



Réseau PRESAGE et l'étude PRESAGE-ACO

Pharmacovigilance REgionale pour les
Sujets AGEs-AntiCoagulants Oraux

Un contexte paradoxal

- Iatrogénie chez les ≥ 80 ans = problème de santé publique « ultra connus » avec:
 - Vieilles molécules responsables d'accidents graves évitables
 - Ex: diurétiques responsables de près d'un quart des accidents iatrogènes évitables menant à une hospitalisation
 - Nouvelles molécules prescrites dans cette population à risque, alors que les données pré-AMM sont très limitées voire inexistantes dans cette population
- Mais aussi « méconnu » : les données sur les accidents iatrogènes « dans la vraie vie » sont :
 - limitées dans cette population
 - « hospitalo-centrées » :
 - très peu d'études dédiées dans le secteur ambulatoire et le secteur médico-social
 - Très peu de déclarations de pharmacovigilance (PV) émanant des professionnels de ces secteurs

Exemple en médecine générale

- Un an de recueil prospectif systématique et d'analyse des Effets Indésirables (EI) par 1 médecin généraliste:
 - 163 EI pour 7 074 actes annuels (2,29 EI pour 100 actes) dont
 - 12 graves et attendus (0,17 pour 100 actes)
 - 5 inattendus non graves (0,07 EI pour 100 actes)
- Extrapolation:
 - 1 médecin généraliste français devrait en moyenne déclarer annuellement 9,8 EI (6,9 graves et 2,9 inattendus)
 - soit 388 502 EI graves/an vs 759 déclarés (en France en 2008)

JC Grange Thérapie 2012

- Et ce sont ceux qui prescrivent le moins qui déclarent le plus !!

Cox Br J Clin Pharmacol 2010

Réseau PRESAGE

- Réseau régional de pharmacovigilance active en ville chez les sujets âgés (≥ 80 ans)
- **Objectif** : détection des effets indésirables liés à une classe ou molécule en limitant le biais de sous déclaration
- **Composition** : médecins généralistes et pharmaciens d'officine franciliens volontaires

Réseau PRESAGE

Pilotage : comité associant :



- Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'APHP (Cephepi)
- La fédération des centre de pharmacovigilance (CRPV) d'Ile de France,
- L' Agence Régionale de Santé (ARS) d'Ile de France,
- L' Observatoire des Medicaments Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) Ile de France,
- La Société Française de Thérapeutique du Généraliste (SFTG, membre fondateur du Collège de Médecine Générale),
- L'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens d'Ile de France.

Ce réseau a donc le potentiel pour, chez les ≥ 80 ans:

- Décrire et analyser « dans la vraie vie »:
 - les modalités d'utilisation de certains médicaments ou classes thérapeutiques,
 - les accidents iatrogènes associés à ces traitements,
 - Les Facteurs de Risque (FDR) de ces accidents
- Établir le rapport Bénéfice/Risque réel d'une classe thérapeutique ou d'une molécule
- Concevoir des interventions d'amélioration et les évaluer

C'est une première :
en France,
en Europe,
et même, par son côté pluridisciplinaire,
dans le monde!!!!



Illustration avec l'étude **PRESAGE-ACO**

PHRC National 2013

Contexte (1)

- Prévalence Fibrillation Auriculaire non valvulaire (FAnv) ↑ avec âge: ~10% des ≥80ans

Go JAMA 2001

- L'âge ≥75 ans = FDR majeur de complication thrombo-embolique en cas de FAnv (cf score de risque thrombotique = CHA2DS2-VASc score)

Lip CHEST 2010, Camm Eur Heart J 2010

- → ≥75 ans + FAnv = indication à une anticoagulation orale

Furster Circulation 2011, You CHEST 2012

Contexte (2)

- Aujourd'hui deux types d'anticoagulants oraux pour les ≥ 80 ans en FAnv
 - Les anti-vitamine K (AVK)
 - Les anticoagulants oraux directs (AOD) :
 - Inhibiteur direct de la thrombine = Dabigatran (08/2011)
 - Inhibiteurs directs Facteur Xa = Rivaroxaban (12/2011) et Apixaban (11/2012)... et bientôt Edoxaban

Qui des AOD ou des AVK a le meilleur bénéfice/risque chez les ≥ 80 ans avec une fibrillation atriale non valvulaire?

Contexte (3)

- Données de la littérature (pré et post AMM) insuffisantes, contradictoires et potentiellement biaisées
- Le prescripteur choisit selon sa propre opinion ou expérience...
- Urgence à clarifier la stratégie thérapeutique... pour aujourd'hui
- ... et pour demain : les ≥ 80 ans représenteront $>50\%$ des adultes avec FAnv en 2050...

Objectif principal PRESAGE -ACO

Évaluer et comparer le bénéfice/risque en vie réelle des ADO et AVK chez les ≥ 80 ans avec FAnv vivant à domicile ou en EHPAD

Objectifs secondaires

Chez les ≥ 80 ans en Fanv :

- Décrire modalités d'utilisation des Anticoagulants Oraux (ACO = ADO et AVK)
- Décrire l'ensemble des événements indésirables graves et non graves sous ACO et donner leur taux d'incidence
- Identifier les facteurs associés d'une part avec hémorragies majeures d'autre part avec les événements thrombo-emboliques en prenant en compte le type d'ACO
- Estimation du nombre global événements indésirables graves liés aux ACO en Ile de France

Etude PRESAGE-ACO

- Design : Etude de cohorte prospective
- Population : ≥ 80 ans avec FAnv débutant ou changeant de classe thérapeutique ACO, vivant à domicile ou en EHPAD et suivi par un professionnel du réseau PRESAGE
- Suivi : jusqu'à la fin de l'étude (de 2 à 5 ans)

Critères de jugement

- **Critère de jugement principal** : « **bénéfice clinique net** » = hémorragies majeures, événements thrombo-emboliques et décès
 - Hémorragies majeures (cf définition OMS) :
 - fatale
 - menaçant le pronostic vital,
 - nécessitant une hospitalisation /prolongation d'hospitalisation,
 - entraînant une incapacité/invalidité permanente
 - Événements thrombo-emboliques :
AVC /embolie systémique /embolie pulmonaire /infarctus du myocarde.

Critères de jugement

Critères de jugement secondaires :

- Modalités d'utilisation : âge, comorbidités, comédications, dose, durée de traitement
- Taux effets indésirables graves et non graves (dont effets indésirables et défaut d'efficacité) et évitabilité
- Facteurs associés au risque hémorragique grave d'une part et thrombo-embolique d'autre part à partir des variables des scores de risque hémorragique (HAS BLED score, HEMORR2HAGE) et thrombotique (CHADS VASc score)

L'étude en pratique

Inclusion

Quand penser à inclure dans l'étude ?

- Patient de **80 ans ou plus**
- Avec une **anti coagulation orale** (AVK ou ADO) :
 - Débutante (= pas d'anticoagulation orale dans l'année précédente)
 - Pour médecin : s'il n'est pas lui-même le prescripteur de l'ACO, patient mis sous ACO depuis la visite précédente
 - ou changeant de classe thérapeutique (switch AVK pour NACO ou NACO pour AVK)
- Avec **un flutter ou une fibrillation atriale non valvulaire** (à valider avec patient/médecin prescripteur quand inclusion par pharmacien)

Suivi

- Suivi habituel du patient. **PAS** de visites à programmer pour l'étude.
- A chaque fois que le patient revient (en urgence ou visite habituelle)

Effet indésirable

- Signaler tout évènement qui vous parait possiblement lié à la prise de l'ACO et survenu entre la dernière visite et la visite actuelle (qu'il soit encore présent ou non au moment de la visite):
 - Hémorragies/ thromboses
 - Effets déjà connus (rares ou non)
 - Tout évènement grave , y compris décès
 - Tout évènement inexplicable
- Attention, signaler aussi les effets ayant entraîné une hospitalisation + **transmettre le compte rendu d'Hospitalisation**
 - Ce sont les effets graves et donc entrant dans le critère de jugement principal
 - Si déclarés par hospitaliers (rare!), doublons détectés par CRPV
- Attention :
 - Le remplissage de la fiche « Effet indésirable» se fait en plus de la fiche suivi!!
 - Une fiche EI par effet (si plusieurs)

Arrêt du suivi

- **Fin de l'étude** (date identique pour tous les patients)
- Ou fin de l'exposition à l'anticoagulant = **arrêt définitif**, quel qu'en soit le motif. ATTENTION
 - Pas les arrêts transitoires
 - Signaler les éventuels effets survenant dans la semaine suivant la dernière prise,
- Ou **opposition du patient** à poursuivre le recueil de ses données
- Ou **décès** du patient (= REMPLIR EVENEMENT INDESIRABLE)
- Ou **perdus de vue** (= déménagement par ex). ATTENTION, pas les séjours (même de plusieurs mois) dans leur maison de campagne! Transmettre dans ce cas coordonnées autre médecin

Que deviendront les données ?

- Inclusion/Suivi
 - description de la population et notamment scores risque thrombotique et hémorragiques
 - modalités de prescription ACO
 - identification des FDR des EIG
 - description du devenir des patients
 - pistes pour des actions de minimisation du risque
- EI: transmission aux CRPV pour analyse
 - Pour vous : réponse personnalisée sur le cas / Aide à la gestion de l'effet indésirable si besoin
 - Pour l'étude:
 - les événements du CPJ seront adjudiqués par un comité (y a-t-il eu ou non hémorragie/thrombose)
 - imputabilité du rôle de l'ACO dans l'événement par les CRPV
 - puis analyse statistique pour comparaison du « bénéfice clinique net » AVK vs AOD

Nous nous engageons

- À prendre en compte :
 - Vos remarques concernant le recueil des données afin de l'optimiser si besoin
 - Toutes idées pour améliorer et faire vivre le réseau
- A vous rendre compte:
 - Des résultats au fur et à mesure
 - Des actualités sur le sujet
- A vous indemniser pour votre travail
- A valoriser votre travail (association à toutes les publications)