.14]	**	1.08 [1.04-1.13]	**	1.11 [1.02-1.22]	*	1.02 [0.93-1.12]	NS
Implantation d'un col modulaire à l'inclusion	0.93 [0.79-1.11]	NS	1.18 [1.03-1.36]	*	0.90 [0.76-1.08]	NS	1.21 [1.02-1.44]	*
Implantation d'une PTG	1.20 [1.06-1.37]	**	1.22 [1.10-1.35]	**	1.29 [1.06-1.57]	*	1.40 [1.16-1.69]	**
Implantation d'un stent	1.68 [1.40-2.02]	**	1.84 [1.43-2.38]	**	1.57 [1.20-2.06]	**	2.71 [1.72-4.25]	**
Cardiopathie ischémique	1.85 [1.75-1.95]	**	2.07 [1.96-2.19]	**	2.22 [2.05-2.41]	**	2.21 [1.96-2.50]	**
Fibrillation auriculaire	2.30 [2.17-2.44]	**	2.73 [2.57-2.89]	**	2.56 [2.33-2.81]	**	2.83 [2.49-3.21]	**
Hypertrophie ventriculaire gauche	2.00 [1.56-2.57]	**	2.26 [1.78-2.88]	**	2.15 [1.43-3.24]	**	2.02 [1.17-3.49]	*
Maladie valvulaire	1.84 [1.68-2.00]	**	1.95 [1.81-2.10]	**	1.95 [1.69-2.24]	**	2.53 [2.19-2.93]	**
Hypertension artérielle	1.96 [1.86-2.07]	**	2.23 [2.11-2.35]	**	2.18 [2.02-2.36]	**	2.45 [2.23-2.69]	**
Dépression	1.35 [1.24-1.47]	**	1.28 [1.22-1.35]	**	1.31 [1.14-1.50]	**	1.36 [1.23-1.51]	**
Délivrance de médicaments hypnotiques	1.51 [1.39-1.65]	**	1.31 [1.23-1.39]	**	1.65 [1.45-1.88]	**	1.52 [1.36-1.70]	**
Délivrance de médicaments psychiatriques (hors antidépresseurs)	1.46 [0.99-2.16]	NS	1.06 [0.76-1.48]	NS	0.80 [0.38-1.67]	NS	0.73 [0.33-1.62]	NS
Diabète	1.62 [1.53-1.71]	**	1.82 [1.72-1.92]	**	1.95 [1.80-2.11]	**	1.98 [1.78-2.20]	**
Obésité	1.63 [1.53-1.74]	**	1.87 [1.76-1.98]	**	1.98 [1.82-2.16]	**	2.09 [1.88-2.33]	**
Dyslipidémie	1.23 [1.17-1.29]	**	1.14 [1.10-1.19]	**	1.40 [1.31-1.49]	**	1.23 [1.14-1.33]	**
Syndrome d'apnée du sommeil	1.73 [1.57-1.92]	**	2.18 [1.86-2.55]	**	1.94 [1.70-2.22]	**	2.65 [2.05-3.42]	**
Maladie endocrinienne	1.40 [1.25-1.57]	**	1.18 [1.11-1.24]	**	1.52 [1.29-1.80]	**	1.14 [1.03-1.27]	*
Éthylisme chronique	2.29 [2.05-2.56]	**	2.29 [1.90-2.77]	**	2.48 [2.13-2.88]	**	3.57 [2.61-4.89]	**
Tabagisme traité	1.81 [1.70-1.93]	**	1.87 [1.72-2.03]	**	2.33 [2.14-2.54]	**	1.95 [1.69-2.25]	**
Cancer	1.11 [1.04-1.19]	**	1.30 [1.21-1.40]	**	1.27 [1.15-1.40]	**	1.16 [1.00-1.34]	*
Délivrance de médicaments AINS	0.86 [0.80-0.93]	**	0.85 [0.80-0.90]	**	0.97 [0.88-1.07]	NS	0.92 [0.83-1.02]	NS
Hémochromatose	1.07 [0.69-1.64]	NS	0.81 [0.42-1.55]	NS	0.73 [0.38-1.40]	NS	1.17 [0.49-2.82]	NS
Infection grave	1.47 [1.38-1.57]	**	1.49 [1.41-1.57]	**	1.53 [1.38-1.69]	**	1.55 [1.39-1.72]	**
Insuffisance rénale chronique	2.07 [1.87-2.30]	**	1.94 [1.75-2.15]	**	2.39 [1.99-2.86]	**	2.38 [1.89-2.99]	**
Maladie respiratoire	1.80 [1.70-1.91]	**	1.86 [1.75-1.97]	**	2.25 [2.07-2.45]	**	1.93 [1.72-2.16]	**
Maladie inflammatoire	1.12 [0.96-1.31]	NS	1.46 [1.32-1.61]	**	1.25 [1.00-1.56]	NS	1.43 [1.17-1.75]	**

\*p<0.05 \*\*p<0.01