

Numéro unique de document : GT272015023

Date document : 14 octobre 2015

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des produits de santé

Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé

Séance du 16 juillet 2015 approuvée le 15 octobre 2015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Eric BRANGER	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre DUCIMETIERE	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis ELBAZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Agnès FOURNIER	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine HILL	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE BERA	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel LAGARDE	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence MENEGAUX	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Antoine PARIENTE	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Vanessa PAULY	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Catherine QUANTIN	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Virginie RINGA	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès SOMMET	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Stéphane TELLEZ	Membre du GT	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascale TUBERT-BITTER	Membre du GT		<input checked="" type="checkbox"/>
<u>Invités extérieurs</u>			
Catherine DROITCOURT	CHU RENNES	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alain DUPUY	CHU RENNES	<input checked="" type="checkbox"/>	
Delphine LEFEUVRE	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel OGER	CRPV Rennes		<input checked="" type="checkbox"/> (conférence téléphonique)
Caroline RAULT	CRPV Rennes		<input checked="" type="checkbox"/> (conférence téléphonique)
Javier NICOLAU	INVS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alain WEILL	CNAMTS	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Participants ANSM : Pôle épidémiologie</u>			
Guillaume AVENIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dan BEZIZ	Evaluateur stagiaire pôle EPS		
Marion BERTRAND	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Kim BOUILLON	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Sandrine BRINDEJONC-COLAS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cédric COLLIN	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Rosemary DRAY-SPIRA	Chef de pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Joël COSTE	Expert		<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile FRANCOIS	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Julien KIRCHGESNER	Evaluateur interne pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Magali LEMAITRE	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Camille MARGUERITE	Interne pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Sara MIRANDA	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pierre NGUYEN	Evaluateur stagiaire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fanny RAGUIDEAU	Evaluateur pôle EPS		<input checked="" type="checkbox"/>
Hédia MIZOURI	Gestionnaire pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Annie RUDNICH	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aurore TRICOTEL	Evaluateur pôle EPS	<input checked="" type="checkbox"/>	
Mahmoud ZUREIK	Directeur STRAT	<input checked="" type="checkbox"/>	
<u>Invités ANSM</u>			
Mouna ABANE	Evaluateur CARDIO/VASC	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie BONNET	Evaluateur stagiaire BIOVAC	<input checked="" type="checkbox"/>	
Alexis JAQUET	Evaluateur vigilance BIOVAC/VACCIN	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle MORER	Evaluateur clinique BIOVAC/VACCIN	<input checked="" type="checkbox"/>	
Carine MULLENS	Evaluateur stagiaire CARDIO	<input checked="" type="checkbox"/>	
Caroline SEMAILLE	Directrice INHEP	<input checked="" type="checkbox"/>	

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption du CR du Groupe de travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé en date du 09/04/15 (14 h 00)	Pour adoption
2.	Annnonce des conflits d'intérêts (14 h 05)	
3.	Dossiers thématiques	
3.1	Etude vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : présentation des résultats. (14 h 10)	Pour discussion

3.2	Etude du risque suicidaire chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne orale (ISO-PSY) : Discussion du protocole d'étude (15 h 10)	Pour information
3.3	Relais héparine-AVK/AOD et risque hémorragique dans la fibrillation auriculaire sans complication : Discussion du protocole d'étude (16 h 00)	Pour information
4.	Tour de Table	

Déroulement de la séance

1. INTRODUCTION	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	NA
Horaire de passage	14 :30 à 14 :35
Le compte rendu du Groupe de Travail Etudes Epidémiologiques des Produits de Santé du 09 avril 2015 a été adopté. L'avis du groupe sera indiqué de façon non individualisé sauf si demande explicite du membre.	
2. Annonce des conflits d'intérêts (14 h 35)	
Nom du Président	Mahmoud ZUREIK
<i>Concernant les membres de la Commission, aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée pour la présente séance.</i>	
3. Dossiers thématiques	
3.1 Etude vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : présentation des résultats. (14 h 40)	Pour discussion
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Responsable du dossier	Alexis ELBAZ (rapporteur)
Nom de l'évaluateur	Sara MIRANDA
Horaire de passage	14 h 40 – 15 h 00

Contexte :

L'infection à papillomavirus (HPV) est une infection sexuellement transmissible très fréquente dans la population générale. Parmi la centaine de papillomavirus (HPV) connue, 40 sont à tropisme génital préférentiel et une quinzaine est associée à des cancers. Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV oncogènes.

Deux vaccins sont disponibles contre les infections dues à certains HPV : Gardasil[®], vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18) commercialisé en France depuis 2006 et Cervarix[®], vaccin bivalent (types 16 et 18) depuis 2008. Le profil de sécurité de ces vaccins est surveillé de près depuis la mise sur le marché, notamment le risque potentiel de maladies auto-immunes (MAI). En effet, plusieurs mécanismes d'induction ou stimulation de l'auto-immunité ont été suggérés.

Aucun signal n'a pour le moment émergé des études pharmacoépidémiologiques disponibles, la fréquence de survenue de MAI chez les filles vaccinées avec le Gardasil[®] n'étant pas significativement différente de celles qui ne l'ont pas été dans l'ensemble des études. Toutefois, pour consolider ces données, une étude française a été mise en place courant 2014 par l'ANSM en collaboration avec la CNAMTS sous la supervision d'un comité scientifique pluridisciplinaire.

Résumé du protocole :

Le protocole, discuté lors de la réunion de décembre 2014, a été rappelé.

Il s'agit d'une étude observationnelle, de type exposé/non exposé, réalisée à partir des données du SNIIRAM, incluant toutes les filles âgées de 13 à 16 ans entre janvier 2008 et décembre 2012 et affiliées au régime général de l'assurance maladie. Ont été exclues les filles présentant des antécédents de MAI ou ayant reçu un vaccin anti-HPV avant la date d'inclusion.

Quatorze maladies pouvant être dues à un processus auto-immun et pouvant être identifiées à partir des données disponibles ont été étudiées.

Le risque relatif de survenue d'une MAI chez les jeunes filles exposées au vaccin anti-HPV comparé aux non exposées a été estimé par un modèle de Cox en prenant l'âge comme échelle de temps et la vaccination anti-HPV comme variable dépendante du temps. Les Hazard ratios (HRs) mesurant l'association entre le vaccin anti-HPV et le risque de MAI ont été estimés pour l'ensemble des 14 MAIs retenues, puis séparément pour chacune d'entre elles. Dans les analyses principales, les HRs ont été ajustés sur l'année d'inclusion, la zone géographique de résidence, la présence de la CMU-c, le niveau de recours aux soins et la présence d'une vaccination autre que anti-HPV avant l'inclusion et en cours de suivi. De nombreuses analyses de sensibilité et par sous-groupes ont été effectuées pour s'assurer de la robustesse des résultats obtenus et rechercher les facteurs ayant un impact sur l'estimation des risques.

Présentation des résultats :

La cohorte était constituée de 2 256 716 filles répondant aux critères d'inclusion, d'âge moyen de 13,5 ans au début de leur suivi. Près de 33% des filles (n= 842 120) ont été vaccinées au cours du suivi (93% par Gardasil[®] et 7% par Cervarix[®]). La durée moyenne de suivi était de 25,3 mois pour les non vaccinées (environ 4,7 millions de personnes années au total) et 19,8 mois pour les vaccinées (environ 1,4 million de personnes années). L'âge moyen à la première dose de vaccin anti-HPV était de 15,0 ans. Pour les jeunes filles ayant reçu 3 doses, le délai médian entre les 2 premières doses était de 2,3 mois (intervalle interquartile, IQR : 1,8-3,4) et celui entre la 2ème et la 3ème dose de 4,1 mois (IQR : 3,4-5,4).

Au cours du suivi, 3 974 cas de MAIs ont été identifiés au total (2 978 chez les non vaccinées et 996 chez les vaccinées). L'analyse n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de survenue d'une MAI (toutes MAIs confondues) chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non vaccinées (Hazard ratio ajusté, HRa : 1,07 [intervalle de confiance à 95%, IC95% : 0,99-1,16]). Pour 12 des 14 événements d'intérêt étudiés, les analyses effectuées par pathologie n'ont pas non plus montré d'augmentation de risque chez les jeunes filles vaccinées (cf. figure). Une association statistiquement significative avec le vaccin anti-HPV a été mise en évidence pour deux événements d'intérêt : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (HRa : 1,19 [IC95% : 1,02-1,39]) et syndrome de Guillain-Barré (SGB) (HRa : 4,00 [IC95% : 1,84-8,69]).

Pour les MICI, l'analyse de sensibilité réalisée par fenêtres à risque montre que l'association était la plus forte pour la période de 0 à 3 mois suivant la première dose de vaccin anti-HPV, et tendait à diminuer au cours du temps. En outre, lorsque la période de 3 mois suivant la délivrance de la première dose de vaccin était censurée, l'association devenait non significative (HRa : 1,14 [0,97-1,35]).

L'association avec le SGB était très marquée au cours des 3 premiers mois suivant la dernière dose de vaccin, puis tendait à diminuer au cours du temps tout en restant statistiquement significative. Cette association persistait dans les nombreuses analyses de sensibilité effectuées, y compris après prise en compte de la saisonnalité de la pathologie.

Discussion :

En ce qui concerne les MICI, il est probable que la faible association observée soit expliquée par un biais de causalité inverse, par le hasard ou par des facteurs confondants résiduels non pris en compte dans les analyses. De plus, la littérature ne suggère pas que la vaccination (de manière générale) soit un facteur de risque de ces pathologies.

Les membres du groupe ont soutenu que l'association observée ne devrait pas être retenue comme un signal. Notamment, les résultats par fenêtre d'exposition n'étaient pas en faveur d'une relation causale et suggéraient fortement un phénomène de causalité inverse. Les limites associées à la prise en compte du recours aux soins comme variable fixe à l'inclusion, particulièrement pour des événements à délai au diagnostic important comme les MICI, ont été rappelés.

Concernant le SGB, il a été rappelé que l'étude serait la première à trouver une telle association, demandant donc confirmation.

La question de la validité des cas a été posée. La durée moyenne des séjours hospitaliers et le taux d'incidence de SGB chez les non-exposés (0,4/100 000), correspondant à l'attendu chez des filles de cette tranche d'âge d'après la littérature, plaident en faveur de la validité des cas.

Concernant le manque d'ajustement sur les antécédents d'infection, principal facteur de risque de SGB, le groupe a suggéré de construire des proxys permettant de prendre en compte ce facteur dans des analyses supplémentaires. Il a aussi été conseillé d'analyser, pour les cas de SGB, les soins après le diagnostic, afin d'évaluer les séquelles neurologiques à court et moyen terme.

Enfin, compte-tenu de l'incertitude autour des HR estimés, les experts ont suggéré qu'une présentation des résultats en fourchettes, tant pour le risque relatif comme absolu, devrait être privilégiée.

Les membres du groupe ont suggéré de compléter l'étude avec des analyses descriptives du groupe de filles exclues de la cohorte pour cause d'antécédent de MAI.

3.2 Etude du risque suicidaire chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne orale (ISO-PSY) : Discussion du

protocole d'étude (15 h 00)

Pour discussion

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

NA

Responsables du dossier

Emmanuel LAGARDE et Vanessa PAULY (rapporteurs)
Alain DUPUY et Catherine DROITCOURT (présentation)

Nom de l'évaluateur

Aurore TRICOTEL

Horaire de passage

15 h 00 – 16 h 30

Etude ISO-PSY « Etude du risque suicidaire chez les sujets exposés à l'isotrétinoïne au cours du traitement de prise en charge de leur acné » (plateforme de Rennes)

Présentation du projet

A l'heure actuelle, le lien entre prise d'isotrétinoïne orale et morbi-mortalité psychiatrique reste largement débattu. Les principaux résultats de la littérature sont divergents et ne permettent pas de conclure. La plateforme de Rennes propose de réaliser une étude à partir des données du SNIIRAM chez les sujets de 13 à 50 ans ayant initié un traitement par isotrétinoïne entre 2008 et 2014.

Afin de s'affranchir des biais attachés au choix d'une population témoin (sujet acnéique ou population générale), inhérents à la problématique, la plateforme de Rennes propose de retenir une approche en case-crossover. Dans la mesure où les liens temporels entre prise d'isotrétinoïne orale et risque psychiatrique sont indéterminés, avec des données compatibles avec des événements rapides et d'autres avec des événements plus tardifs, deux schémas d'étude ont été proposés. Le schéma principal consiste en une période cas et une période contrôle de six mois. Un second schéma, avec une période cas et une période contrôle de deux mois permettra d'évaluer le risque au moment de l'initiation (effet trigger).

Le critère de jugement principal retenu dans l'étude est la tentative de suicide hospitalisée. En effet, parmi les tentatives de suicide transitant par les urgences des hôpitaux (80% du total), environ 60% donnent lieu à une hospitalisation et sont enregistrées dans le SNIIRAM (données PMSI). Un appariement des données du SNIIRAM avec les données d'OSCOUR de l'InVS est envisagé afin d'identifier les tentatives de suicides ayant donné lieu aux passages aux urgences de moins de 8h. Par ailleurs, il est prévu de recourir aux données du CépiDC pour le recueil des suicides.

Les premières estimations effectuées à partir du SNIIRAM sur la période 2012-2014 font état d'environ 260 000 sujets exposés à l'isotrétinoïne orale et de 570 tentatives de suicide (2012-2013), dont 248 après initiation du traitement.

Discussion

- *Design d'étude*

Les durées retenues pour les périodes cas et témoin (6 mois chacune) du case-crossover sont excessives. Elles ne permettent pas d'ajuster sur les facteurs de confusion qui évoluent au cours du temps (âge, sévérité de l'acné et saisonnalité), d'où l'incapacité du design à prendre en compte l'évolution du risque psychiatrique intra-individuel au cours de la période d'étude.

Le risque de tentative de suicide apparaît à l'adolescence et augmente très rapidement jusqu'à la fin de l'adolescence (jusqu'à 20 ans), c'est-à-dire à l'âge auquel une grande majorité des patients sont exposés à l'isotrétinoïne orale. Ainsi, du fait de cette tendance sur la probabilité de tentative de suicide qui ne manquera pas d'être observée, l'OR sera supérieur à 1 par construction dans le design retenu. D'où la nécessité de rechercher des solutions pour ajuster sur la tendance.

Par ailleurs, ni la sévérité de l'acné, ni son évolution ne peuvent être appréhendées à partir des données du SNIIRAM qui ne contiennent aucune donnée objectivant d'éventuels marqueurs.

- *Biais*

L'éventualité d'un biais de « contre-indication » avec de possibles arrêts de l'isotrétinoïne avant que l'événement ne soit observable a été soulevée. Le médecin prescripteur peut en effet décider de suspendre le traitement s'il trouve son patient déprimé. La nécessité de documenter les causes d'arrêt précoce avec la recherche de marqueurs a été mise en exergue.

Un biais inverse a été évoqué (*i.e.* biais d'« indication »). Les données de la littérature montrent que le risque de tentative de suicide augmente avant la mise sous traitement, d'où un possible lien entre morbidité psychiatrique et décision de mettre sous traitement. Les tentatives de suicide pourraient alors ne pas être liées au traitement mais s'inscrire dans la continuité de la morbidité psychiatrique. L'existence d'un tel biais est cependant très peu probable, les nombreuses actions de minimisation des risques encadrant la prescription (mises en garde dans le RCP et dans la brochure patients,

proposition d'un outil d'aide au repérage des symptômes dépressifs pour le prescripteur) ayant conduit les prescripteurs à revoir leur pratique et ne pas prescrire aux patients qui seraient déprimés.

- *Population d'étude*

L'attention des investigateurs a été attirée sur le fait qu'une grande majorité des patients exposés à l'isotrétinoïne se situent dans la tranche d'âge dans laquelle intervient le changement de NIR (période post-baccalauréat).

- *Puissance*

Le calcul du nombre de sujets nécessaires (300 sujets) est basé sur un OR de 2, qui paraît surestimé au vu des résultats de la littérature (RR autour de 1,1 ou 1,2). En se basant sur une centaine de tentatives de suicide identifiées par an dans le SNIIRAM sur une profondeur de six ans, les investigateurs seraient en capacité de détecter un OR proche de 1,5. Un calcul précis doit être fourni par les investigateurs.

- *Analyse*

Le risque de base de tentative de suicide et de suicide est fortement dépendant du sexe et de l'âge, d'où l'intérêt de prévoir des analyses stratifiées. Cela suppose d'augmenter le nombre de sujets pour se mettre en capacité d'étudier plusieurs strates. Les patients avec antécédents psychiatriques doivent faire l'objet d'une analyse séparée. La co-prescription d'antidépresseurs doit par ailleurs être prise en compte.

- *Appariements avec des données externes au SNIIRAM*

L'originalité de la proposition d'apparier les données du SNIIRAM à celles d'OSCOUR a été soulignée. La faisabilité d'un tel appariement n'a toutefois pas encore fait l'objet d'une exploration avancée. Les délais d'obtention des autorisations réglementaires sont par ailleurs très longs. Au vu de ce double constat, les investigateurs ont été encouragés à n'exploiter que les données immédiatement accessibles via le SNIIRAM.

De façon similaire, les autorisations réglementaires d'accès aux données du CépiDC devraient être accordées à un horizon lointain. C'est pourquoi, il a été suggéré aux investigateurs de conduire deux études distinctes, l'une axée sur les tentatives de suicide, l'autre sur les suicides. Cette proposition est d'autant plus adaptée que les deux événements (suicide et tentative de suicide) sont de nature différente, le suicide ne s'inscrivant pas dans la continuité de la tentative de suicide.

3.3 Relais héparine-AVK/AOD et risque hémorragique dans la fibrillation auriculaire sans complication : Discussion du protocole d'étude. (16 h 30)	Pour information
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NA
Nom de l'évaluateur	Kim BOUILLON
Horaire de passage	16 h 30 – 17 H 40

Etude « Relais héparine-anticoagulant oral et risque hémorragique et thromboembolique artériel dans la prise en charge initiale d'une fibrillation auriculaire non-valvulaire sans complication »

Présentation des résultats descriptifs préliminaires l'étude

Contexte :

Les anticoagulants oraux (ATCO), antivitamines K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD), sont des traitements essentiels dans la prise en charge d'une fibrillation auriculaire (FA) chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'accidents cérébraux ischémiques ou d'embolie systémique.

A l'initiation d'un anticoagulant, le relais héparine ou héparine à bas poids moléculaire (héparine/HBPM-AVK) est recommandé par plusieurs guidelines (Garwood et al, *Pharmacotherapy* 2011) lorsque la cardioversion est indiquée en urgence. Les recommandations sont absentes voire peu claires pour une FA stable. Par exemple, les guidelines de *American college of chest physicians* indiquent que les patients ayant une FA stable peuvent avoir une anticoagulation orale seule ; cependant, un relais héparine/HBPM-AVK peut être nécessaire chez les patients « particulièrement inquiétants » (Singer, *Chest* 2008).

Le relais consiste à débiter en même temps héparine/HBPM et AVK, et continuer héparine/HBPM jusqu'à ce que le niveau d'anticoagulation soit suffisante (INR compris entre 2 et 3).

Le risque majeur associé à l'utilisation d'un anticoagulant est l'hémorragie. Par conséquent, l'utilisation concomitante de deux anticoagulants devrait augmenter encore plus ce risque. Ainsi, une étude observationnelle menée dans les hôpitaux montre que le pourcentage de saignement dans les 30 jours après le début d'anticoagulation dans le groupe « relais » est plus élevé que dans le groupe « sans relais » (0,9% versus 0,3%, $p=0,004$) (Kim et al, *J Thromb Haemost* 2015).

Compte tenu de ce risque ainsi que des recommandations des guidelines, le relais héparine/HBPM-AVK semble être peu indiqué dans une FA stable. Cependant, son utilisation paraît fréquente: une étude transversale suisse a montré que ce relais est aussi important en ville (médecins généralistes) qu'à l'hôpital (59,6% versus 59,5%) (Gerber et al, *BMC Cardiovasc Disord* 2012). Bien que le relais héparine/HBPM-AVK tende à augmenter le risque hémorragique et diminuer celui de thromboembolisme artériel, très peu d'études ont estimé ces risques dans la prise en charge en ville d'une FA.

L'objectif de cette étude est de comparer les risques d'hémorragies graves (tout type, ayant nécessité une hospitalisation) et d'événements artériels thromboemboliques (accident vasculaire cérébral, embolie systémique et cardiopathies ischémiques) entre les groupes « relais » et « non-relais » chez des individus ayant une FA prise en charge en ville.

Méthode :

Une étude longitudinale rétrospective sera menée en utilisant les données médico-administratives du SNIIRAM chaînées aux données d'hospitalisations du PMSI, chez les individus appartenant au régime général et ayant eu une première délivrance d'ATCO entre janvier 2010 et novembre 2014 dans le cadre d'une fibrillation auriculaire non-valvulaire prise en charge en ville (pas d'antécédent d'hospitalisation dans les 3 mois avant l'inclusion). Un individu sera classé dans le groupe « relais héparine/ATCO » s'il a eu une délivrance d'héparine/HBPM 7 jours avant ou après celle d'ATCO.

Les critères de non-inclusion sont : maladie ou chirurgie des valves cardiaques, cancer « actif », dialyse, anémie, maladie hématologique ou du système immunitaire, cirrhose, fibrose ou insuffisance hépatique, ulcère gastroduodénal hémorragique, démence, antécédent d'AVC ischémique/embolie systémique, accident ischémique transitoire, cardiopathie ischémique, antécédent d'hémorragie ayant nécessité une hospitalisation.

Les caractéristiques démographiques et médicales et le risque d'événements d'intérêts seront comparés entre les groupes relais et non relais. Les comparaisons de risques d'événements d'intérêt seront réalisées à l'aide du modèle de Cox à 1, 3, et 6 mois de suivi avec ajustement sur l'âge, sexe, comorbidités et comédications.

Résultats descriptifs préliminaires :

La population de l'étude est composée de 146 518 individus (AVK : 96 363 et AOD : 50 155). Le pourcentage de relais est de 32% dans le groupe AVK et 4% dans le groupe AOD (le relais par héparine/HBPM n'est pas indiqué avec les AOD).

Dans la population AVK, en comparaison au groupe « sans relais », le groupe « relais » est plus jeune (71,6 vs 72,8 ans, $p < 0,0001$), avec moins de femmes (48,3% vs 51,5%, $p < 0,0001$), plus de certaines comorbidités (HTA et maladies vasculaires artérielles périphériques). Les individus consomment plus d'antiarythmiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticoïdes oraux et moins d'antiagrégants plaquettaires.

La fuindione est un peu plus utilisée (85,7% vs 81,5%, $p < 0,0001$) dans le groupe relais. Parmi les prescripteurs d'AVK, 54,5% sont des généralistes et 43,3% sont des cardiologues. Le pourcentage des cardiologues est un peu plus élevée dans les groupe relais que dans le groupe non-relais (47,1% versus 41,5%, $p < 0,0001$).

L'incidence de tout type d'hémorragie à 1 mois de suivi est plus élevée dans le groupe relais (0,5% versus 0,3%, $p < 0,0001$). L'incidence d'AVC ischémique/embolie systémique est similaire dans les 2 groupes (0,2%).

Discussion

Une question a été posée sur la durée de suivi d'un mois, trop courte notamment pour étudier les AVC ischémique. Le choix est basé sur le fait que la durée d'un relais est courte (5 jours en moyenne) et que c'est cette durée qui a été utilisée dans la littérature.

Un expert a commenté qu'avec l'arrivée sur le marché des AOD pour lesquels le relais avec l'héparine n'est pas indiqué, il se peut que le relais tende à diminuer voire disparaître.

Il a été remarqué que le pourcentage de décès est faible dans la population de l'étude (0,1%). En effet, ceci est à la fois dû à une durée de suivi très courte (1 mois) et à une sélection de la population en meilleure santé avec moins de comorbidités (voir critères de non-inclusion) et sans antécédent d'hospitalisation dans les 3 mois avant l'inclusion.

Un autre commentaire a été formulé sur la pertinence que l'ANSM fasse ce type d'étude et non par des spécialistes. Il a été répondu que le risque d'hémorragie lié au relais a été évoqué lors des études précédemment menées par ANSM/CNAMTS sur les anticoagulants (Bouillon et al, Lancet Haematology, 2015, Maura et al, Circulation 2015) et que cette présente étude permettait d'examiner plus profondément ce risque ainsi que celui des événements thromboemboliques artériels.