



**HAL**  
open science

# Utilisation des bases médico-administratives dans la surveillance des effets indésirables : patients porteurs d'une fibrillation auriculaire et dabigatran

Amélie Clémence Beaugrand

► **To cite this version:**

Amélie Clémence Beaugrand. Utilisation des bases médico-administratives dans la surveillance des effets indésirables : patients porteurs d'une fibrillation auriculaire et dabigatran. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01111372

**HAL Id: dumas-01111372**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01111372>**

Submitted on 30 Jan 2015

**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.

# Utilisation des bases médico-administratives dans la surveillance des effets indésirables : patients porteurs d'une fibrillation auriculaire et dabigatran

Amélie Beaugrand

► **To cite this version:**

Amélie Beaugrand. Utilisation des bases médico-administratives dans la surveillance des effets indésirables : patients porteurs d'une fibrillation auriculaire et dabigatran. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01111372

**HAL Id: dumas-01111372**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01111372>**

Submitted on 30 Jan 2015

**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.

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE  
DES de Santé Publique et Médecine Sociale**

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 décembre 2014 à Bordeaux

Par Amélie Clémence BEAUGRAND

Née le 5 décembre 1983 à Paris (XIVème)

**Utilisation des bases médico-administratives dans la surveillance  
des effets indésirables : patients porteurs d'une fibrillation  
auriculaire et dabigatran**

Thèse dirigée par le Docteur Laetitia HUIART

**Membres du Jury**

Monsieur le Professeur Antoine PARIENTE, PU-PH .....Président  
Monsieur le Professeur Joël CONSTANS, PU-PH.....Assesseur  
Monsieur le Docteur Xavier RANOUIL, PH.....Assesseur  
Monsieur le Professeur Nicholas MOORE, PU-PH.....Rapporteur  
Madame le Docteur Laetitia HUIART, PH.....Directrice

## **Remerciements**

### **A notre président de jury,**

Monsieur le Professeur Antoine Pariente,

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Bordeaux*

Très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse, je voudrais vous témoigner mon profond respect et ma sincère gratitude.

### **Aux membres de notre jury,**

Monsieur le Professeur Nicholas Moore,

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Bordeaux*

Je vous suis reconnaissante de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être le rapporteur. Je vous témoigne ici ma reconnaissance pour le temps précieux que vous y avez consacré. Veuillez croire en mes très sincères remerciements et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Joël Constans,

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Bordeaux*

Très honorée par votre regard et vos critiques sur ce travail, je vous remercie grandement de votre présence à cette soutenance de thèse et vous témoigne toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Xavier Ranouil,

*Praticien Hospitalier, Centre Hospitalo-Universitaire de La Réunion*

Vous avez non seulement accepté de juger mon travail, mais vous m'avez aussi apporté un regard plus clinique sur ce travail. Je vous en remercie sincèrement.

## **A ma directrice de thèse,**

Madame le Docteur Laetitia Huiart,

*Praticien Hospitalier, Centre Hospitalo-Universitaire de La Réunion*

Je ne sais pas si tu imaginais dans quel projet tu te lançais en acceptant de diriger mes travaux ! Tu as eu le courage de supporter mes moments de doute et de m'encourager. Ta présence et ton immanquable disponibilité m'ont été précieuses, ton exigence et ton souci du détail m'ont incitée à approfondir ma réflexion. Tu m'as toujours tirée vers l'excellence et pour cela, je te suis infiniment reconnaissante. Notre rencontre a été pour moi un élément déterminant dans mes orientations professionnelles. Merci pour tes remarques et critiques toujours constructives et enrichissantes.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes enseignements, et souhaite te témoigner ici ma très profonde considération et mon estime.

## **A tous ceux qui ont guidé mon enseignement,**

Madame le Professeur Geneviève Chêne,

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université Bordeaux 2*

Je regrette beaucoup que vous ne puissiez être présente ce jour, vous qui l'avez toujours été tout au long de mon cursus. Je tiens à vous témoigner mon profond respect et ma sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Roger Salamon,

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université Bordeaux 2*

*Coordinateur régional du DES de Santé Publique*

Je tiens à vous remercier vivement de votre soutien tout au long de mon internat. Vous m'avez toujours laissé une liberté dans mes choix, sans jamais m'imposer de contraintes. Je vous remercie aussi de m'avoir permis de bénéficier au sein de l'ISPED d'un apprentissage de très grande qualité de l'Epidémiologie et des Biostatistiques, et de m'avoir inculqué la rigueur et l'exigence nécessaires à la mise en pratique de ces disciplines.

Monsieur le Docteur Emmanuel Chirpaz,

*Praticien Hospitalier, Centre Hospitalo-Universitaire de La Réunion*

*Coordinateur local du DES de Santé Publique*

Je te remercie sincèrement de m'avoir accompagnée tout au long de mon cursus à la Réunion, me guidant à chaque étape. Je garderai un excellent souvenir de nos échanges et le regret de n'avoir pu les prolonger.

Madame le Docteur Marianne Savès et Monsieur le Docteur Rodolphe Thiébaud,  
*Professeurs des Universités – Praticiens Hospitalier, Université Bordeaux 2*  
*Responsables pédagogiques du Master 2 de Santé Publique à l'Institut de Santé Publique,*  
*d'Epidémiologie et de Développement*

Vous m'avez permis de bénéficier d'une formation d'excellente qualité, et je vous en remercie. Je vous serai toujours reconnaissante pour cette précieuse formation.

## **A tous ceux avec qui j'ai eu la chance de travailler,**

L'Unité de Soutien Méthodologique du Centre Hospitalo-Universitaire de la Réunion

A Cyril Ferdynus, docteur ès statistique et magicien SAS. Merci pour tous tes précieux conseils, que ce soit avec SPSS, SAS, l'encadrement méthodo ou l'informatique. Echanger avec toi a toujours été un réel plaisir, et j'espère de tout cœur que nos chemins se recroiseront. Encore mille excuses pour les relectures sur iPhone (tu es très, très fort), pour tous les « euh, Cyril, dans la cohorte, il me manque... »

A Sophie Lafarge, pharmacienne et rédactrice médicale. J'ai beaucoup appris à ton contact, ce fut un vrai bonheur, toujours productif et agréable. Je regrette que nous n'ayons pas été plus synchrones sur les congés ! A très bientôt je l'espère.

L'USM va beaucoup me manquer. Merci infiniment, Laetitia, Cyril et Sophie, je vous dois beaucoup, beaucoup, beaucoup...

Le Département d'Information Médicale du Centre Hospitalier Félix Guyon

Au Docteur Michel Bohrer, pour sa disponibilité et son accueil.

A Sarah, Emmanuelle, Corinne, et Jérémy pour leur gentillesse.



## Le Centre d'Investigation Clinique, Epidémiologie Clinique du Centre Hospitalo-Universitaire de la Réunion

Au Docteur François Favier, qui m'a accueillie au sein du CIC-EC et donné l'opportunité de travailler sur des projets passionnants.

Au Docteur Patrick Gérardin, qui a participé à mon encadrement au sein du CIC-EC.

A Adrian, Victorine, Olivier et Karim, qui m'ont fait bénéficier de leurs connaissances et compétences.

## Le Département d'Information Médicale du Groupe Hospitalier Sud Réunion

Au Docteur Jean-Fabien Rouanet, trop tôt disparu. Je n'oublierai jamais ces mois où nous avons pu travailler ensemble. Il m'a donné l'opportunité de m'impliquer pleinement dans les activités du service et je lui serai toujours reconnaissante pour son accueil au sein du DIM à mon arrivée à la Réunion.

Au Docteur Olivier Fels, qui m'a accompagnée et guidée tout au long de cette année.

Une grosse pensée pour les TIMettes Belmine, Dolly, Martine, Marie Hélène et Suzanne qui m'ont accueillie à bras ouverts, toujours disponibles, toujours souriantes. Merci aussi à Brigitte, Christian et Johny, ainsi qu'à Jérôme qui complètent cette belle équipe où j'ai tant appris.

## Laboratoire d'épidémiologie, statistique et informatique médicales de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement

Au Docteur Frantz Thiessard, qui m'a permis de découvrir l'informatique médicale, discipline passionnante et pleine d'avenir.

A Fleur Mouglin et Gayo Diallo, auprès de qui j'ai énormément appris.

## Le Service d'Information Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Au Docteur Moufid Hajjar qui m'a donné le goût de l'information médicale, ainsi qu'un premier vrai contact avec les rouages de celle-ci.

Aux Docteurs Aude Kostrzewa et Marie de Pommerol pour leur gentillesse et pour avoir partagé leur bureau.

Aux TIMettes qui m'ont accueillie chaleureusement : Annie, Christine et bien sûr Martine qui m'a prise sous son aile. A Corinne, informaticienne, qui était toujours disponible.

Merci à tous pour votre gentillesse.

## **A tous mes co-internes,**

Les anciens...

Paul Avillach

Claire Brotons

Sophie Broussy

Marianne Dubard

Aurélie Gobet

Camille Morlière

Morienn Peton

Juliana Ramiandrisoa

Alexandre Vivot

Mes camarades de promotion...

Mathilde Brault

Lorraine Creppy

Eric Frison

Nathalie Ong

Aurélie Petit

Les plus jeunes...

Kheira Gadouri

Aurélie Martin

**Maxime Fortin**

Nous avons eu cette chance de travailler ensemble sur les différentes variables qui ont servies à ce travail. Tu m'as apporté un regard clinique sur la fibrillation auriculaire, l'infarctus du myocarde... choses que j'avais finalement un peu oubliées ! Merci beaucoup.

## **A ma famille,**

A Matthieu et Raphaël,

Mes deux bébés, mon poulet, ma crevette. Jamais rien ne brisera ce lien invisible qui nous relie, ce lien que nous avons tissé ensemble. Je vous aime plus que tout, et cette thèse est aussi pour vous.

A Franck,

Tu m'as donné ce que j'ai de plus précieux au monde. Nous avons traversé les années et les épreuves ensemble. Puisse-t-on toujours rester unis face à l'adversité. Avec tout mon amour.

A mes parents,

Ma Maman adorée, qui a toujours cru en moi, et ne m'a jamais désertée. Toujours présente, tu te transcendes face à l'adversité.

Mon cher Dadou, toujours présent, toujours là. Tu m'as transmis l'amour des sciences fondamentales et le sens de la rigueur. Je suis fière de te ressembler.

Vous avez toujours cru en moi et m'avez sans cesse témoigné un soutien sans faille. J'espère toujours faire en sorte que vous soyez fiers de moi. Je vous aime de tout mon cœur.

A ma sœur,

My beloved baby sister Julie, you were always there, unwavering and unobtrusive. I cannot thank you enough for everything you've done for me and my boys, for all the memories we've built together, as well as those to come. I don't say it enough, but I will write it: I love you! Promise I'll come see you and Arnaud in Toronto...

A mon beau-frère,

Merci Arnaud pour ta douceur, ta gentillesse et ton accueil. La bonne humeur est toujours au rendez-vous.

A mes beaux-parents,

Michèle, toujours bienveillante à mon égard, vous êtes la belle-mère parfaite. Merci pour vos sages conseils, le soutien que vous nous avez témoigné et votre accueil toujours chaleureux. Je tiens à vous témoigner ici toute mon affection et mon respect.

Merci Roland pour votre gentillesse et pour votre accueil toujours chaleureux. Merci de m'avoir fait découvrir la moto dans une région absolument splendide. J'espère que nous pourrons rapidement repartir ensemble en balade, et que vous nous pardonneriez d'encombrer encore la Ferme quelque peu ! Je tiens à vous témoigner toute mon affection et mon respect.

A mes grands-parents,

A Papy Jacques et Mamy Maguy, à Papi Paul et Mamie Christiane, à Mamie Florence. Vous avez toujours été fiers de moi et de mes réussites, vous avez toujours rempli mes étés de joie et je vous en suis reconnaissante. Un grand merci à Papy Jacques et Mamy Maguy pour les nombreux emails de soutien.

A mes oncles et tantes,

François et Marie-France, Thierry et Véronique, merci pour tout ce que vous avez fait et faites encore pour moi et mes petits.

A mes cousins,

Hélène, Thomas et Kadi, Arnaud, Antoine, Guillaume, Alice et Margaux, avec qui nous avons grandi ensemble, même de loin.

A ma famille élargie,

A Christine, qui m'a offert mon premier stéthoscope et qui m'a toujours encouragée dans cette voie.

A Gilles et Isabelle, qui m'ont accueillie à mon arrivée à Rouen. Merci pour les soirées « piscine » suivies du dîner familial, celles-ci ont sans nul doute joué un rôle fondamental dans ma survie à la P1.

Et enfin...

Misty, Sushi... I miss you...



## **A tous mes amis,**

### **A Claire,**

Ma voisine de bureau et de maison à Bordeaux. Les kilomètres nous ont éloignées, mais jamais séparées. Depuis, tu as été une précieuse alliée, tu m'as toujours soutenue, conseillée, été présente de jour comme de nuit. Je ne sais pas ce que j'aurais fait sans toi ces derniers mois. A très, très vite...

### **A Camille,**

Nous nous sommes toujours soutenues et la distance n'a rien changé à cela. Malgré les embûches sur le chemin, nous avons toujours avancé. Un grand merci pour ces moments partagés et ton soutien sans faille. *Est-ce l'alignement des planètes?...*

### **A Marianne,**

We haven't known each other long, but I immediately felt that our friendship would be a long lasting one. Thank you for always being there, and for showing us all that everything is possible. I admire you so much and am incredibly grateful for your guidance and advice. Safe journeys to you and yours, and may we one day live on the same continent.

### **A Juliana,**

Bientôt nous serons thésées toutes les deux, et une page se tournera. Merci pour ce partage de galères d'ISP et de mamans. Je quitte la Réunion, mais je te garde dans mon cœur et ne doute pas un seul instant que nos chemins se croiseront à nouveau un jour.

### **A Charles,**

Mon ami de toujours. Nos chemins avaient rapidement divergé, mais se sont toujours recroisés. Merci pour ton écoute, ton soutien, ta présence, nos intérêts partagés. Thanks for everything, Carlito.

A Charline,

C'est grâce à toi que je me suis ouverte un peu plus aux autres en P1. Tu as été témoin de tous les moments, les meilleurs comme les pires. Je ne te serai jamais assez reconnaissante pour ta gaieté, ton humour et ta gentillesse.

A Aurélie,

Toujours pétillante et de bonne humeur même dans les moments les plus difficiles, tu es un vrai rayon de soleil. J'admire ton optimisme et ta bonne humeur. Un grand merci pour ces précieux moments partagés.

A Agnès,

Tu nous as ouvert ta maison et ton cœur lors de notre arrivée à la Réunion. Ton incroyable générosité restera à tout jamais gravée dans nos mémoires.

A Éric et Julie,

Merci pour votre gentillesse et votre accueil lors des passages à Bordeaux, pour tous ces moments partagés. Un grand merci d'être venus tous les trois à la Réunion. Sachez que vous et Alice serez toujours les bienvenus, où que nous soyons. A très bientôt pour fêter les bonnes nouvelles tous ensemble comme il se doit.

A Anne et Thomas,

Une grosse pensée pour vous dans cette thèse, mais bien sûr aussi à Noémie, Benjamin et Alice. Nous nous faisons une joie de vous retrouver bientôt.

*Je dédie cette thèse à Matthieu et à Raphaël.*

*My little lights of love...*

*“Fear not this night*

*You will not go astray*

*Though shadows fall*

*Still the stars find their way*

*And you can always be strong*

*Lift your voice with the first light of dawn*

*Dawn’s just a heartbeat away*

*Hope’s just a sunrise away”*



# Tables des matières

Liste des illustrations, tableaux et figures .....	17
Liste des acronymes .....	19
Résumé .....	21
Abstract .....	22
1. Introduction .....	23
1.1 Physiopathologie, épidémiologie et prise en charge de la fibrillation auriculaire.....	24
1.2 Traitements anticoagulants .....	26
1.2.1 Anticoagulation par antivitamines K.....	28
1.2.2 Développement des inhibiteurs directs de la thrombine .....	28
1.2.3 Un nouvel anticoagulant oral, le dabigatran.....	29
1.3 Surveillance du médicament post-commercialisation .....	31
1.4 Intérêt des bases médico-administratives pour la pharmacovigilance.....	32
1.5 Objectif de l'étude .....	34
2 Incidence des pathologies cardio-vasculaires au sein d'une cohorte de patients présentant une fibrillation auriculaire incidente .....	35
2.1 Matériels et méthodes .....	36
2.1.1 Source de données .....	36
2.1.2 Population.....	37
2.1.3 Mesures .....	38
2.1.4 Gestion des données .....	38
2.1.5 Analyse Statistique.....	39
2.1.6 Considérations éthiques.....	39
2.2 Résultats.....	40
2.2.1 Description des populations .....	40
2.2.2 Incidences des pathologies cardio-vasculaires chez les patients FA.....	48
3 Risque d'infarctus du myocarde associé au dabigatran chez les patients sous anticoagulant pour fibrillation auriculaire.....	53

3.1	Matériel et Méthodes .....	54
3.1.1	Généralités.....	54
3.1.2	Source de données .....	59
3.1.3	Population.....	59
3.1.4	Mesures .....	60
3.1.5	Gestion des données .....	60
3.2	Résultats.....	62
3.2.1	Description des populations .....	62
3.2.2	Modélisation.....	68
4	Discussion .....	74
4.1	Principaux faits et résultats.....	75
4.2	Mise en perspective des résultats.....	76
4.3	Forces et limites méthodologiques .....	79
4.4	Perspectives .....	82
5	Conclusion.....	83
6	Références .....	84
7	Annexes.....	91
7.1	Tableau récapitulatif des essais cliniques du dabigatran .....	92
7.2	Modes d'identification des covariables .....	94
7.3	Tableau comparatif des caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients à l'entrée dans la cohorte fonction du mode d'inclusion .....	96
7.4	Tableau d'incidence des pathologies cardio-vasculaires en fonction du score HAS-BLED au sein de la cohorte de 158 630 patients présentant une FA incidente .....	99
7.5	Tableau d'incidence des pathologies cardio-vasculaires en fonction du score CHADS <sub>2</sub> au sein de la cohorte de 158 630 patients présentant une FA incidente.....	101
8	Le serment d'Hippocrate.....	103

## Liste des illustrations, tableaux et figures

Figure 1 – Physiopathologie de la fibrillation auriculaire : propagation des influx électriques .....	24
Figure 2 – Arbre décisionnel dans le choix d’Anticoagulation en prévention du risque thromboembolique chez un patient porteur d’une fibrillation auriculaire (d’après The European Heart Rhythm Association, 2010).....	27
Figure 3 – Procédure de sélection des patients de la cohorte à partir de l’extraction SNIIRAM (DCIR).....	41
Tableau 1 – Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients à l’entrée dans la cohorte.....	43
Tableau 2 – Caractéristiques médicales des patients à l’entrée dans la cohorte (suite).....	44
Tableau 3 – Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients à l’entrée dans la cohorte fonction du mode d’inclusion.....	45
Tableau 4 – Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients à l’entrée dans la cohorte fonction du mode d’inclusion (suite) .....	46
Tableau 5 – Médecin prescripteur des anticoagulants prescrits aux patients à l’entrée dans la cohorte.....	47
Tableau 6 – Taux d’incidence pour 1000 personnes-années des pathologies cardiovasculaires pour une cohorte de 158 630 patients porteurs d’une fibrillation auriculaire incidente .....	49
Tableau 7 – Taux d’incidence pour 1000 personnes-années des pathologies cardiovasculaires pour une cohorte de 158 630 patients porteurs d’une fibrillation auriculaire incidente, en fonction du sexe .....	51
Tableau 8 – Taux d’incidence pour 1000 personnes-années des pathologies cardiovasculaires pour une cohorte de 158 630 patients porteurs d’une fibrillation auriculaire incidente, en fonction de la classe d’âge .....	52
Figure 4 – Représentation de la cohorte avec définition des dates d’inclusion et dates index – axe temporel : temps calendaire .....	55
Figure 5 – Représentation de la cohorte avec définition des dates d’inclusion et dates index – axe temporel : temps durée de la maladie .....	56
Figure 6 – Classement des participants à la cohorte en fonction de la durée de la maladie et procédure de sélection des témoins pour l’analyse cas-témoins emboîtés dans une cohorte, avec échantillonnage dans le groupe à risque (« risk set sampling »).....	58
Figure 7 – Procédure de sélection des patients de l’étude cas-témoin emboîtée dans la cohorte à partir de l’extraction SNIIRAM (DCIR) .....	63

Tableau 9 – Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients de l'étude cas-témoins emboîtée dans la cohorte à l'entrée dans la cohorte .....	65
Tableau 10 – Prises médicamenteuses des patients de l'étude cas-témoins emboîtée dans la cohorte 30 jours, 3 mois, 6 mois ou 12 mois avant la survenue d'un infarctus du myocarde .	66
Tableau 11 – Prises médicamenteuses des patients de l'étude cas-témoins emboîtée dans la cohorte 30 jours, 3 mois, 6 mois ou 12 mois avant la survenue d'un infarctus du myocarde (suite).....	67
Tableau 12 – Facteurs associés à la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM), résultats de l'analyse univariée.....	69
Tableau 13 – Risques Relatifs bruts et ajustés d'Infarctus du Myocarde (IDM) en relation avec l'utilisation du dabigatran avant la date index .....	71
Tableau 14 – Risques Relatifs bruts et ajustés d'Infarctus du Myocarde (IDM) en relation avec l'utilisation d'anticoagulants oraux prescrits dans les 30 jours précédant la date index*	73
Tableau 15 – Essais cliniques de phase II et III sur le dabigatran .....	93
Tableau 16 – Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients à l'entrée dans la cohorte fonction du mode d'inclusion (Code CIM-10 I48 en DP ou Traitement de la FA)	97
Tableau 17 – Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients à l'entrée dans la cohorte fonction du mode d'inclusion (Code CIM-10 I48 en DP ou Traitement de la FA) (suite).....	98
Tableau 18 – Taux d'incidence pour 1000 personnes-années des pathologies cardiovasculaires pour une cohorte de 158 630 patients porteurs d'une fibrillation auriculaire incidente, en fonction du score HAS-BLED .....	100
Tableau 19 – Taux d'incidence pour 1000 personnes-années des pathologies cardiovasculaires pour une cohorte de 158 630 patients porteurs d'une fibrillation auriculaire incidente, en fonction du score CHADS <sub>2</sub> .....	102

## Liste des acronymes

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIT : Accident ischémique transitoire

ALD : Affections de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants directs

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamine K

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche

CHADS : Congestive Heart Failure – Hypertension – Age – Diabetes mellitus – prior Stroke

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIC-EC : Centre d'Investigation Clinique et Epidémiologique

CIM-10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10ème révision

CIP : Code Identifiant de Présentation

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

CNODES : Canadian Network for Observational Drug Effect Studies

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPRD : Clinical Practice Research Datalink

DCIR : Datamart de Consommation Inter-Régimes

DIM : Département d'Information Médicale

EDF : Électricité de France

EGB : Echantillon Général des Bénéficiaires

EI : effets indésirables

EMA : European Medicines Agency

EP : Embolie Pulmonaire

FA : Fibrillation auriculaire

FOIN : Fonction d'Occultation des Identifiants Nominatifs

GDF : Gaz de France

HAS-BLED : Hypertension – Abnormal renal and liver function – Stroke – Bleeding – Labile INRs – Elderly – Drugs or alcohol

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IDM : Infarctus du myocarde

IDS : Institut des Données de Santé

INR : International Normalized Ratio

MSA : Mutualité Sociale Agricole

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

OR : Odds Ratio

PA : Personnes-années

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PETRO : Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent atrial fibrillation

RATP : Régie autonome des transports parisiens

RE-ALIGN – The Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharmacokinetics of oraL dabIGatran etexilate in patients after heart valve replacement

RE-COVER – Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

RE-LY : Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY with dabigatran etexilate

RE-MEDY – Extended Use of Dabigatran Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism

RR : Risque relatif

RSI : Régime Social des Indépendants

SNCF : Société nationale des chemins de fer français

SNIIRAM : Système National de l'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

VTE : Venous thromboembolism

## Résumé

*Contexte* – La fibrillation auriculaire (FA) nécessite une prévention du risque thromboembolique par antivitamines K (AVK) ou par un nouvel anticoagulant tel que le dabigatran, d'efficacité comparable et d'utilisation plus simple. Un risque d'infarctus du myocarde (IDM) associé au dabigatran a été rapporté. L'objectif était de décrire les pathologies cardiovasculaires au sein d'une cohorte de patients atteints de FA en utilisant les bases médico-administratives de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et plus particulièrement le risque d'IDM associé au dabigatran.

*Méthodes* – Une cohorte a été construite à partir des bases SNIIRAM, incluant des patients recevant un premier traitement anticoagulant pour FA ou avec code CIM-10 I48 en 2011 et 2012, avec censure fin 2012 ou au décès. Une analyse cas-témoins emboîtée dans la cohorte a été réalisée. Les cas étaient les patients présentant un premier IDM. Les témoins étaient sélectionnés dans le groupe de patients « à risque » à la date de survenue de l'IDM, et appariés sur âge, sexe, score HAS-BLED, date d'entrée dans la cohorte. Une régression logistique conditionnelle a ajusté les résultats.

*Résultats* – La cohorte comprenait 158 630 patients. La pathologie cardio-vasculaire la plus fréquente était l'insuffisance cardiaque avec une incidence de 55,4 pour 1000 personnes-années. La cohorte du cas-témoins emboîté incluait 71 118 patients traités par dabigatran ou AVK pour FA. Parmi ces patients, 232 cas de premier IDM ont été appariés à 2 293 témoins. La prise de dabigatran dans les 30 jours avant l'IDM était associée non significativement à un risque d'IDM (RR ajusté à 1,60 ; [0,96 – 2,67]).

*Conclusion* – A partir de la base SNIIRAM, une cohorte de patients présentant une FA incidente a évalué les incidences des pathologies cardio-vasculaires et le risque d'IDM associé au dabigatran.

*Mots-clés* – Fibrillation auriculaire, Inhibiteurs directs de la thrombine, Infarctus du myocarde, Anticoagulants/effets indésirables médicamenteux, Bases de données.

## **Abstract**

*Background* – Atrial fibrillation (AF) requires thromboembolic prevention with vitamin K antagonists (VKA) or a new oral anticoagulant such as dabigatran, which is as effective and easier to use. Concerns have been raised about an increased risk of myocardial infarction (MI). The aim of this study was to describe cardiovascular diseases in a population-based cohort of AF patients using the French National Health Insurance System (NHIS) and more specifically, the risk of MI in anticoagulant-naïve patients treated with dabigatran.

*Methods* – Data from the French NHIS database was used to form a population-based cohort and included patients receiving a first anticoagulant treatment for thromboembolic prevention in AF or with an ICD-10 code for AF in 2011 or 2012, patients were followed until the end of 2012 or death. We used a nested case-control analysis. Cases were patients with a first MI and were matched with controls with a risk set sampling, according to age, gender, HAS-BLED score and the date of cohort entry. We used an adjusted conditional logistic regression.

*Results* – A cohort of 158,630 patients treated by dabigatran or VKA or with a ICD-10 I48 code was constructed. The incidence density rate for heart failure, the most frequent cardiovascular disease was 55.4 for 1,000 person-years. The nested case control study included 71,118 patients treated by dabigatran or VKA. Among those, 232 cases with a first MI were selected and matched to 2,293 controls. Use of dabigatran in the last 30 days was associated with an increased risk of MI (adjusted RR=1.60; 95%CI [0.96-2.67]).

*Conclusion* – Using the French NHIS database, a population-based cohort of patients with AF was constructed and incidence density rates for cardiovascular diseases were estimated. Dabigatran is associated with an increased risk of MI in patients with AF treated with dabigatran.

*Keywords* – Atrial fibrillation, Antithrombins, Myocardial Infarction, Anticoagulants/adverse effects, Databases.



# **1. Introduction**

## 1.1 Physiopathologie, épidémiologie et prise en charge de la fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est une pathologie rythmique cardiaque emboligène. Elle correspond à une contraction non coordonnée des cellules myocardiques auriculaires. Classée parmi les troubles du rythme supra-ventriculaire, c'est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent <sup>1</sup>.

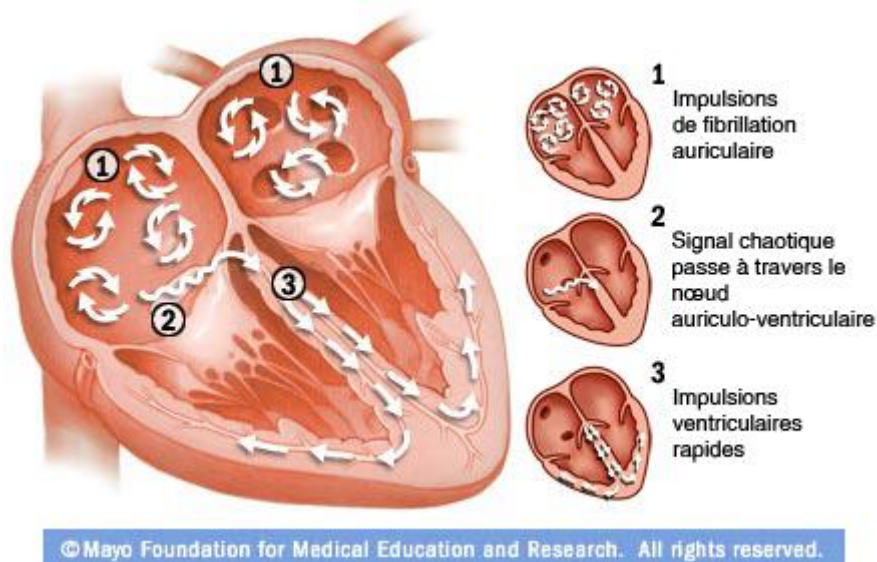


FIGURE 1 – PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE : PROPAGATION DES INFLUX ELECTRIQUES

Ainsi, en Europe, l'incidence de la FA a été estimée à 9,9/1000 personnes-années (PA). L'incidence de la FA augmente fortement avec l'âge : estimée à 1,1/1000 PA chez les patients de 55 à 59 ans, celle-ci atteint 20,7/1000 PA chez les patients de 80 à 84 ans <sup>2</sup>. En France, entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an sont diagnostiqués, les deux tiers de ceux-ci ayant plus de 75 ans <sup>3</sup>. La FA est donc principalement une pathologie de la personne âgée. Le vieillissement de la population, associé à une augmentation de la fréquence des facteurs de risque comme l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) ou le diabète <sup>4</sup>, a pour conséquence une augmentation constante de la prévalence de la FA. Ainsi, une augmentation de 26% du nombre de patients hospitalisés présentant un diagnostic de FA a été observée entre 2005 et 2008 pour atteindre 412 000 patients <sup>3</sup>. L'augmentation du nombre de cas de FA a un impact direct en termes de dépenses de santé. Cet impact est notamment important en raison de l'évolution de la maladie et des comorbidités qui lui sont associées.

En effet, la FA a de lourdes conséquences cliniques. Elle entraîne des troubles hémodynamiques qui résultent de deux mécanismes. D'une part, elle entraîne une disparition

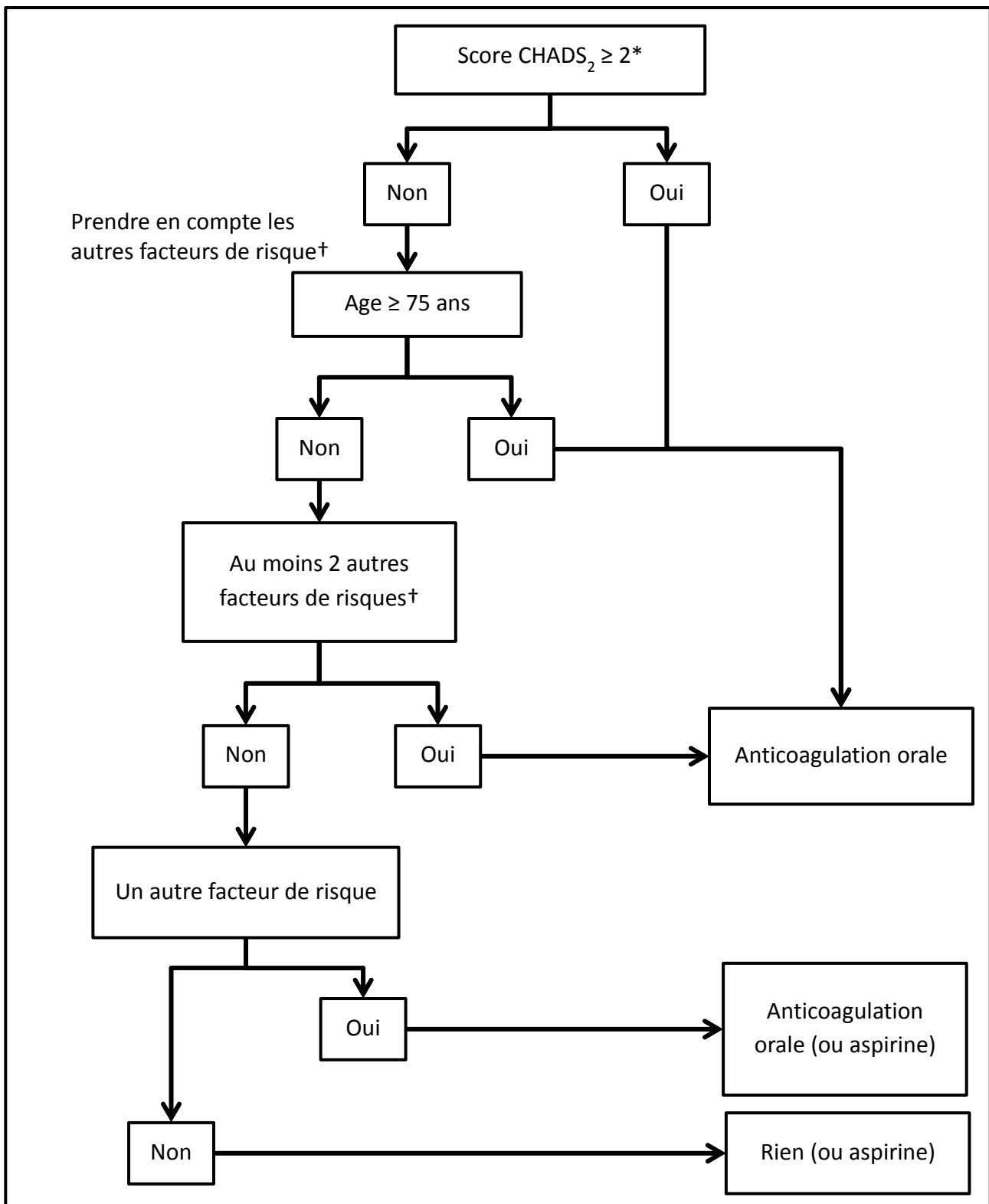
de la systole auriculaire physiologique et donc une réduction du remplissage ventriculaire actif. D'autre part, elle entraîne une tachycardie irrégulière qui réduit la durée de la diastole ventriculaire et ainsi le remplissage passif des ventricules. Sans prise en charge, ces troubles hémodynamiques peuvent évoluer vers une cardiomyopathie rythmique dilatée source d'insuffisance cardiaque. Par ailleurs, le risque majeur de la FA est la formation de thrombi par coagulation spontanée, conséquence directe de la stagnation du sang dans les oreillettes. Ce risque thrombotique peut augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) jusqu'à un facteur 7<sup>5-9</sup>. Le risque d'AVC des patients présentant un flutter auriculaire est similaire à celui des patients présentant une FA<sup>6</sup>.

Il est donc indispensable de mettre en place, le plus précocement possible, une prise en charge adaptée de la FA. Cette prise en charge fait l'objet de plusieurs recommandations homogénéisées au niveau européen, publiées en 2010<sup>10</sup>, avec une mise à jour en 2011<sup>6</sup> et en 2012<sup>11</sup>. Les objectifs de la prise en charge sont de ralentir la fréquence cardiaque afin d'améliorer la tolérance, de réduire la FA, c'est-à-dire retrouver un rythme sinusal, et ce sous couvert d'une anticoagulation visant à prévenir les risques thromboemboliques.

## 1.2 Traitements anticoagulants

Les traitements anticoagulants ont pour objectif de prévenir le risque thromboembolique, mesuré par le score CHADS<sub>2</sub>. Ce score, compris entre 0 et 6, prend en compte l'âge, la présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, de diabète et d'antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ou thromboembolique<sup>12</sup>. Les anticoagulants sont indiqués pour un score CHADS<sub>2</sub> égal à 1 et systématiquement prescrits pour un score CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 2. Mais la prévention du risque thromboembolique doit être mise en balance avec le risque hémorragique. Ce risque, mesuré par le score HAS-BLED, est évalué en fonction de l'âge du patient, des antécédents (AVC, hémorragie, INR instables), de la présence de comorbidités (hypertension, insuffisance rénale ou hépatique) et la prise de drogues ou d'alcool. Un sous dosage entraîne un risque de thrombose, et un surdosage un risque d'hémorragies. La marge thérapeutique correspond à la différence entre la dose de traitement permettant d'obtenir une anticoagulation efficace et la dose entraînant un sur-risque hémorragique.

Ces traitements sont représentés par les antivitamines K (AVK), les héparines, les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les inhibiteurs directs de la thrombine et les inhibiteurs directs du facteur Xa. L'héparine est une molécule avec un mode d'administration contraignant (voie injectable) et il existe peu d'éléments en faveur de l'utilisation de l'aspirine dans la prévention du risque d'AVC de la FA, avec un fort potentiel d'effets indésirables (EI)<sup>13-15</sup>. Les inhibiteurs directs du facteur Xa, dont le rivaroxaban et l'apixaban, sont encore peu utilisés<sup>16</sup>. Les principaux traitements anticoagulants à visée préventive dans le cadre de la FA sont donc les AVK et, plus récemment, les inhibiteurs directs de la thrombine.



\* Le score CHADS<sub>2</sub> prend en compte la présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension, de diabète, un âge ≥ 75 ans, et les antécédents d'accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire.  
 † Les autres facteurs qui ne sont pas majeurs mais cliniquement pertinents : un âge entre 65 et 74 ans, le sexe féminin, une pathologie vasculaire.

FIGURE 2 – ARBRE DECISIONNEL DANS LE CHOIX D'ANTICOAGULATION EN PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE CHEZ UN PATIENT PORTEUR D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE (D'APRES THE EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION, 2010)

### **1.2.1 Anticoagulation par antivitamines K**

Depuis plus de 40 ans, les AVK, dont le principal représentant est la warfarine, constituent le traitement anticoagulant de référence pour la FA. L'indication des AVK est la prévention de la formation ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie, notamment pour les cardiopathies emboligènes dont la FA fait partie.

Les AVK présentent plusieurs avantages. Ce sont des molécules peu onéreuses, prescrites depuis de nombreuses années et dont l'efficacité dans cette indication a largement été confirmée<sup>17</sup>. Dans une méta-analyse de 29 études comparatives comprenant plus de 28 000 patients avec une FA, le risque d'AVC était réduit en moyenne de 64% par la prise de warfarine versus autre traitement ou placebo<sup>17</sup>.

Cependant, ces molécules présentent aussi des inconvénients. Les AVK sont caractérisés par une marge thérapeutique étroite. L'usage des AVK implique un suivi biologique rapproché permettant en fonction de la valeur de l'INR (*International normalized ratio*) d'adapter la posologie pour rester dans la marge thérapeutique, soit un INR entre 2 et 3. Cette dernière est parfois difficile à obtenir, car la posologie permettant d'obtenir le meilleur rapport bénéfice-risque est variable d'un individu à l'autre et, pour un même individu, en fonction du temps. Cette variabilité explique la difficulté de maniement de ces traitements. Les AVK présentent aussi de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires faisant varier leur effet<sup>18</sup>. De plus, leur observance par les patients est fréquemment insatisfaisante<sup>19-21</sup> et les EI, notamment hémorragiques, sont courants<sup>22,23</sup>. Malgré cela, les AVK (warfarine) sont toujours les anticoagulants les plus prescrits dans le monde à ce jour<sup>18</sup>.

Ces inconvénients ont ainsi poussé au développement de nouvelles molécules dans la prévention du risque thromboembolique.

### **1.2.2 Développement des inhibiteurs directs de la thrombine**

Depuis les années 1990, les inhibiteurs directs de la thrombine, nouvelle classe d'anticoagulants, sont en développement. Ceux-ci agissent en inhibant la thrombine, une endopeptidase intervenant dans la dernière étape de la cascade de coagulation et qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine non soluble. Cette étape de la coagulation est étudiée depuis les années 1940<sup>24,25</sup>, mais ce n'est que depuis l'avènement du génie génétique que ceux-ci ont pu être élaborés<sup>26</sup>. Les inhibiteurs directs ne nécessitent pas de suivi biologique ni d'ajustement de dose, avantages incontestables face aux AVK. Ces molécules, dites « anticoagulants de nouvelle génération », ont montré leur efficacité comme traitement anticoagulant notamment chez les patients atteints de FA<sup>27-29</sup>.

Parmi ces nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD), le dabigatran, première molécule commercialisée, se présente comme une alternative intéressante aux AVK en prévention des AVC chez les patients présentant une FA<sup>30</sup>. Cette molécule bénéficie en France d'un remboursement dans le cadre de cette indication depuis le 13 juillet 2012<sup>31</sup>.

### 1.2.3 Un nouvel anticoagulant oral, le dabigatran

Dans les différentes études cliniques menées avant sa mise sur le marché, le dabigatran a montré une efficacité équivalente aux AVK mais avec l'avantage d'avoir une posologie quotidienne fixe et de ne pas nécessiter de suivi biologique.

Lors des premiers essais chez le patient atteint de FA (phase II et III), le risque hémorragique avait été comparé à celui des AVK. Les études ne présentaient pas toutes le même résultat, certaines études retrouvant un risque augmenté<sup>32</sup>, d'autres un risque diminué<sup>33</sup> et certaines études n'avaient pas retrouvé de différence<sup>27</sup>. Ce risque hémorragique potentiel reste néanmoins problématique dès lors qu'il n'existe pas d'antidote (contrairement aux AVK où l'on peut administrer soit de la vitamine K, soit des facteurs de coagulation en cas de surdosage).

En revanche, les résultats des essais de phase III suggéraient, de façon inattendue, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Deux méta-analyses ont été réalisées afin d'évaluer l'existence de ce sur-risque d'IDM associé au dabigatran<sup>34,35</sup>. Parmi les études analysées, deux mettaient en évidence des risques relatifs (RR) significativement augmentés sous dabigatran 150mg : RR à 10,04, Intervalle de Confiance à 95% (IC95%)=[1,28-78,50], p=0,028 dans l'étude RE-MEDY<sup>36</sup> et RR à 1,38, IC95%=[1,00-1,91], p=0,048 dans l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate)<sup>27</sup>. D'autres études ont retrouvé des risques relatifs moins élevés. Les études RE-NOVATE<sup>37</sup> et RE-MODEL<sup>38</sup> étudiaient l'usage du dabigatran à visée préventive chez les patients ayant bénéficié respectivement d'une prothèse totale de hanche ou de genou. Le risque relatif d'IDM était alors respectivement à 0,71, IC95%=[0,30-1,67] et à 1,26, IC95%=[0,39-4,02]. L'étude PETRO (Prevention of Embolic and Thrombotic Events in Patients with Persistent atrial fibrillation)<sup>32</sup> chez les patients atteints de FA, avait retrouvé un RR à 0,79, IC95%=[0,04-16,73]. Par contre ce sur-risque n'a pas été retrouvé dans l'étude RE-COVER<sup>39</sup>, évaluant le dabigatran en traitement curatif de la thromboembolie veineuse (RR à 1,99, IC95%=[0,36-10,90], p=0,427). Cependant, dans cette étude, le suivi des patients était de 6 mois seulement avec, donc, un nombre d'évènements très faible. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont résumés en Annexe 7.1.

Après commercialisation, des évènements hémorragiques sous dabigatran ont été signalés en population générale par plusieurs agences sanitaires, américaine<sup>40,41</sup>, australienne<sup>42,43</sup> et française<sup>44</sup>. En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a alors préconisé une surveillance renforcée des EI associés à cette molécule.



### **1.3 Surveillance du médicament post-commercialisation**

Cette phase de pharmacovigilance post-commercialisation est une phase de surveillance particulièrement importante notamment pour l'observation des effets secondaires peu fréquents. En effet, lors du développement et de l'évaluation d'un médicament de phase III, l'objectif est d'évaluer l'efficacité du médicament. Les connaissances des EI sont alors très partielles. Ainsi, les essais de phase III se font sur des échantillons ne comportant que quelques centaines de patients. Il est donc possible que les effets secondaires peu fréquents n'aient pas été observés à l'issue des essais de phase III. En outre, les patients participants aux essais ont le plus souvent été sélectionnés sur des critères d'inclusion limitant la présence de maladies concomitantes ou de co-médications. La population incluse dans un essai clinique est donc souvent plus jeune et en meilleure santé que les patients équivalents issus de la population générale. Il est donc également possible que les effets secondaires soient sous-estimés dans les essais de phase III.

Il existe une réelle nécessité d'évaluer dans la « vraie vie », avec des études qui vont au-delà des petits échantillons sélectionnés et qui mesurent l'impact des EI à l'échelle de la population générale.

## **1.4 Intérêt des bases médico-administratives pour la pharmacovigilance**

La pharmacovigilance est définie comme la détection, l'évaluation et la prévention des EI médicamenteux, après leur mise sur le marché<sup>45</sup>. A l'heure actuelle, la pharmacovigilance en France repose sur différents systèmes, l'un axé autour du signalement des EI par les usagers ou les professionnels de santé et l'autre représentée par les essais cliniques de phase IV. Au niveau national, la pharmacovigilance s'organise autour du département de pharmacovigilance de l'ANSM et de la commission nationale de pharmacovigilance, et il existe au niveau régional un réseau de 31 centres de pharmacovigilance, recueillant ainsi les déclarations spontanées d'EI. L'EudraVigilance intègre ce dispositif dans un système européen plus large, rattaché à l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency ou EMA). Certains professionnels de santé ont l'obligation de déclarer les EI, mais la déclaration peut aussi être faite par des patients, les associations de patients ou les compagnies pharmaceutiques elles-mêmes. Les sources de données en France sont donc actuellement essentiellement celles construites pour la déclaration d'effets secondaires pour et par les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique.

A l'étranger, les bases de données médico-administratives sont utilisées depuis 20 ans pour répondre à des questions de pharmacovigilance, essentiellement aux Etats-Unis et au Canada, mais aussi au Royaume-Uni<sup>46</sup>. L'utilisation de ces bases de données couvrant l'ensemble de la population permet d'identifier rapidement des effets secondaires peu fréquents ou qui ne surviendraient qu'après une période de latence post-exposition, les déclarations spontanées d'EI portant principalement sur des EI concomitants de l'exposition. Il est possible de répondre à ces questions grâce à ces bases de données de très grande taille. Les études récentes concernant les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2<sup>47</sup>, des glitazones<sup>48</sup> ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>49</sup> ont montré la capacité de ces bases à détecter rapidement et à confirmer l'existence de risque relatif relativement faibles (environ 1,2 à 1,5), à identifier l'effet de certaines molécules au sein de leur classe thérapeutique, et à caractériser des groupes de patients plus à risque. Pour augmenter encore la puissance des études, des réseaux permettant l'interrogation simultanée de multiples bases de données ont été mis en place. Ainsi, mini-sentinel aux Etats-Unis et CNODES (Canadian Network for Observational Drug Effect Studies) au Canada sont deux exemples de réseaux de bases de données mis en place pour permettre une pharmacovigilance pro-active.

En France, les bases de données publiques médico-administratives nationales de l'Assurance Maladie sont accessibles depuis quelques années pour les chercheurs (par arrêté du 1<sup>er</sup>

décembre 2011 <sup>50</sup>). Historiquement, elle ne contenait que les sujets affiliés au régime général de l'Assurance Maladie. En 2010, y ont été inclus les ressortissants de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et du Régime Social des Indépendants (RSI). De plus, les données de remboursement de soins de ville y sont couplées aux données hospitalières fournies par le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Cette grande base médico-administrative intègre la quasi-totalité de la population française, environ 99%.

Ces bases de données présentent donc un intérêt majeur pour l'étude des EI des nouveaux médicaments. En effet, ces bases permettent de constituer rapidement de larges cohortes de patients qui peuvent être exposés à des traitements récemment disponibles tels que les AOD. Les données médicales également présentes dans les bases permettent de restreindre ces cohortes à des patients présentant un traitement, tel que les anticoagulants, pour une même indication thérapeutique. Cette restriction permet d'homogénéiser les patients et de comparer plus facilement les risques associés à différents traitements anticoagulants pour FA.

Nous avons donc utilisé ces bases de données médico-administratives pour constituer une cohorte de patients issus de la population générale présentant une FA incidente et explorer au sein de celle-ci les pathologies cardio-vasculaires et les risques associés aux traitements anticoagulants.

## **1.5 Objectif de l'étude**

L'objectif général de cette thèse était de constituer une cohorte de patients atteints de FA en utilisant les bases médico-administratives et d'étudier les pathologies cardio-vasculaires chez ces patients.

Un objectif spécifique de cette thèse était l'étude au sein de cette cohorte du risque d'IDM associé au dabigatran.

La suite de ce travail est présentée en trois parties :

La première partie décrit la constitution d'une cohorte de patients porteurs d'une FA incidente et évalue le risque de pathologies cardio-vasculaires chez ces patients. Cette première partie correspond à la méthode et aux résultats de cette analyse.

La deuxième partie correspond à l'évaluation du risque d'IDM associé au dabigatran chez ces patients. Cette évaluation a été réalisée par une analyse de type cas-témoin emboîté dans la cohorte. Cette deuxième partie comprend la méthode et les résultats de cette analyse.

Enfin, la troisième partie correspond à la discussion, commune à ces deux analyses.

## **2 Incidence des pathologies cardio-vasculaires au sein d'une cohorte de patients présentant une fibrillation auriculaire incidente**

## 2.1 Matériels et méthodes

### 2.1.1 Source de données

En France, le « Système National de l'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie » (SNIIRAM) correspond à un entrepôt national de données regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes de l'Assurance Maladie, c'est-à-dire une base de données individuelles anonymisées enregistrant tous les remboursements de santé, y compris les consommations médicamenteuses en officine et les séjours hospitaliers. Cette base couvre l'ensemble de la population puisqu'elle inclut tous les régimes d'assurance : les travailleurs salariés (86% de la population), le régime des indépendants (5%), les travailleurs agricoles (5%) et les 12 autres régimes spéciaux (le régime des marins et inscrits maritimes, le régime des mines, de la SNCF (Société nationale des chemins de fer français), de la RATP (Régie autonome des transports parisiens), d'EDF-GDF (Électricité de France – Gaz de France), de la Banque de France, de l'Assemblée nationale, du Sénat, le régime des clercs et employés de notaire, le régime des ministres du culte, etc., correspondant à 4% de la population). L'affiliation à un régime est donc fonction de l'emploi, mais les modalités de remboursement sont identiques d'un régime à un autre. On estime que 64 millions d'habitants sont couverts dans la base.

Lors de la dispensation de médicaments en officine, les demandes de remboursements sont soumises aux caisses des différents régimes de l'Assurance Maladie via un système électronique unique. La base de données SNIIRAM contient des informations sur les caractéristiques du médicament (en particulier le nom et le nombre de comprimés par boîte) et a déjà été utilisée en recherche médicale <sup>51</sup>. Les médicaments évalués dans cette étude ne sont disponibles que sur ordonnance médicale. Ainsi, l'enregistrement des délivrances peut être considérée comme exhaustif.

La base SNIIRAM comprend également les données issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui inclut l'ensemble des codes diagnostics CIM-10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10<sup>ème</sup> révision) et des actes médicaux (classés selon la classification commune des actes médicaux ou CCAM) pour chaque hospitalisation de patient. La base de données hospitalière est mise à jour une fois par an en juillet et les données concernant les délivrances de médicament sont mises à jour chaque mois. La base SNIIRAM renseigne également les consultations des médecins généralistes ou spécialistes et les actes biologiques codés selon la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Les données individuelles issues du SNIIRAM sont accessibles sous deux formes : l'Echantillon Général des Bénéficiaires (EGB) comprenant uniquement les données d'un échantillon correspondant environ à 1/97<sup>ème</sup> de la population et le 'Datamart de Consommation Inter-Régimes' (DCIR)<sup>52</sup> qui comprend toutes les personnes protégées par un régime d'assurance maladie. Les données de cette étude ont été obtenues à partir du DCIR.

### **2.1.2 Population**

La cohorte, issue de la base SNIIRAM, correspondait à une extraction spécifique du DCIR et comprenait tous les patients adultes présentant une FA incidente entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2012. Les patients étaient inclus lorsqu'ils présentaient au moins un an de données disponibles avant l'entrée dans la cohorte et ce afin de pouvoir définir les covariables à l'entrée de la cohorte.

Nous avons utilisés deux modes d'inclusion :

- Inclusion 1 : les patients présentant un code CIM-10 diagnostic de FA (I48) en diagnostic principal (DP).
- Inclusion 2 : les patients recevant à la fois un traitement par anticoagulant (antivitamine K ou dabigatran) et par antiarythmique indiqué dans la FA (amiodarone, cibenzolin, flécaïnide, disopyramide, dronédarone, propafénone, sotalol, quinidine, hydroquinidine)<sup>10,11</sup>. Les deux traitements devaient être délivrés de façon concomitante (dans une fenêtre de  $\pm 45$  jours tolérée). Une analyse de sensibilité sur la fenêtre tolérée entre les deux traitements définissant l'entrée dans la cohorte a été réalisée.

Les critères d'exclusion suivants ont ensuite été appliqués :

- Présence dans les 12 mois précédant l'entrée dans la cohorte d'un diagnostic CIM-10 I48 (Fibrillation et flutter auriculaire) ou d'une délivrance d'un anticoagulant (afin de maximiser les chances d'identifier uniquement les cas de FA incidents)
- Présence d'un acte orthopédique du membre inférieur dans les 30 jours avant ou après la date index (afin d'exclure les patients qui auraient reçu des anticoagulants pour une raison autre que la FA)

La date d'entrée dans la cohorte correspond au premier évènement identifiant la FA : soit à la date du diagnostic CIM-10 (inclusion 1) soit à la date de délivrance du deuxième médicament (inclusion 2). Certains patients avaient à la fois un traitement combinant anticoagulant et antiarythmique et un code CIM-10 I48 en DP : la date d'entrée était alors la première des deux dates.

Le suivi des patients a été censuré au premier des évènements suivants : le décès ou le 31 décembre 2012 (date de dernière donnée disponible au moment de l'extraction).

### **2.1.3 Mesures**

Les covariables décrites étaient :

- Données sociodémographiques : âge, sexe.
- Caractéristiques médicales à l'entrée dans la cohorte : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle (HTA), angor/cardiopathie ischémique, diabète, cancer, pathologie gastro-intestinale, démence, hyperthyroïdie, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, valve cardiaque, antécédents de valve cardiaque, d'hémorragie (fièvres hémorragiques, hémorragies digestives, urinaires, gynécologiques et cérébrales), d'embolie pulmonaire (EP) et d'accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragique ou ischémique.
- Traitements concomitants ayant un effet anticoagulant : acide acétylsalicylique (aspirine), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), traitements antiagrégants plaquettaires et les corticostéroïdes.
- Le type de médecin prescripteur des anticoagulants.

Nous avons également identifié la survenue d'une pathologie cardio-vasculaire lors de la période de suivi : infarctus du myocarde (IDM), EP, insuffisance cardiaque, AVC hémorragique ou ischémique.

Les diagnostics des différentes pathologies ont été identifiés en utilisant la liste des codes CIM-10 pour les diagnostics d'hospitalisation issus du PMSI et pour les reconnaissances d'ALD (Affections de Longue Durée) ; la liste des codes CCAM pour identifier les actes médicaux ; les codes CIP (Code Identifiant de Présentation) et les codes ATC (classification anatomique, thérapeutique et chimique) pour identifier les traitements médicaux associés (cf. Annexe 7.2).

### **2.1.4 Gestion des données**

L'extraction spécifique des données a été réalisée à partir du DCIR par la CNAM-TS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). La base de données fournie par la CNAM-TS est strictement anonyme. Les données brutes ont été transmises, puis la cohorte a été constituée.



### **2.1.5 Analyse Statistique**

Les analyses descriptives ont été réalisées pour les variables quantitatives (moyenne et écart-type) et variables qualitatives (fréquence et proportion).

Les taux d'incidences sont basés sur le nombre de nouveaux évènements en fonction du nombre d'unités de temps générées par les individus à risque de l'évènement (analyse personnes-temps). Leur intervalle de confiance à 95% a également été calculé. Ces taux ont été calculés pour chacun des évènements d'intérêt et par strate d'âge, de sexe et des scores HAS-BLED et CHADS<sub>2</sub>.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

### **2.1.6 Considérations éthiques**

Avant le début de l'étude, les autorisations de l'Institut des Données de Santé (IDS), du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ont été obtenues. Les bases de données médico-administratives fournies sont strictement anonymes car soumises à un hachage par algorithme FOIN2 (Fonction d'Occultation des Identifiants Nominatifs).

Notre étude s'intègre dans un projet plus large de surveillance du dabigatran financé par un appel à projet recherche 2012 de l'ANSM.

## **2.2 Résultats**

### **2.2.1 Description des populations**

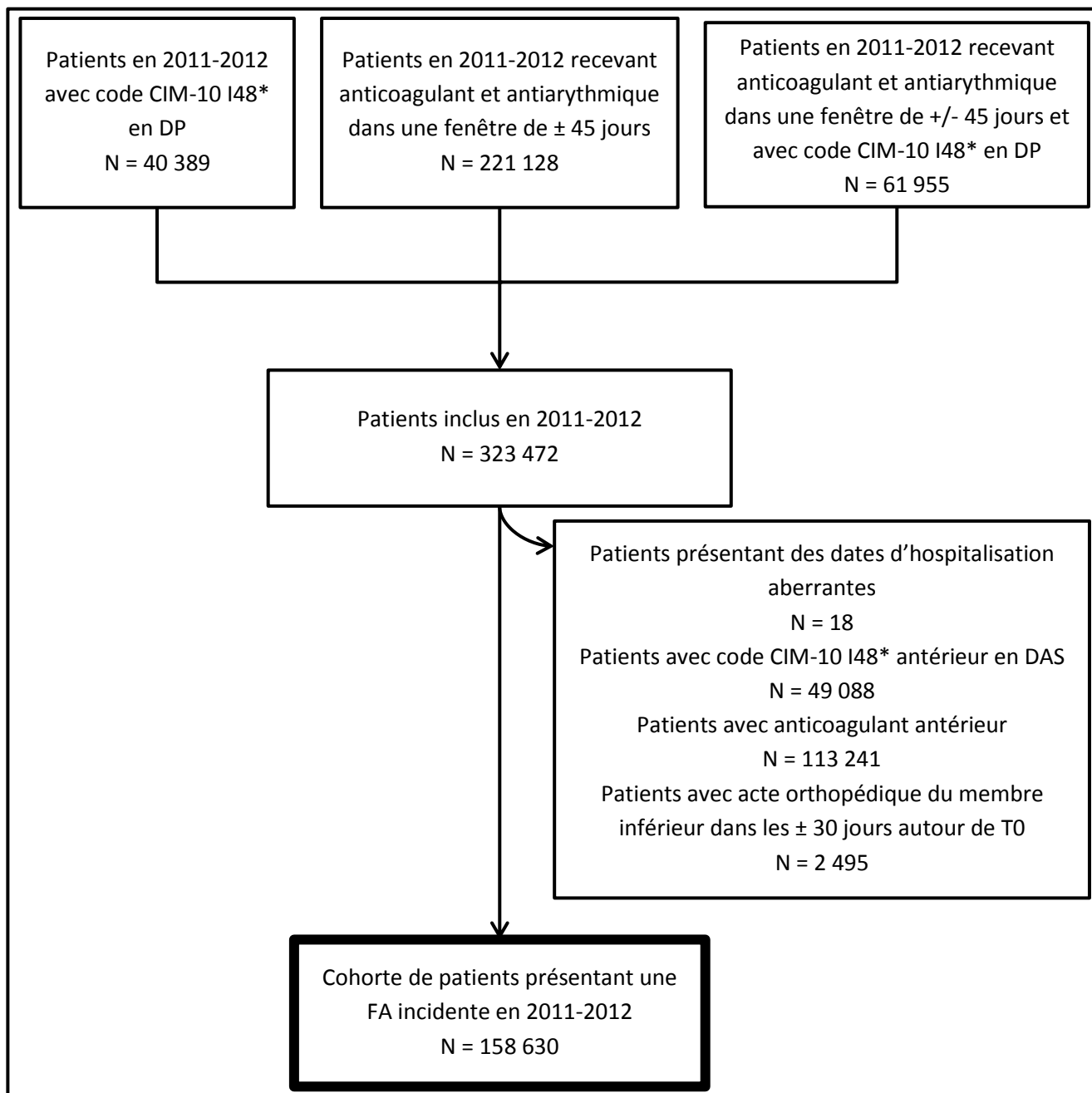
#### *Effectifs*

Nous avons inclus 40 389 patients présentant un code CIM-10 I48 en DP, 221 128 patients recevant un traitement médicamenteux combinant anticoagulant et antiarythmique et 61 955 patients ayant à la fois un code CIM-10 I48 en DP et un traitement combinant anticoagulant et antiarythmique.

Les raisons d'exclusion de la cohorte étaient les suivantes : 18 patients présentaient des dates d'hospitalisation aberrantes, 49 088 patients avaient un code CIM-10 I48 avant l'entrée dans la cohorte, 113 241 patients présentaient une date de prescription d'anticoagulant avant l'entrée dans la cohorte et 2 495 patients présentaient un acte orthopédique du membre inférieur dans les  $\pm$  30 jours autour de T0.

Au final, nous avons donc constitué une cohorte de 158 630 patients de plus de 18 ans présentant une FA incidente.

La répartition des patients dans les différents groupes est résumée sur la figure 3.



\* Code CIM-10 I48 : Flutter et fibrillation auriculaire  
 DAS : Diagnostic Associé Significatif

FIGURE 3 – PROCEDURE DE SELECTION DES PATIENTS DE LA COHORTE A PARTIR DE L'EXTRACTION SNIIRAM (DCIR)

### *Caractéristiques des populations*

La moyenne d'âge des patients dans la cohorte était de  $73,2 \pm 12,7$  ans, avec une majorité d'hommes ( $n = 82\,385$ , 51,9%).

Les patients présentaient principalement une comorbidité : l'HTA ( $n = 122\,748$ , 77,4%). D'autres comorbidités étaient également présentes : insuffisance cardiaque ( $n = 36\,139$ , 22,8%), diabète ( $n = 27\,962$ , 17,6%). Dans une moindre mesure, les patients présentaient également un angor ou une cardiopathie ischémique ( $n = 22\,455$ , 14,2%), une pathologie cancéreuse ( $n = 21\,944$ , 13,8%) et une pathologie gastro-intestinale ( $n = 9\,496$ , 6,0%). Quatre pathologies étaient minoritaires : la démence ( $n = 5\,108$ , 3,2%), l'insuffisance rénale ( $n = 4\,567$ , 2,9%), l'insuffisance hépatique ( $n = 1\,104$ , 0,7%) et l'hyperthyroïdie ( $n = 1\,098$ , 0,7%).

La plupart des patients présentaient un score HAS-BLED supérieur ou égal à 2 (76,8%) et un score CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 2 (81,9%).

Concernant les antécédents de prise médicamenteuse, 19 817 patients prenaient des corticostéroïdes (12,5%), 35 627 patients prenaient des AINS (22,5%), 59 408 patients prenaient de l'aspirine (37,5%), 17 274 patients prenaient des antiagrégants plaquettaires autres que l'acide acétylsalicylique ou aspirine (10,9%).

La plupart des patients ( $n = 124\,423$ ) avaient été identifiés par la prescription d'un anticoagulant. Parmi ceux-là, les médecins prescripteurs des anticoagulants étaient surtout des omnipraticiens libéraux (41,3%), mais il existait aussi une forte proportion de cardiologues libéraux parmi les prescripteurs (32,6%).

L'ensemble des caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients sont résumées dans les tableaux 1 et 2. Les tableaux 3 et 4 décrivent les caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients en fonction de leur mode d'inclusion : hospitalisation pour FA (code CIM-10 I48 en DP) ou traitement combinant antiarythmique et anticoagulant (antivitamine K, dabigatran ou autre AOD) (cf. Annexe 7.3).

Les AVK étaient plus souvent prescrits par des omnipraticiens libéraux (56 424 soit 54,8%), alors que les AOD étaient plus souvent prescrits par des cardiologues libéraux, que ce soit pour le dabigatran (7 975 soit 52,1%) ou pour les autres AOD (3 829 soit 57,8%). Ces résultats sont illustrés dans le tableau 5.

TABLEAU 1 – CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES DES PATIENTS A L'ENTREE DANS LA COHORTE

<b>Caractéristiques</b>	<b>Total (n= 158 630)</b>
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>	
Age moyen (ET)	73,2 (12,7)
Homme	82 385 (51,9%)
<b>Caractéristiques médicales à l'entrée dans la cohorte</b>	
<b>Comorbidités</b>	
Hypertension artérielle	122 748 (77,4%)
Insuffisance cardiaque	36 139 (22,8%)
Diabète	27 962 (17,6%)
Angor / Cardiopathie ischémique	22 455 (14,2%)
Cancer	21 944 (13,8%)
Pathologie gastro-intestinale	9 496 (6,0%)
Démence	5 108 (3,2%)
Insuffisance rénale	4 567 (2,9%)
Insuffisance hépatique	1 104 (0,7%)
Hyperthyroïdie	1 098 (0,7%)
<b>Antécédents</b>	
Accident Vasculaire Cérébral	6 062 (3,8%)
Accident Vasculaire Cérébral Ischémique	4 620 (2,9%)
Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique	3 472 (2,2%)
Hémorragie	4 276 (2,7%)
Embolie pulmonaire	1 932 (1,2%)
Valve cardiaque	1 701 (1,1%)
Infarctus du myocarde	1 071 (0,7%)
<b>Score CHADS<sub>2</sub></b>	
Score 0 ou 1	28 689 (18,1%)
Score 2 à 6	129 941 (81,9%)
Score HAS-BLED (ET)	2,2 (1,0)

ET : Ecart-type

TABLEAU 2 – CARACTERISTIQUES MEDICALES DES PATIENTS A L'ENTREE DANS LA COHORTE  
(SUITE)

<b>Caractéristiques</b>	<b>Total (n= 158 630)</b>
<b>Caractéristiques médicales à l'entrée dans la cohorte</b>	
Antécédents de prises médicamenteuses	
Corticoïdes	19 817 (12,5%)
AINS	35 627 (22,5%)
Aspirine	59 408 (37,5%)
Antiagrégant plaquettaire (autre que l'aspirine)	17 274 (10,9%)
Médecin prescripteur des anticoagulants	
Omnipraticien libéral	65 586 (41,3%)
Cardiologue libéral	51 679 (32,6%)
Hospitalier	7 605 (4,8%)

TABLEAU 3 – CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES DES PATIENTS A L'ENTREE DANS LA COHORTE FONCTION DU MODE D'INCLUSION

Caractéristiques	Hospitalisation (n = 30 207)	AVK (n = 105 846)	Dabigatran (n = 15 756)	Autre AOD (n = 6 821)	p-value
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>					
Age moyen (ET)	71,2 (17,0)	73,8 (11,4)	73,5 (11,7)	72,6 (11,4)	<0,001
Homme	14 461 (47,8%)	51 006 (48,2%)	7 608 (48,3%)	3 170 (46,5%)	0,040
<b>Caractéristiques médicales à l'entrée dans la cohorte</b>					
<b>Comorbidités</b>					
Hypertension artérielle	20 127 (66,6%)	85 048 (80,4%)	12 316 (78,2%)	5 257 (77,1%)	<0,001
Insuffisance cardiaque	4 123 (13,7%)	27 312 (25,8%)	3 277 (20,8%)	1 427 (20,9%)	<0,001
Diabète	4 593 (15,2%)	19 680 (18,6%)	2 582 (16,4%)	1 107 (16,2%)	<0,001
Angor / Cardiopathie ischémique	4 259 (14,1%)	15 403 (14,6%)	1 955 (12,4%)	838 (12,3%)	<0,001
Cancer	4 520 (15,0%)	14 576 (13,8%)	2 004 (12,7%)	844 (12,4%)	<0,001
Pathologie gastro-intestinale	2 088 (6,9%)	6 263 (5,9%)	802 (5,1%)	343 (5,0%)	<0,001
Démence	1 708 (5,9%)	2 853 (2,7%)	355 (2,3%)	120 (1,8%)	<0,001
Insuffisance rénale	1 007 (3,3%)	3 335 (3,2%)	151 (1,0%)	74 (1,1%)	<0,001
Insuffisance hépatique	328 (1,1%)	679 (0,6%)	69 (0,4%)	28 (0,4%)	<0,001
Hyperthyroïdie	241 (0,8%)	711 (0,7%)	106 (0,7%)	40 (0,6%)	0,081

AVK : Antivitamine K

ET : Ecart-type

AOD : Anticoagulants oraux directs

TABLEAU 4 – CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES DES PATIENTS A L'ENTREE DANS LA COHORTE FONCTION DU MODE D'INCLUSION  
(SUITE)

Caractéristiques	Hospitalisation (n = 30 207)	AVK (n = 105 846)	Dabigatran (n = 15 756)	Autre AOD (n = 6 821)	p-value
Score CHADS <sub>2</sub>					
Score 0 ou 1	8 606 (28,5%)	16 047 (15,2%)	2 719 (17,3%)	1 317 (19,3%)	<0,001
Score 2 à 6	21 601 (71,5%)	89 799 (84,8%)	13 037 (82,7%)	5 504 (80,7%)	
Score HAS-BLED (ET)	1,9 (1,2)	2,3 (1,0)	2,2 (1,0)	2,2 (1,0)	0,006
Antécédents					
Accident Vasculaire Cérébral	943 (3,1%)	4 294 (4,1%)	617 (3,9%)	208 (3,1%)	<0,001
Accident Vasculaire Cérébral Ischémique	722 (2,4%)	3 249 (3,1%)	480 (3,1%)	169 (2,5%)	<0,001
Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique	626 (2,1%)	2 352 (2,2%)	365 (2,3%)	129 (1,9%)	0,090
Hémorragie	965 (3,2%)	2 888 (2,7%)	318 (2,0%)	105 (1,5%)	<0,001
Embolie pulmonaire	35 (0,1%)	1 875 (1,8%)	7 (0,0%)	15 (0,2%)	<0,001
Valve cardiaque	68 (0,2%)	1 573 (1,5%)	43 (0,3%)	17 (0,3%)	<0,001
Infarctus du myocarde	204 (0,7%)	775 (0,7%)	68 (0,4%)	24 (0,4%)	<0,001
Antécédents de prises médicamenteuses					
Corticoïdes	4 051 (13,4%)	13 153 (12,4%)	1 873 (11,9%)	740 (10,9%)	<0,001
AINS	6 583 (21,8%)	24 032 (22,7%)	3 578 (22,7%)	1 434 (21,0%)	<0,001
Aspirine	8 682 (28,7%)	41 537 (39,2%)	6 429 (40,8%)	2 760 (40,5%)	<0,001
Antiagrégant plaquettaire (autre que l'aspirine)	3 093 (10,2%)	11 679 (11,0%)	1 761 (11,2%)	741 (10,9%)	<0,001

AVK : Antivitamine K

ET : Ecart-type

AOD : Anticoagulants oraux directs



TABLEAU 5 – MEDECIN PRESCRIPTEUR DES ANTICOAGULANTS PRESCRITS AUX PATIENTS A L'ENTREE DANS LA COHORTE

Caractéristiques	AVK (n = 105 846)	Dabigatran (n = 15 756)	Autre AOD (n = 6 821)	p-value
Médecin prescripteur des anticoagulants				
Omnipraticien libéral	56 424 (54,8%)	6 581 (43,0%)	2 581 (39,0%)	<0,001
Cardiologue libéral	39 875 (38,7%)	7 975 (52,1%)	3 829 (57,8%)	
Hospitalier	6 639 (6,5%)	750 (4,9%)	216 (3,3%)	

AVK : Antivitamine K

ET : Ecart-type

AOD : Anticoagulants oraux directs

### **2.2.2 Incidences des pathologies cardio-vasculaires chez les patients FA**

Dans cette cohorte de 158 630 patients présentant une FA incidente, nous avons pu observer 2 146 AVC de tous types, dont 462 AVC hémorragiques et 1 115 AVC ischémiques, ainsi que 648 infarctus du myocarde et 343 EP. La proportion de patients de la cohorte présentant chacun de ces évènements était faible puisqu'elle ne représentait jamais plus de 1%. Une proportion plus forte d'insuffisance cardiaque était observée avec 8 235 patients présentant cet évènement soit 5,2%.

Pour l'AVC tous types confondus, l'AVC de type hémorragique et l'AVC de type ischémique, les taux d'incidence variaient de 3,0 (IC95% = [2,7 – 3,3]) à 14,0 pour 1000 personnes-années (IC95% = [13,5 – 14,7]). Pour l'insuffisance cardiaque, le taux d'incidence était de 55,4 pour 1000 personnes-années (IC95% = [54,3 – 56,7]) et pour l'EP, le taux d'incidence était de 2,2 pour 1000 personnes-années (IC95% = [2,0 – 2,5]).

Pour l'IDM, il y avait 648 évènements pour 153 566,5 personnes-années, ce qui correspondait à un taux d'incidence de 4,2 pour 1000 personnes-années (IC95% = [3,9 – 4,6]).

Ces résultats sont présentés dans le tableau 6.

TABLEAU 6 – TAUX D'INCIDENCE POUR 1000 PERSONNES-ANNEES DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES POUR UNE COHORTE DE 158 630 PATIENTS PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE INCIDENTE

<b>Pathologie cardiovasculaires</b>	<b>Nombre (%)</b>	<b>Personnes-années total</b>	<b>Taux d'incidence* (IC 95%)</b>
Accident vasculaire cérébral (tous)	2 146 (1,4)	152 770,1	14,0 [13,5 – 14,7]
Hémorragique	462 (0,3)	153 815,9	3,0 [2,7 – 3,3]
Ischémique	1 115 (0,7)	153 339,6	7,3 [6,9 – 7,7]
Infarctus du myocarde	648 (0,4)	153 566,5	4,2 [3,9 – 4,6]
Insuffisance cardiaque	8 235 (5,2)	148 510,4	55,4 [54,3 – 56,7]
Embolie pulmonaire	343 (0,2)	153 815,4	2,2 [2,0 – 2,5]

\* Pour 1000 personnes-années

ET : Ecart-type

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

Les différents taux d'incidence ont également été calculés en fonction du sexe (tableau 7), de la classe d'âge (tableau 8), du score HAS-BLED (cf. Annexe 7.4) et du score CHADS<sub>2</sub> (cf. Annexe 7.5).

Le taux d'incidence de l'AVC et en particulier de l'AVC ischémique était plus important chez les femmes que chez les hommes (pour l'AVC ischémique, taux d'incidence de 8,6 pour 1000 personnes-années, IC95% = [7,9 – 9,3] chez les femmes versus 6,1 pour 1000 personnes-années, IC95% = [5,5 – 6,6] chez les hommes). De même, les femmes présentaient des taux d'incidence d'insuffisance cardiaque et d'EP supérieurs à ceux des hommes.

Pour l'âge, les taux d'incidence étaient significativement plus élevés pour les patients âgés de 75 ans et plus, quel que soit l'évènement cardio-vasculaire.

Les taux d'incidence des AVC tous types, de l'IDM et de l'insuffisance cardiaque étaient plus élevés pour les patients ayant un score HAS-BLED supérieur ou égal à 3. Les taux d'incidence des AVC (tous types, hémorragiques et ischémiques), de l'IDM, de l'insuffisance cardiaque et de l'EP étaient plus élevés pour les patients ayant un score CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 3.

TABLEAU 7 – TAUX D'INCIDENCE POUR 1000 PERSONNES-ANNEES DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES POUR UNE COHORTE DE 158 630 PATIENTS PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE INCIDENTE, EN FONCTION DU SEXE

<b>Pathologie cardiovasculaires</b>	<b>Nombre (%)</b>	<b>Personnes-années total</b>	<b>Taux d'incidence* (IC 95%)</b>
Accident vasculaire cérébral (tous)			
<i>Hommes</i>	973 (1,2)	79 411,1	12,3 [11,5 – 13,0]
<i>Femmes</i>	1 173 (1,5)	73 359,0	16,0 [15,1 – 16,9]
Hémorragique			
<i>Hommes</i>	220 (0,3)	79 894,0	2,8 [2,4 – 3,1]
<i>Femmes</i>	242 (0,3)	73 921,9	3,3 [2,9 – 3,7]
Ischémique			
<i>Hommes</i>	483 (0,6)	79 689,7	6,1 [5,5 – 6,6]
<i>Femmes</i>	632 (0,8)	73 649,8	8,6 [7,9 – 9,3]
Infarctus du myocarde			
<i>Hommes</i>	359 (0,4)	79 742,0	4,5 [4,1 – 5,0]
<i>Femmes</i>	289 (0,4)	73 824,5	3,9 [3,5 – 4,4]
Insuffisance cardiaque			
<i>Hommes</i>	3 776 (4,6)	77 481,4	48,7 [47,2 – 50,3]
<i>Femmes</i>	4 459 (5,9)	71 029,0	62,8 [61,0 – 64,6]
Embolie pulmonaire			
<i>Hommes</i>	128 (0,2)	79 913,7	1,6 [1,3 – 1,9]
<i>Femmes</i>	215 (0,3)	73 901,6	2,9 [2,5 – 3,3]

\* Pour 1000 personnes-années

ET : Ecart-type

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

TABLEAU 8 – TAUX D'INCIDENCE POUR 1000 PERSONNES-ANNEES DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES POUR UNE COHORTE DE 158 630 PATIENTS PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE INCIDENTE, EN FONCTION DE LA CLASSE D'AGE

<b>Pathologie cardiovasculaires</b>	<b>Nombre (%)</b>	<b>Personnes-années total</b>	<b>Taux d'incidence* (IC 95%)</b>
Accident vasculaire cérébral (tous)			
<i>Age &lt; 75 ans</i>	588 (0,8)	72 885,8	8,1 [7,4 – 8,7]
<i>Age ≥ 75 ans</i>	1 558 (1,9)	79 884,3	19,5 [18,66 – 20,5]
Hémorragique			
<i>Age &lt; 75 ans</i>	105 (0,1)	73 227,6	1,4 [1,2 – 1,7]
<i>Age ≥ 75 ans</i>	357 (0,4)	80 588,3	4,4 [4,0 – 4,9]
Ischémique			
<i>Age &lt; 75 ans</i>	311 (0,4)	73 061,8	4,3 [3,8 – 4,8]
<i>Age ≥ 75 ans</i>	804 (1,0)	80 277,8	10,0 [9,3 – 10,7]
Infarctus du myocarde			
<i>Age &lt; 75 ans</i>	235 (0,3)	73 112,3	3,2 [2,8 – 3,7]
<i>Age ≥ 75 ans</i>	413 (0,5)	80 454,2	5,1 [4,7 – 5,7]
Insuffisance cardiaque			
<i>Age &lt; 75 ans</i>	2 153 (2,9)	71 715,1	30,0 [28,8 – 31,3]
<i>Age ≥ 75 ans</i>	6 082 (7,3)	76 795,3	79,2 [77,2 – 81,2]
Embolie pulmonaire			
<i>Age &lt; 75 ans</i>	98 (0,1)	73 225,1	1,3 [1,1 – 1,6]
<i>Age ≥ 75 ans</i>	245 (0,3)	80 590,2	3,0 [2,7 – 3,4]

\* Pour 1000 personnes-années

ET : Ecart-type

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

### **3 Risque d'infarctus du myocarde associé au dabigatran chez les patients sous anticoagulant pour fibrillation auriculaire**

## 3.1 Matériel et Méthodes

### 3.1.1 Généralités

Afin d'évaluer le risque d'IDM associé au dabigatran chez les patients présentant une FA incidente et sous anticoagulant, nous avons utilisé un schéma d'étude du type « étude cas-témoin emboîtée dans la cohorte » (ou *nested case-control*). D'abord introduit par Mantel<sup>53</sup>, formalisé par Liddell *et al.*<sup>54</sup>, le concept de cas-témoin emboîtée dans la cohorte correspond à une technique d'échantillonnage des cas et des témoins au sein d'une cohorte, simplifiant l'analyse lorsque, notamment, les expositions et les covariables sont variables dans le temps. Ce type d'étude comprend quatre étapes : la définition de l'axe temps de la cohorte, la sélection des cas dans la cohorte, la constitution du groupe de patients à risque (*risk set*) pour chacun des cas, et la sélection de façon aléatoire d'un ou plusieurs témoins, parmi l'ensemble des témoins éligibles, au sein de chaque *risk set*.

La cohorte est définie par des critères d'inclusion, une date d'entrée et une date de sortie. La date d'entrée « T0 » correspond au début de la participation dans la cohorte (Figure 4). La date index correspond alors à la survenue de l'évènement d'intérêt du cas. La date index du cas est utilisée comme date index pour les témoins qui lui sont appariés.

Une autre représentation de la cohorte peut se faire en fonction de la durée de participation dans la cohorte ou la durée de la maladie. Les patients sont alors ordonnés en fonction de leur durée de participation dans la cohorte, soit un appariement sur T0 (Figure 5).



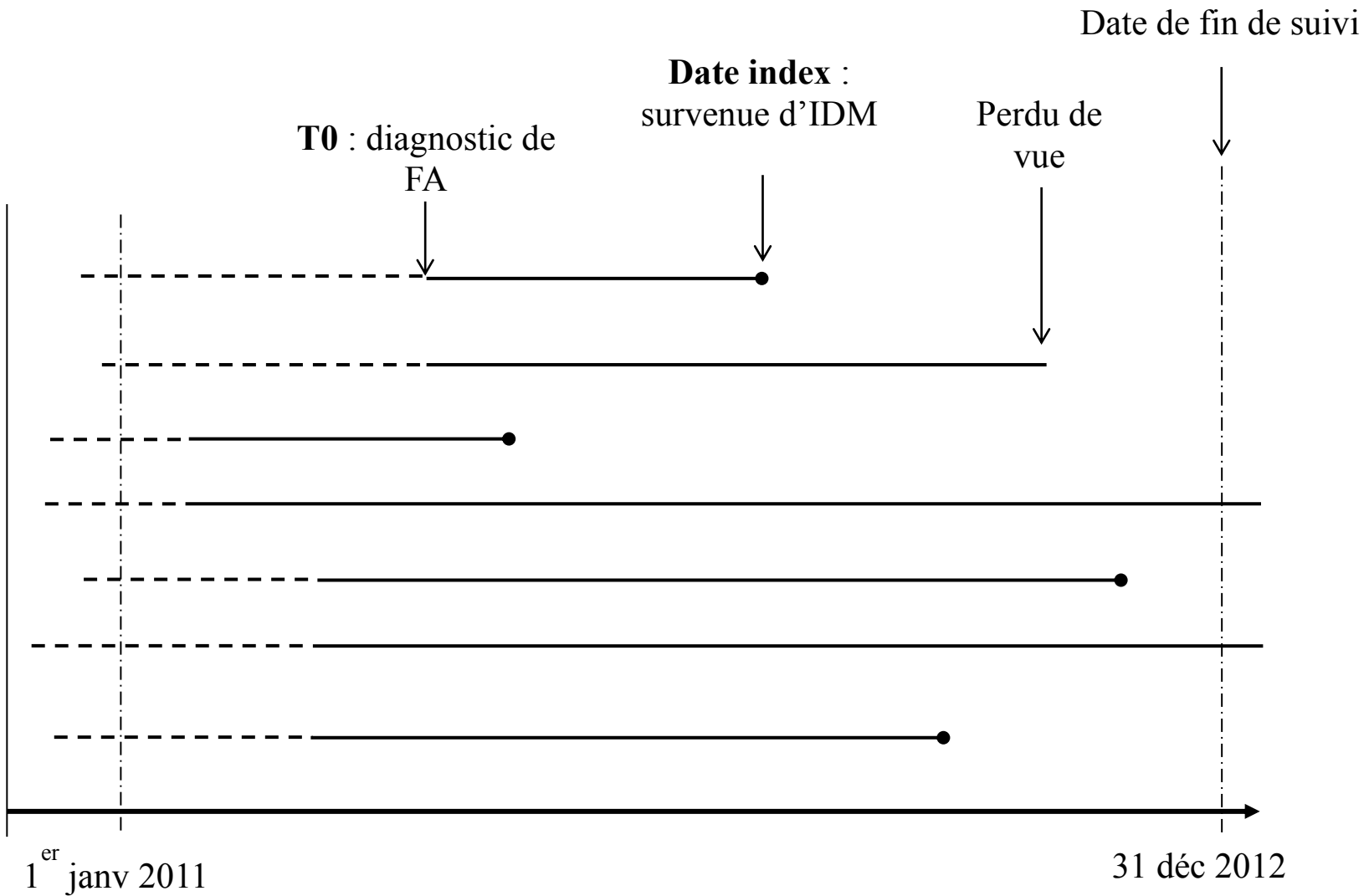
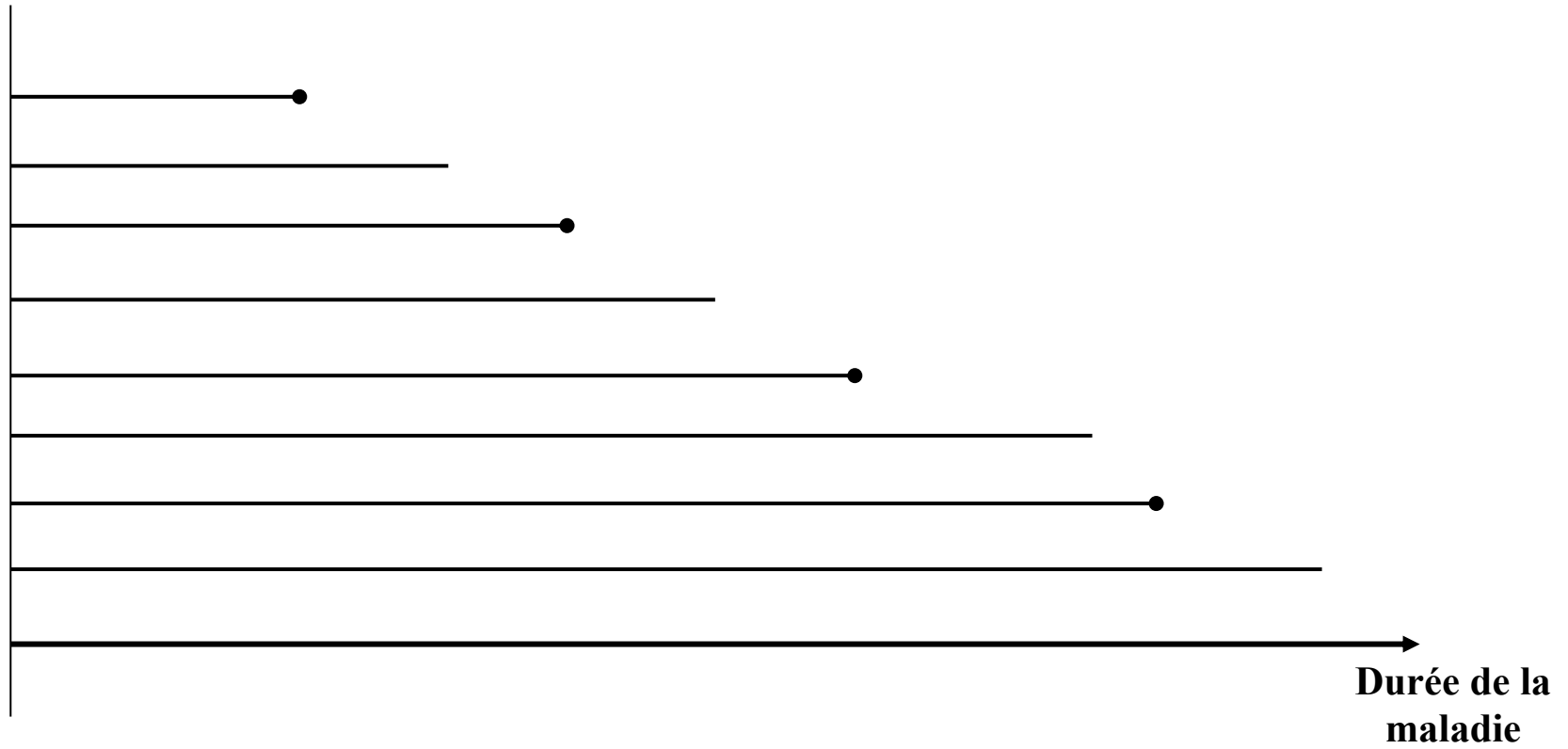


FIGURE 4 – REPRESENTATION DE LA COHORTE AVEC DEFINITION DES DATES D'INCLUSION ET DATES INDEX – AXE TEMPOREL : TEMPS CALENDRAIRE

**T0**

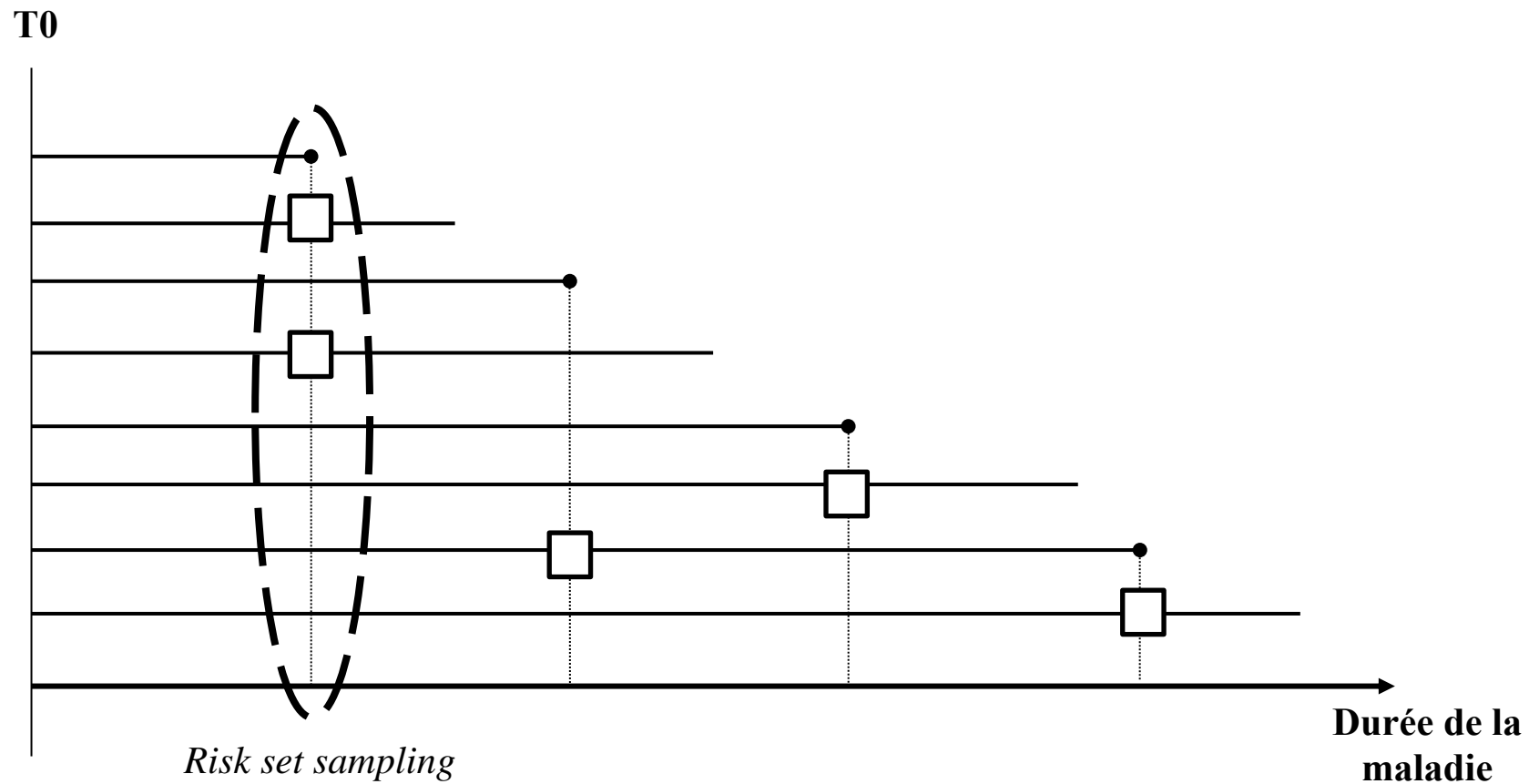


• : Cas

FIGURE 5 – REPRESENTATION DE LA COHORTE AVEC DEFINITION DES DATES D'INCLUSION ET DATES INDEX – AXE TEMPOREL : TEMPS DUREE DE LA MALADIE

L'échantillonnage des témoins à inclure est basé sur le principe du « *risk set sampling* » (ou « échantillonnage dans le groupe à risque »). Le groupe à risque correspond à l'ensemble des individus indemnes de la maladie, présents dans la cohorte au moment où survient le cas. Les témoins sont sélectionnés de façon aléatoire parmi ces individus. Cet échantillonnage permet de réduire les besoins calculatoires pour l'analyse ou de faciliter la gestion des expositions variables dans le temps.

Un patient peut être sélectionné plusieurs fois comme témoin s'il est présent dans plusieurs *risk set* et il peut également devenir un cas après avoir été sélectionné comme témoin. Ceci correspond à l'« *incidence density sampling* » (ou « échantillonnage selon la densité d'incidence ») et permet de s'assurer que les OR calculés correspondent à des estimations du RR. Ceci permet d'éviter le biais engendré lorsque les témoins sont sélectionnés uniquement parmi les individus n'ayant pas développé la maladie à la fin de la période de l'étude (Figure 6).



• : Cas  
 □ : Témoin

FIGURE 6 – CLASSEMENT DES PARTICIPANTS A LA COHORTE EN FONCTION DE LA DUREE DE LA MALADIE ET PROCEDURE DE SELECTION DES TEMOINS POUR L'ANALYSE CAS-TEMOINS EMBOITES DANS UNE COHORTE, AVEC ECHANTILLONNAGE DANS LE GROUPE A RISQUE (« RISK SET SAMPLING »)

### 3.1.2 Source de données

Les données étaient celles issues de l'extraction DCIR de la base SNIIRAM.

### 3.1.3 Population

Dans la cohorte décrite dans la première partie de cette thèse, nous avons identifié les patients à inclure soit à partir des données hospitalières, soit à partir des données de consommation médicamenteuses. Ainsi, les patients pouvaient être identifiés soit par un code CIM-10 diagnostic de FA (I48) en diagnostic principal (DP), soit par une combinaison de traitements anticoagulant et antiarythmique entre 2011 et 2012. Pour cette deuxième partie du travail, nous avons inclus uniquement les patients « traités » et répondant donc à la définition médicamenteuse de la FA.

Les critères d'inclusion étaient donc :

- Patients adultes (18 ans et plus)
- Patients ayant au moins un an de données disponibles avant l'entrée dans la cohorte (pour définir les covariables à l'entrée dans la cohorte)
- Patients recevant à la fois un traitement par anticoagulant (antivitamine K ou dabigatran) et par antiarythmique indiqué dans la FA (amiodarone, cibenzolin, flécaïnide, disopyramide, dronédarone, propafénone, sotalol, quinidine, hydroquinidine) délivrés de façon concomitante (dans une fenêtre de  $\pm 45$  jours tolérée).

Les critères d'exclusion suivants ont ensuite été appliqués :

- Présence dans les 12 mois précédant l'entrée dans la cohorte d'un diagnostic CIM-10 I48 (Fibrillation et flutter auriculaire) ou d'une délivrance d'un anticoagulant (afin de maximiser les chances d'identifier uniquement les cas de FA incidents)
- Présence d'un acte orthopédique du membre inférieur dans les 30 jours avant ou après la date index (afin d'exclure les patients qui auraient reçu des anticoagulants pour une raison autre que la FA)
- Prescription d'un AOD autre que le dabigatran à l'inclusion dans la cohorte
- Présence de valve cardiaque, d'insuffisance rénale, antécédent d'hémorragie, de cancer ou d'AVC
- Antécédent d'IDM (pour étudier uniquement la survenue d'un premier IDM)

### 3.1.4 Mesures

#### *Evénement d'intérêt*

L'évènement d'intérêt était la survenue du premier IDM (identifié par son code CIM-10 en DP). La date de survenue de l'évènement, ou date index, correspondait à la date d'hospitalisation pour l'IDM.

#### *Mesure de l'exposition*

L'exposition d'intérêt était définie comme l'exposition au dabigatran avant la date index. Dans l'analyse principale, les patients ayant reçu une délivrance de dabigatran dans les 30 jours précédents la date index étaient considérés comme exposés. Des analyses secondaires ont été réalisées en utilisant des fenêtres de 3 mois, 6 mois et 12 mois.

#### *Covariables d'intérêt*

Les covariables d'intérêt prises en compte étaient :

- Données sociodémographiques : âge, sexe.
- Caractéristiques médicales à l'entrée dans la cohorte : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle (HTA), angor/cardiopathie ischémique, diabète, cancer, pathologie gastro-intestinale, démence, hyperthyroïdie, insuffisance hépatique, antécédents d'EP et d'accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragique ou ischémique.
- Traitements concomitants ayant un effet anticoagulant : acide acétylsalicylique (aspirine), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), traitements antiagrégants plaquettaires et les corticostéroïdes.
- Le médecin prescripteur des anticoagulants.

Les diagnostics des différentes pathologies ont été identifiés en utilisant la liste des codes CIM-10 pour les diagnostics d'hospitalisation issus du PMSI et pour les reconnaissances d'ALD (Affections de Longue Durée) ; la liste des codes CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) pour identifier les actes médicaux ; les codes CIP (Code Identifiant de Présentation) pour identifier les traitements médicaux associés (cf. Annexe 7.2).

### 3.1.5 Gestion des données

#### *Traitement des données*

Au sein de la cohorte, l'enquête cas-témoin emboîtée dans la cohorte a été constituée en sélectionnant les cas éligibles et un échantillon de témoins selon le principe de l'« *incidence density sampling* »<sup>55</sup> (figure 6). Un maximum de 10 témoins par cas a été sélectionné.

### *Analyse statistique*

Les témoins ont été sélectionnés dans le groupe de patients « à risque » à la date index du cas (*risk set sampling*). Ils ont été appariés sur l'âge ( $\pm 1$  an), le sexe, le score HAS-BLED<sup>56</sup> et la date d'entrée dans la cohorte ( $\pm 30$  jours) et donc par design, sur la durée de la FA. L'ensemble des analyses statistiques a pris en compte l'appariement entre cas et témoins.

Les analyses descriptives ont été réalisées pour les variables quantitatives (moyenne et écart-type) et variables qualitatives (fréquence et proportion). Une pondération a été appliquée lors du calcul des écarts-types et proportions des analyses descriptives ; les témoins ont été pondérés par l'inverse du nombre de témoins dans la strate.

Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide la méthode de Mantel-Haenszel. La mesure de la force d'association entre l'exposition au dabigatran et l'IDM a été estimée en calculant un Odds Ratio (OR) de Mantel-Haenszel prenant en compte la strate d'appariement.

L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle. Les covariables ont été incluses dans le modèle initial lorsqu'elles étaient associées à l'évènement d'intérêt avec une p-value inférieure à 0,20 lors de l'analyse univariée. L'exposition au dabigatran, la prise concomitante d'acide acétylsalicylique (aspirine), d'antiagrégants plaquettaires ont été forcés dans le modèle initial, puis une procédure d'élimination manuelle descendante a été appliquée pour simplifier le modèle, en conservant les covariables dont la p-value était inférieur à 0,05. Les odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés.

Les OR sont équivalents à un *rate ratio* dans une analyse de type cas-témoin emboîtée dans la cohorte, en raison de l'échantillonnage des témoins selon le principe d'« *incidence density sampling* ». Les résultats seront présentés sous forme de rate ratio ou risques relatifs (RR)<sup>55</sup>.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

## 3.2 Résultats

### 3.2.1 Description des populations

#### *Effectifs*

Nous avons inclus 283 083 patients de 18 ans et plus ayant au moins un an de données disponibles et recevant à la fois un traitement par anticoagulant (antivitamine K ou dabigatran) et par antiarythmique indiqué dans la FA.

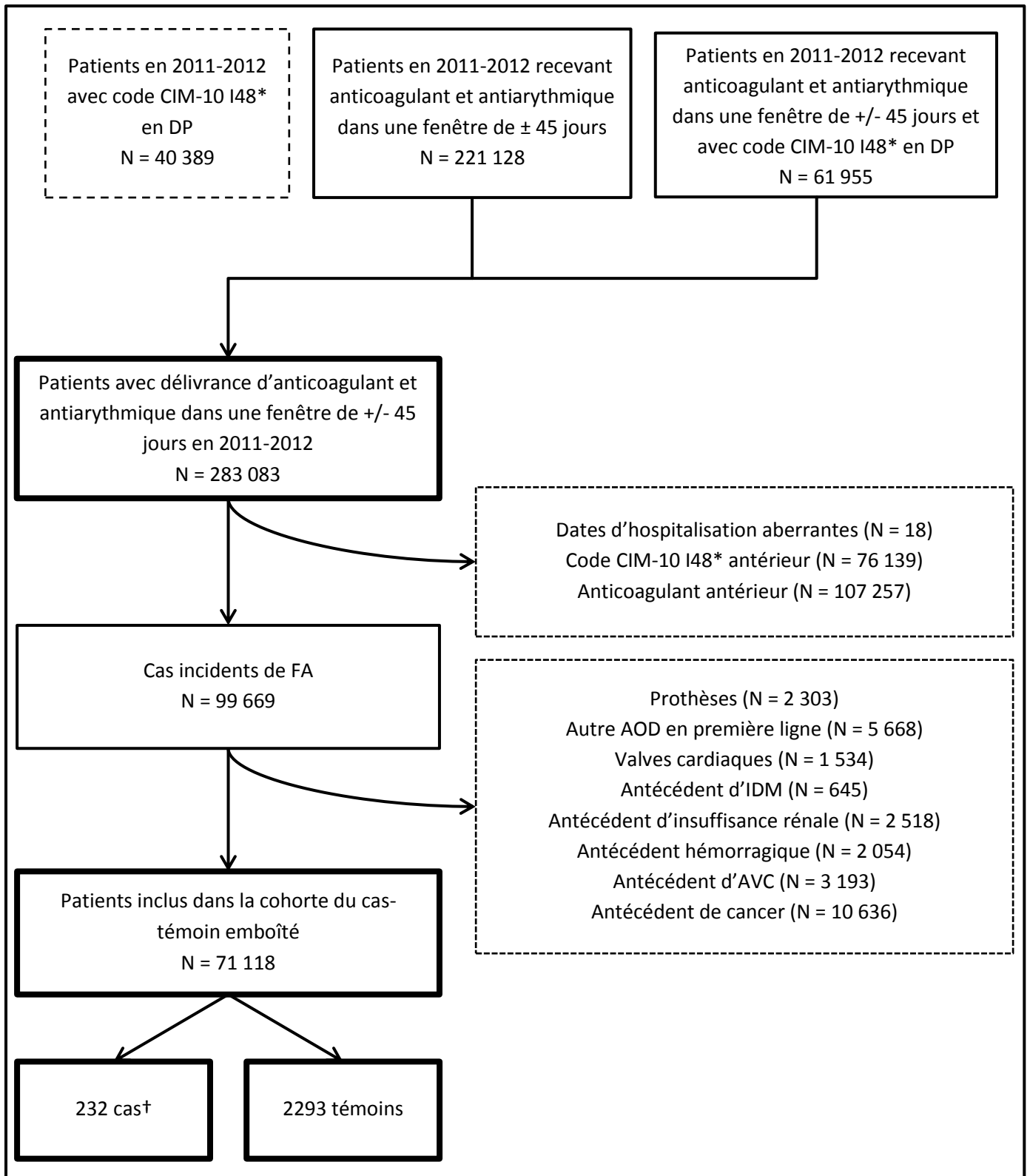
Nous avons exclus 18 patients présentant des dates d'hospitalisation aberrantes, 76 139 patients présentant un code CIM-10 I48 avant l'entrée dans la cohorte, 107 257 patients ayant reçu un anticoagulant avant T0, 2 303 patients porteurs de prothèses articulaires, 5 668 ayant reçu un autre AOD en première ligne, 1 534 porteurs de valves cardiaques, 645 patients présentant un antécédent d'IDM, 2 518 patients présentant un antécédent d'insuffisance rénale, 2 054 patients présentant un antécédent hémorragique, 3 193 patients présentant un antécédent d'AVC et 10 636 patients présentant un antécédent de cancer.

Au final, nous avons donc constitué une cohorte de 71 118 patients de plus de 18 ans traités pour une FA incidente.

Au sein de cette cohorte, nous avons identifié 233 cas d'IDM, mais seuls 232 cas d'IDM ont été appariés à 2 293 témoins (1 à 10 témoins par cas). Un cas n'a pu être apparié à un témoin et n'a pas pu être pris en compte dans l'analyse (homme de 98 ans avec un score HAS-BLED égal à 1).

La répartition des patients dans les différents groupes est résumée sur la figure 7.





\* Code CIM-10 I48 : Flutter et fibrillation auriculaire

† 233 cas identifiés, seuls 232 cas ont pu être analysés, 1 cas n'ayant pas pu être apparié à un témoin

FIGURE 7 – PROCEDURE DE SELECTION DES PATIENTS DE L'ETUDE CAS-TEMOIN EMBOITEE DANS LA COHORTE A PARTIR DE L'EXTRACTION SNIIRAM (DCIR)

### *Caractéristiques des populations*

La moyenne d'âge des patients dans la cohorte était de  $76,2 \pm 9,9$  ans, avec une majorité d'hommes (58,8%).

Les patients présentaient principalement une comorbidité : l'HTA (n = 2 164, 85,7%). D'autres comorbidités étaient également présentes : insuffisance cardiaque (n = 549, 21,7%), diabète (n = 493, 19,5%). Dans une moindre mesure, les patients présentaient également un angor ou une cardiopathie ischémique (n = 413, 16,4%) et une pathologie gastro-intestinale (n = 67, 2,7%). Trois pathologies étaient minoritaires : la démence (n = 61, 2,4%), l'hyperthyroïdie (n = 15, 0,6%) et l'insuffisance hépatique (n = 6, 0,2%).

La plupart des patients présentaient un score HAS-BLED supérieur ou égal à 2 (n = 2 165, 85,7%) et un score CHADS<sub>2</sub> supérieur ou égal à 2 (n = 2 222, 88,0%).

Concernant les antécédents de prise médicamenteuse, 255 patients prenaient des corticostéroïdes (10,1%), 595 patients prenaient des AINS (23,6%), 1 146 patients prenaient de l'aspirine (45,4%), 347 patients prenaient des antiagrégants plaquettaires autres que l'aspirine (13,7%).

L'ensemble des caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients sont résumées dans les tableaux 9, 10 et 11.

TABLEAU 9 – CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES DES PATIENTS DE L'ETUDE CAS-TEMOINS EMBOITEE DANS LA COHORTE A L'ENTREE DANS LA COHORTE

<b>Caractéristiques</b>	<b>Cas (n=232)</b>	<b>Témoins* (n=2 293)</b>
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>		
Age moyen (ET)	76,3 (10,0)	75,9 (10,2)
Homme	137 (59,1%)	1 348 (59,1%)
<b>Caractéristiques médicales à l'entrée dans la cohorte</b>		
<b>Comorbidités</b>		
Hypertension artérielle	204 (87,9%)	1 960 (85,0%)
Angor / Cardiopathie ischémique	61 (26,3%)	352 (15,2%)
Diabète	53 (22,8%)	440 (19,4%)
Insuffisance cardiaque	36 (15,5%)	513 (22,8%)
Pathologie gastro-intestinale	10 (4,3%)	57 (2,5%)
Démence	10 (4,3%)	51 (2,2%)
Hyperthyroïdie	1 (0,4%)	14 (0,6%)
Insuffisance hépatique	1 (0,4%)	5 (0,6%)
<b>Antécédents de prise médicamenteuse</b>		
Corticostéroïdes	25 (10,8%)	230 (10,0%)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	52 (22,4%)	543 (23,4%)
Acide acétylsalicylique (aspirine)	102 (44,0%)	1 044 (45,5%)
Antiagrégants plaquettaires (autres que l'aspirine)	42 (18,1%)	305 (13,2%)
<b>Score CHADS<sub>2</sub></b>		
Score 0 ou 1	28 (12,1%)	275 (12,5%)
Score 2 à 6	204 (87,9%)	2 018 (87,5%)
Score HAS-BLED (ET)	2,37 (0,8)	2,37 (0,8)

\* Pour prendre en compte le nombre variable de témoins appariés à chacun des cas, les moyennes (m), écart-types (ET) et pourcentages sont pondérés par l'inverse du nombre de témoins pour le cas.

TABLEAU 10 – PRISES MEDICAMENTEUSES DES PATIENTS DE L'ETUDE CAS-TEMOINS EMBOITEE DANS LA COHORTE 30 JOURS, 3 MOIS, 6 MOIS OU 12 MOIS AVANT LA SURVENUE D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE

<b>Caractéristiques</b>	<b>Cas (n=232)</b>	<b>Témoins* (n=2 293)</b>
<b>Patients ayant au moins une délivrance de dabigatran</b>		
30 jours avant la date index	23 (9,9%)	157 (6,8%)
3 mois avant la date index	24 (10,3%)	170 (7,3%)
6 mois avant la date index	25 (10,8%)	182 (7,8%)
12 mois avant la date index	25 (10,8%)	188 (8,1%)
<b>Patients ayant au moins une délivrance d'AVK</b>		
30 jours avant la date index	161 (69,4%)	1 641 (71,8%)
3 mois avant la date index	183 (78,9%)	1 834 (80,2%)
6 mois avant la date index	194 (83,6%)	1 967 (85,9%)
12 mois avant la date index	209 (90,1%)	2 097 (91,6%)

\* Pour prendre en compte le nombre variable de témoins appariés à chacun des cas, les moyennes (m), écart-types (ET) et pourcentages sont pondérés par l'inverse du nombre de témoins pour le cas.

TABLEAU 11 – PRISES MEDICAMENTEUSES DES PATIENTS DE L'ETUDE CAS-TEMOINS EMBOITEE DANS LA COHORTE 30 JOURS, 3 MOIS, 6 MOIS OU 12 MOIS AVANT LA SURVENUE D'UN INFARCTUS DU MYOCARDE (SUITE)

<b>Caractéristiques</b>	<b>Cas (n=232)</b>	<b>Témoins* (n=2 293)</b>
<b>Patients ayant au moins une délivrance de corticoïdes</b>		
30 jours avant la date index	18 (7,8%)	162 (7,1%)
3 mois avant la date index	32 (13,8%)	253 (11,0%)
6 mois avant la date index	42 (18,1%)	380 (16,5%)
12 mois avant la date index	67 (28,9%)	592 (26,6%)
<b>Patients ayant au moins une délivrance d'AINS</b>		
30 jours avant la date index	41 (17,7%)	303 (13,2%)
3 mois avant la date index	58 (25,0%)	499 (21,6%)
6 mois avant la date index	82 (35,3%)	712 (31,2%)
12 mois avant la date index	123 (53,0%)	1 073 (47,1%)
<b>Patients ayant au moins une délivrance d'aspirine</b>		
30 jours avant la date index	77 (33,2%)	536 (23,5%)
3 mois avant la date index	93 (40,1%)	689 (30,2%)
6 mois avant la date index	111 (47,8%)	864 (37,8%)
12 mois avant la date index	132 (47,8%)	1 109 (48,4%)
<b>Patients ayant au moins une délivrance d'antiagrégants plaquettaires (autres que l'aspirine)</b>		
30 jours avant la date index	27 (11,6%)	134 (5,8%)
3 mois avant la date index	38 (16,4%)	174 (7,5%)
6 mois avant la date index	46 (19,8%)	221 (9,6%)
12 mois avant la date index	55 (23,7%)	292 (12,6%)

\* Pour prendre en compte le nombre variable de témoins appariés à chacun des cas, les moyennes (m), écart-types (ET) et pourcentages sont pondérés par l'inverse du nombre de témoins pour le cas.

### **3.2.2 Modélisation**

#### *Analyse univariée*

L'analyse univariée (Tableau 12) a permis de mettre en évidence les variables d'intérêt à inclure dans le modèle initial. Les variables incluses dans le modèle initial étaient : hypertension artérielle, angor / cardiopathie ischémique, diabète, insuffisance cardiaque, pathologie gastro-intestinale, démence, hyperthyroïdie, antécédent de prise d'aspirine, antécédent de prise d'AINS, antécédent de prise d'antiagrégant plaquettaire, antécédent de prise de corticostéroïdes, prise concomitante d'aspirine, prise concomitante d'AINS, prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire et prise concomitante de corticostéroïdes.

TABLEAU 12 – FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE D’UN INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM),  
RESULTATS DE L’ANALYSE UNIVARIEE

Caractéristiques	Cas (n=232)	Témoins (n=2 293)	RR	p
Hypertension artérielle				
Non	28	333	1	<b>0,058</b>
Oui	204	1 960	2,10 [0,98 – 4,50]	
Angor / Cardiopathie ischémique				
Non	171	1 941	1	<b>&lt;0,001</b>
Oui	61	352	2,11 [1,52 – 2,94]	
Diabète				
Non	179	1 853	1	<b>0,173</b>
Oui	53	440	1,26 [0,90 – 1,75]	
Insuffisance cardiaque				
Non	196	1 780	1	0,014
Oui	36	513	0,63 [0,44 – 0,91]	
Pathologie gastro-intestinale				
Non	222	2 236	1	<b>0,097</b>
Oui	10	57	1,79 [0,90 – 3,55]	
Démence				
Non	222	2 242	1	<b>0,047</b>
Oui	10	51	2,05 [1,01 – 4,17]	
Hyperthyroïdie				
Non	231	2 279	1	0,745
Oui	1	14	0,71 [0,09 – 5,43]	
<b>Prise concomitante de corticoïdes*</b>				
Non	214	2 131	1	0,686
Oui	18	162	1,11 [0,66 – 1,86]	
<b>Prise concomitante d’AINS*</b>				
Non	191	1 990	1	<b>0,058</b>
Oui	41	303	1,42 [0,99 – 2,03]	
<b>Prise concomitante d’aspirine*</b>				
Non	155	1 757	1	<b>&lt;0,001</b>
Oui	77	536	1,74 [1,28 – 2,38]	
<b>Prise concomitante d’antiagrégants plaquettaires*</b>				
Non	205	2 159	1	<b>&lt;0,001</b>
Oui	27	134	2,29 [1,44 – 3,64]	

*AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens*

*\* Dans les 30 derniers jours avant la date index*

### *Analyse multivariée*

Les variables comprises dans le modèle final incluaient : hypertension artérielle, angor/cardiopathie ischémique, diabète, pathologie gastro-intestinale, démence, prise concomitante d'aspirine, prise concomitante d'AINS, prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires, variables associées à la survenue d'IDM.

Dans les 30 jours précédant la survenue d'IDM, 9,9% des cas (n = 23) et 6,8% des témoins (n = 157) ont reçu du dabigatran. Les patients exposés au dabigatran dans les 30 jours précédant la date index présentaient un risque augmenté d'IDM (RR ajusté à 1,60 ; IC95% = [0,96 – 2,67], p=0,070) (Tableau 13).

Dans les 3 mois précédant la survenue d'IDM, 10,3% des cas (n = 24) et 7,3% des témoins (n = 170) ont reçu du dabigatran. L'exposition au dabigatran dans les trois mois précédant la date index n'était pas significativement associée à une augmentation du risque d'IDM (RR ajusté à 1,43 ; IC95% = [0,87 – 2,36], p=0,157).

L'exposition au dabigatran dans les 6 mois et dans les 12 mois précédant la date index n'était pas significativement associée à une augmentation du risque d'IDM. Pour 6 mois, RR ajusté à 1,33 ; IC95% = [0,82 – 2,16], p=0,256 et pour 12 mois, RR ajusté à 1,28 ; IC95% = [0,79 – 2,08], p=0,323, après ajustement sur hypertension artérielle, angor/cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, démence, prise concomitante d'AINS, prise concomitante d'aspirine, prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires.



TABLEAU 13 – RISQUES RELATIFS BRUTS ET AJUSTES D'INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) EN RELATION AVEC L'UTILISATION DU DABIGATRAN AVANT LA DATE INDEX\*

Utilisation du dabigatran	Cas (n=232)	Témoins † (n=2 293)	RR brut (IC 95%)	RR ajusté‡ (IC 95%)
Exposition dans les 30 derniers jours				
Pas d'exposition	209 (90,1%)	2136 (93,2%)	1 (groupe référence)	1 (groupe référence)
Exposition	23 (9,9%)	157 (6,8%)	1,66 [1,00 – 2,76]	1,60 [0,96 – 2,67]
Exposition dans les 3 derniers mois				
Pas d'exposition	208 (89,7%)	2123 (92,7%)	1 (groupe référence)	1 (groupe référence)
Exposition	24 (10,3%)	170 (7,3%)	1,58 [0,96 – 2,60]	1,43 [0,87 – 2,36]
Exposition dans les 6 derniers mois				
Pas d'exposition	207 (89,2%)	2111 (92,2%)	1 (groupe référence)	1 (groupe référence)
Exposition	25 (10,8%)	182 (7,8%)	1,52 [0,93 – 2,46]	1,33 [0,82 – 2,16]
Exposition dans les 12 derniers mois				
Pas d'exposition	207 (89,2%)	2105 (91,9%)	1 (groupe référence)	1 (groupe référence)
Exposition	25 (10,8%)	188 (8,1%)	1,45 [0,89 – 2,35]	1,28 [0,79 – 2,08]

\* La date index correspond à la date de survenue de l'IDM

† Afin de prendre en compte le nombre de témoins appariés par cas, les pourcentages sont pondérés par l'inverse du nombre de témoins par cas

‡ Les témoins étaient appariés aux cas sur l'âge, le sexe, le score HAS-BLED et la date d'entrée dans la cohorte. Ajustement sur hypertension artérielle, angor/cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, démence, prise concomitante d'AINS, prise concomitante d'aspirine, prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires.

L'analyse de l'exposition aux différents anticoagulants dans le mois précédant la survenue d'IDM a montré que 22,0% des cas (n = 51) et 21,8% des témoins (n = 504) n'avaient pas reçu de traitement anticoagulant, quel qu'il soit (Tableau 14). En revanche, 68,1% des cas (n = 158) et 71,4% des témoins (n = 1 632) avaient reçu un AVK, sans association avec la survenue d'un IDM (RR ajusté à 1,21 ; IC95% = [0,84 – 1,76], p=0,309). Un faible nombre de patients avaient reçu à la fois du dabigatran et des AVK dans le mois précédant la date index : 1,3% des cas (n = 3) et 0,4% des témoins (n = 9), avec un risque relatif significatif d'IDM (RR ajusté à 4,07 ; IC95% = [1,02 – 16,21], p=0,046). Enfin, 8,6% des cas (n =20) et 6,4% des témoins (n = 148) avaient reçu uniquement du dabigatran, avec un risque relatif non significatif d'IDM (RR ajusté à 1,70 ; IC95% = [0,92 – 3,15], p=0,091).

TABLEAU 14 – RISQUES RELATIFS BRUTS ET AJUSTES D’INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM) EN RELATION AVEC L’UTILISATION D’ANTICOAGULANTS ORAUX PRESCRITS DANS LES 30 JOURS PRECEDANT LA DATE INDEX\*

Utilisation d’anticoagulants	Cas (n=232)	Témoins † (n=2 293)	RR brut (IC 95%)	RR ajusté‡ (IC 95%)
Exposition dans les 30 jours avant la date index*				
Pas de traitement	51 (22,0%)	504 (21,8%)	1 (groupe référence)	1 (groupe référence)
AVK seul	158 (68,1%)	1632 (71,4%)	0,96 [0,68 – 1,37]	1,21 [0,84 – 1,76]
AVK et dabigatran	3 (1,3%)	9 (0,4%)	3,42 [0,90 – 12,96]	4,07 [1,02 – 16,21]
Dabigatran seul	20 (8,6%)	148 (6,4%)	1,47 [0,80 – 2,70]	1,70 [0,92 – 3,15]

\* La date index correspond à la date de survenue de l’IDM

† Afin de prendre en compte le nombre de témoins appariés par cas, les pourcentages sont pondérés par l’inverse du nombre de témoins par cas

‡ Les témoins étaient appariés aux cas sur l’âge, le sexe, le score HAS-BLED et la date d’entrée dans la cohorte. Ajustement sur hypertension artérielle, angor/cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, démence, prise concomitante d’AINS, prise concomitante d’aspirine, prise concomitante d’antiagrégants plaquettaires.

## **4 Discussion**

## **4.1 Principaux faits et résultats**

Cette étude, prenant en compte une cohorte de 158 630 patients, a permis d'évaluer les taux d'incidence des pathologies cardio-vasculaires que sont l'IDM, l'EP, l'insuffisance cardiaque, et l'AVC, hémorragique ou ischémique, au sein d'une cohorte de patients présentant une FA incidente. De plus, nous avons mis en évidence une augmentation non significative du risque d'IDM chez les patients exposés au dabigatran dans les 30 jours précédant l'évènement.

## 4.2 Mise en perspective des résultats

A partir des données de la base SNIIRAM, il a été possible de construire une large cohorte de patients présentant une FA incidente et de calculer les taux d'incidence des pathologies cardio-vasculaires au sein de cette cohorte. L'utilisation de données déjà collectées a permis un faible coût financier, un besoin limité en ressources humaines et la génération rapide de données. La cohorte était moins sélectionnée et davantage représentative de la population générale que les échantillons de patients inclus dans les essais thérapeutiques et reflète plus véritablement la « vraie vie ». En effet, dans l'étude RELY<sup>27</sup>, les patients inclus avaient une moyenne d'âge plus faible (71 ans) que ceux issus de la population générale où deux tiers des patients avec FA ont plus de 75 ans<sup>5</sup>.

Nous avons également pu évaluer les taux d'incidence de différentes pathologies cardiovasculaires au sein de cette cohorte de FA incidente. Depuis plusieurs décennies, des études évaluent la FA et les pathologies cardiovasculaires qui y sont associées, notamment l'AVC ischémique<sup>5</sup>, mais aussi l'insuffisance cardiaque<sup>57</sup>. Les taux d'incidence que nous avons calculés s'alignent complètement avec ceux qui ont été retrouvés dans la littérature, en particulier pour l'AVC ischémique et l'insuffisance cardiaque<sup>57-59</sup>. Dans ces études, la pathologie cardio-vasculaire la plus fréquemment retrouvée chez les patients présentant une FA est l'insuffisance cardiaque, ce qui était le cas dans notre travail avec un taux d'incidence qui était de 55,4 pour 1000 PA.

Lorsque les taux d'incidence ont été calculés en fonction de l'âge, du score HAS-BLED ou CHADS<sub>2</sub>, de façon assez attendue, les taux d'incidence étaient significativement plus importants pour les patients plus âgés ou ayant un score élevé (supérieur ou égal à 3) et correspondant donc à des patients plus graves. Un score HAS-BLED augmenté indique un risque hémorragique augmenté, et un score CHADS<sub>2</sub> indique un risque thrombo-embolique augmenté. Il est donc logique que les taux d'incidence des pathologies cardio-vasculaires soient plus importants chez ces patients à scores augmentés. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature<sup>60,61</sup>.

Étonnamment, le taux d'incidence de l'AVC en particulier ischémique, de l'insuffisance cardiaque et de l'EP était plus élevé chez les femmes que chez les hommes. C'est en général l'inverse dans la littérature, en particulier pour les phénomènes thrombo-emboliques<sup>62</sup>.

Concernant le risque d'IDM associé au dabigatran, les risques retrouvés dans notre étude bien qu'augmentés ne sont pas statistiquement significatifs. Les essais de phase III, notamment les études RE-LY<sup>27</sup> et RE-MEDY<sup>39</sup>, retrouvaient un risque relatif significativement augmenté à 1,60. Il s'agit de la même valeur que celle retrouvée dans notre étude, ce qui semble

confirmer la magnitude du sur-risque précédemment retrouvé. Ce risque, observé chez des patients qui sont exposés, a ensuite été rapporté par deux méta-analyses<sup>34,35</sup>. Nous avons fait l'hypothèse initialement que la magnitude du sur-risque pourrait être plus importante en population générale car cette dernière comporte des patients plus âgés, présentant plus de comorbidités. Lors de notre étude, la prise d'autres antithrombotiques, notamment la prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires et d'aspirine, a été identifiée comme pouvant augmenter le risque d'IDM. L'identification de ces facteurs de risques d'EI permettra d'identifier les patients ayant un profil à risque et de mettre en place un suivi renforcé des patients susceptibles de présenter ces EI. En revanche, le nombre d'évènements dans ces études était faibles, soit quelques dizaines<sup>27,32</sup>.

L'effet cumulatif de l'exposition au dabigatran et son effet à long terme ne sont pas encore connus. Il n'existe pas encore de données disponibles pour des expositions plus anciennes. Les mécanismes pharmacologiques qui expliqueraient le risque d'IDM associé au dabigatran n'ont toujours pas été explicités, mais deux hypothèses principales ont été avancées : soit le dabigatran aurait un effet direct via un impact défavorable sur l'athérosclérose et les évènements thrombotiques secondaires, soit l'effet pourrait être indirect, le dabigatran ne présentant l'effet cardio protecteur observé avec la warfarine<sup>34</sup>. Il a été avancé récemment que les inhibiteurs directs de la thrombine, dont le dabigatran, pourraient se dissocier de la thrombine, être libérée, tout en restant active enzymatiquement. Cette fraction active serait ensuite disponible pour participer à d'autres réactions d'hémostase. Cela a été démontré pour le melagatran, mais il pourrait en être de même pour le dabigatran<sup>63</sup>. Il serait alors envisageable que le dabigatran participe au mécanisme thrombotique entraînant un IDM. Il a également été démontré par Furugohri *et al*<sup>64</sup> que le melagatran pouvait augmenter la génération de thrombine à des concentrations augmentées, et ce en fonction des concentrations de thrombomoduline et de protéine C-réactive. Les marqueurs de l'inflammation étaient également augmentés par le ximelagatran<sup>65</sup>. Dale *et al*<sup>66</sup> ont montré que le dabigatran diminuait la génération de thrombine moins que la warfarine. Artang *et al*<sup>35</sup> ont émis l'hypothèse dans leur méta-analyse que les inhibiteurs directs de la thrombine pouvaient être responsables de davantage de génération de thrombine sur les plaques athéromateuses instables. Il n'est donc pas exclu que le dabigatran présente des réactions enzymatiques, à l'échelle moléculaire, qui étaient inattendues et qui pourraient être responsables de thrombi au sein des vaisseaux coronaires. Cependant des études complémentaires sur le sujet ont montré que l'effet le plus probable était un effet direct de classe<sup>35</sup>. En effet, les résultats de la littérature comparant les patients exposés au dabigatran versus warfarine versus non exposés n'ont pas montré de différence significative en termes de survenue d'IDM<sup>66</sup>.

A ce jour, les études réalisées en post-marketing ne retrouvent pas de surrisque d'IDM associé au dabigatran. En 2013, une cohorte québécoise incluant plus de trois millions de patients a également retrouvé un risque relatif d'IDM qui n'était pas significativement augmenté lors de la prise de dabigatran<sup>67</sup>. Une cohorte danoise, de façon inattendue, a retrouvé un risque diminué d'IDM lié à la prise de dabigatran, mais cette étude incluait des cas prévalents de FA et l'exposition aux anticoagulants n'était pas traitée comme une variable dépendante du temps<sup>68</sup>.

En juin 2014, la CNAM-TS a publié les résultats de son étude NACORA-BR (étude « en vie réelle » du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K)<sup>69</sup>. Cette étude avait pour objectif principal de comparer le risque d'hémorragies majeures dans les 90 premiers jours de traitement, AOD versus AVK quelle que soit l'indication visée (FA ou EP/thrombose veineuse profonde). Les objectifs secondaires de NACORA-BR étaient d'évaluer l'efficacité des AOD versus AVK sur le risque d'évènements artériels thrombotiques, de comparer le risque d'IDM à court terme chez les patients porteurs de FA débutant un traitement par AOD versus par AVK et de comparer la mortalité toutes causes à 30 jours après une hospitalisation pour hémorragie majeure, AOD versus AVK. Les analyses avaient été réalisées en intention de traiter avec un suivi de 90 jours après l'initiation du traitement et le nombre d'IDM était faible, ne montrant pas de différence significative entre dabigatran et AVK. Contrairement à NACORA-BR, notre étude s'était intéressée à une fenêtre d'exposition courte, garantissant que l'exposition est spécifique à la molécule étudiée. Cela est d'autant plus visible que le risque d'IDM diminue plus la fenêtre d'exposition étudiée est grande.

En octobre 2014, Graham *et al*<sup>70</sup> ont publié les résultats de leur cohorte de 134 414 patients présentant une FA et débutant un traitement par AVK ou dabigatran. L'analyse n'avait pas retrouvé de risque augmenté d'infarctus du myocarde (RR à 0,92, IC95% = [0,78-1,08]) associé au dabigatran et avait même retrouvé des risques diminués d'AVC, d'hémorragie cérébrale et de décès.

Notre étude ne retrouve pas non plus d'augmentation significative du risque d'IDM. Cependant, il s'agit de résultats préliminaires ne portant sur une année de données post-marketing uniquement. La puissance est limitée et estimée à 60% et il sera important de reprendre l'analyse dès que les données 2013 seront accessibles.



### 4.3 Forces et limites méthodologiques

Les résultats ainsi obtenus apportent des éléments de décision essentiels à l'élaboration de recommandations de prescription, de suivi et de surveillance des médicaments. L'utilité des bases médico-administratives pour ce type d'étude a été largement décrite et cette méthodologie est aujourd'hui de plus en plus utilisée<sup>51,71-75</sup>. Cette source de données présente des avantages majeurs. D'une part, les bases de données médico-administratives en France couvrent pratiquement l'ensemble de la population, permettant d'étudier un effectif important (cohorte de plus de 158 000 patients), effectif non atteignable dans un essai clinique. D'autre part, cette base permet de constituer un échantillon représentatif de la population générale, reflétant des conditions d'utilisation plus proches de la réalité que les échantillons sur-sélectionnés dans les études cliniques. Les données issues de ces bases sont exhaustives pour le médicament à l'étude et enregistrées de façon prospective<sup>51,71</sup>. Leur utilisation permet de s'affranchir des biais de mémorisation qui seraient engendrés par le recueil d'information auprès des praticiens ou des patients dans une étude cas-témoins.

La méthodologie choisie présente certaines limites. Notre étude évaluant l'association entre dabigatran et IDM nous a contraint à restreindre notre échantillon à une population de personnes exposées à un traitement médicamenteux. En effet, dans ces bases de données médico-administratives, l'identification d'un diagnostic est possible soit en utilisant les codes diagnostic de la pathologie et/ou les codes des traitements de référence pour cette pathologie. La sélection idéale devrait prendre en compte à la fois la présence d'un code diagnostic et du ou des codes des traitements de référence. Si ce choix assure le plus possible la présence de la pathologie et du traitement, la combinaison de procédures de sélection différentes pose plusieurs problèmes. L'utilisation du code d'hospitalisation associé à une délivrance de médicament ultérieure induit un biais de temps immortel, les patients ne pouvant être inclus que s'ils ne présentent pas l'évènement avant la délivrance du traitement. Ce type de biais doit être évité dans ce type d'étude car il diminue artificiellement le risque de survenue de l'évènement d'intérêt chez les exposés. Par ailleurs, l'utilisation du code d'hospitalisation seul implique l'inclusion de patients non-traités et donc possiblement à plus faible risque d'évènements. Ces patients auraient alors un diagnostic de FA sans traitement (soit un score CHADS<sub>2</sub> inférieur à 2, soit 20% des patients présentant une FA<sup>10</sup>) et un niveau de risque plus faible. Cela est d'ailleurs illustré par les différents sous-groupes de notre cohorte. Les patients qui ont été identifiés à l'aide d'un code CIM-10 renseigné lors d'une hospitalisation sont en moyenne plus jeunes, présentent moins de comorbidités, et ont des scores CHADS<sub>2</sub> et HAS-BLED moins élevés. Or, il est recommandé de comparer des groupes de patients sous

traitement pour limiter le biais d'indication, fréquent dans les études de pharmacoépidémiologie.

L'utilisation du traitement de référence seul pour repérer les patients assure avec certitude la présence du traitement et donc de l'exposition d'intérêt. Il n'existe pas d'étude de la validation des algorithmes pour le diagnostic de FA. Cependant, une expertise médicale par des spécialistes de pathologies cardio-vasculaires et de nombreuses analyses de sensibilité (comparant les différents codages CIM-10 et différents médicaments délivrés, testant les différentes fenêtres de délivrance de médicaments, en retirant certains antiarythmiques tels l'amiodarone de la définition médicamenteuse de la FA) ont été utilisés afin de définir les critères d'entrée dans la cohorte et d'améliorer la définition médicamenteuse de la maladie (en particulier de sa spécificité). Ces procédures sont classiques en pharmacoépidémiologie, car peu de bases de données permettent de réaliser de véritables études de validation, le retour au dossier clinique étant le plus souvent impossible. Néanmoins, notre cohorte était du même ordre de grandeur que celle sélectionnée par l'algorithme de l'étude NACORA-BR<sup>69</sup>.

Enfin, notre étude n'avait pas comparé les AOD autres que le dabigatran aux AVK et ce, essentiellement à cause d'un manque de puissance (la fréquence d'utilisation des autres AOD sur la période de l'étude étant plus faible que celui du dabigatran en France).

Bien que les bases médico-administratives regroupent énormément de données et de variables concernant les patients, notamment les termes de diagnostics, actes médicaux, traitements, certaines variables, qui peuvent potentiellement constituer des facteurs de confusion, ne sont pas enregistrées ou le niveau de détails n'est pas disponible ou fiable. Certaines variables constituant des facteurs de risque de l'IDM sont manquantes : les antécédents familiaux, la consommation de tabac ou alcool, le type d'angor (stable ou instable), l'obésité, le surpoids et la sédentarité, les troubles métaboliques. Il est donc envisageable que certains facteurs de confusion potentiels n'aient pas été mesurés.

Par ailleurs, le dabigatran n'étant remboursé en France dans le cadre de la FA qu'à partir de juillet 2012<sup>31</sup>, le recul que nous avons est limité, avec parfois moins de douze mois de données post commercialisation. Seules les données de 2010 à 2012 étaient disponibles et nous avons manqué de recul pour avoir suffisamment de cas. Il s'agit de résultats à très court terme avec peu de recul et qui devront être confirmés dès que les données de 2013 seront disponibles. Par contre, cela montre la faisabilité d'une étude évaluant les effets secondaires d'un nouveau traitement à moins de 3 ans de sa commercialisation (financement, autorisation réglementaires, obtention des données et analyse compris) et souligne donc l'importance de ces bases de données pour le système de pharmacovigilance français.

Dans les bases médico-administratives, l'exposition au traitement est évaluée sur la délivrance de boîtes de médicaments et non sur la prise réelle du traitement par le patient. L'observance au traitement est donc difficilement prise en compte, puisqu'elle implique forcément une estimation de la prise médicamenteuse auprès du patient lui-même. L'observance au traitement en tant que telle ne peut pas être prise en compte à partir des bases médico-administratives, où l'hypothèse est donc faite que toute boîte délivrée est prise. Or, une étude récente a montré que l'observance au dabigatran n'était plus que de 70% à 8 mois <sup>76</sup>.

## 4.4 Perspectives

L'identification des EI d'un médicament commercialisé constitue un enjeu majeur de santé publique, car ils sont responsables de 5% à 15% des hospitalisations<sup>77-83</sup>. Notre étude met en lumière l'utilité de l'exploitation des bases de données médico-administratives françaises lorsque l'on souhaite répondre rapidement à une question de pharmacovigilance. Actuellement, la pharmacovigilance repose sur le signalement d'événements indésirables par les usagers. Ce signalement n'est pas toujours exhaustif ni rapide. L'exploitation de bases de données médico-administratives s'impose donc comme une méthode utile et réalisable dans un laps de temps court pour détecter la survenue d'EI. Ainsi, moins de trois ans après le début de la commercialisation du médicament, nous avons déjà suffisamment des données disponibles pour apporter des éléments de réponse quant à la survenue d'EI de médicaments nouvellement commercialisés en population générale. Il semble essentiel que la pharmacovigilance intègre une vigilance active à partir des bases de données médico-administratives existantes. Ce serait un moyen efficace et rapide de détecter l'émergence d'EI en population générale, effets qui potentiellement n'auraient pas été détectés lors des essais de phase III.

Une optimisation des délais nécessaires à l'obtention des données et en particuliers aux autorisations réglementaires permettrait de répondre encore plus rapidement à certaines questions de recherche en pharmacoépidémiologie.

## **5 Conclusion**

Ce travail a permis d'étudier une cohorte de patients présentant une FA incidente, d'évaluer les taux d'incidence des pathologies cardio-vasculaires au sein de cette cohorte et de réaliser une évaluation préliminaire du risque d'infarctus du myocarde associé au dabigatran chez ces patients traités par anticoagulants en prévention du risque thromboembolique.

## 6 Références

1. Haïat, R. & Leroy, G. *Troubles du rythme: les enseignements des grands essais cliniques*. (Frison-Roche, 2004).
2. Heeringa, J. *et al.* Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* **27**, 949–953 (2006).
3. Charlemagne, A. *et al.* Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **104**, 115–124 (2011).
4. Magnani, J. W. *et al.* Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* **124**, 1982–1993 (2011).
5. Wolf, P. A., Abbott, R. D. & Kannel, W. B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* **147**, 1561–1564 (1987).
6. Fuster, V. *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, e101–198 (2011).
7. Wolf, P. A., Dawber, T. R., Thomas, H. E., Jr & Kannel, W. B. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* **28**, 973–977 (1978).
8. Wolf, P. A., Kerzner, L. J., Hiltbrunner, A. V. & Kannel, W. B. Stroke resulting from nonvalvular atrial fibrillation. *J. Am. Geriatr. Soc.* **32**, 751–757 (1984).
9. Halperin, J. L. & Hart, R. G. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke J. Cereb. Circ.* **19**, 937–941 (1988).
10. European Heart Rhythm Association *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **31**, 2369–2429 (2010).
11. Camm, A. J. *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* **33**, 2719–2747 (2012).
12. Gage, B. F. *et al.* Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* **110**, 2287–2292 (2004).

13. Lip, G. Y. H. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* **8**, 602–606 (2011).
14. Ogilvie, I. M., Welner, S. A., Cowell, W. & Lip, G. Y. H. Ischaemic stroke and bleeding rates in ‘real-world’ atrial fibrillation patients. *Thromb. Haemost.* **106**, 34–44 (2011).
15. Olesen, J. B. *et al.* Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a ‘real world’ nationwide cohort study. *Thromb. Haemost.* **106**, 739–749 (2011).
16. Eikelboom, J. W. & Weitz, J. I. New anticoagulants. *Circulation* **121**, 1523–1532 (2010).
17. Hart, R. G., Pearce, L. A. & Aguilar, M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* **146**, 857–867 (2007).
18. Holbrook, A. M. *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch. Intern. Med.* **165**, 1095–1106 (2005).
19. Eapen, Z. J. *et al.* Adherence and persistence in the use of warfarin after hospital discharge among patients with heart failure and atrial fibrillation. *J. Card. Fail.* **20**, 23–30 (2014).
20. Chen, S.-Y. *et al.* One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *J. Manag. Care Pharm. JMCP* **19**, 291–301 (2013).
21. Suh, D.-C., Choi, J. C., Schein, J., Kim, S. & Nelson, W. W. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients. *Curr. Med. Res. Opin.* **29**, 761–771 (2013).
22. Fihn, S. D. *et al.* The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann. Intern. Med.* **124**, 970–979 (1996).
23. Gullø, A. L., Koefoed, B. G. & Petersen, P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch. Intern. Med.* **159**, 1322–1328 (1999).
24. Mann, F. D., Hurn, M. & Magath, T. B. Observations on the conversion of prothrombin to thrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N* **66**, 33–35 (1947).
25. Ratnoff, O. D. An accelerating property of plasma for the coagulation of fibrinogen by thrombin. *J. Clin. Invest.* **33**, 1175–1182 (1954).
26. O’Brien, P. J. & Mureebe, L. Direct thrombin inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **17**, 5–11 (2012).

27. Connolly, S. J. *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1139–1151 (2009).
28. Patel, M. R. *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 883–891 (2011).
29. Granger, C. B. *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* **365**, 981–992 (2011).
30. Van Ryn, J. *et al.* The discovery of dabigatran etexilate. *Front. Pharmacol.* **4**, 12 (2013).
31. Arrêté du 13 juillet 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. JORF n°0166 du 19 juillet 2012 page 11842, texte n° 19 (2012). at <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026200475&dateTexte=&categorieLien=id>
32. Ezekowitz, M. D. *et al.* Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am. J. Cardiol.* **100**, 1419–1426 (2007).
33. Eikelboom, J. W. *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* **123**, 2363–2372 (2011).
34. Uchino, K. & Hernandez, A. V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* **172**, 397–402 (2012).
35. Artang, R., Rome, E., Nielsen, J. D. & Vidaillet, H. J. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am. J. Cardiol.* **112**, 1973–1979 (2013).
36. Schulman, S. *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* **368**, 709–718 (2013).
37. Eriksson, B. I. *et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* **370**, 949–956 (2007).
38. Eriksson, B. I. *et al.* Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb. Haemost. JTH* **5**, 2178–2185 (2007).
39. Schulman, S. *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2342–2352 (2009).



40. Center for Drug Evaluation and Research. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran). (2013). at <<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm326580.htm>>
41. FDA Mini-Sentinel Assessment Reinforces Safety Data of Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate). (2013). at <[http://us.boehringer-ingelheim.com/news\\_events/press\\_releases/press\\_release\\_archive/2012/11-02-12-FDA-Mini-Sentinel-Assessment-Safety-Data-Pradaxa-dabigatran-etexilate-mesylate.html](http://us.boehringer-ingelheim.com/news_events/press_releases/press_release_archive/2012/11-02-12-FDA-Mini-Sentinel-Assessment-Safety-Data-Pradaxa-dabigatran-etexilate-mesylate.html)>
42. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. AusPAR: Dabigatran etexilate mesilate. (2011). at <<http://www.tga.gov.au/auspar/auspar-dabigatran-etexilate-mesilate-110524.htm>>
43. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. Dabigatran (Pradaxa) and risk of bleeding: Information for health professionals. (2013). at <<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm>>
44. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir (Avril 2012). (2012). at <[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f9403ce137ac4edc80960924401fb716.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f9403ce137ac4edc80960924401fb716.pdf)>
45. *Mann's Pharmacovigilance*. (Wiley-Blackwell, 2014).
46. Huang, Y.-L., Moon, J. & Segal, J. B. A comparison of active adverse event surveillance systems worldwide. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **37**, 581–596 (2014).
47. Hippisley-Cox, J., Coupland, C. & Logan, R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* **331**, 1310–1316 (2005).
48. A Wahab, I., Pratt, N. L., Kalisch, L. M. & Roughead, E. E. Comparing time to adverse drug reaction signals in a spontaneous reporting database and a claims database: a case study of rofecoxib-induced myocardial infarction and rosiglitazone-induced heart failure signals in Australia. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **37**, 53–64 (2014).
49. Mellekjaer, L. *et al.* Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **53**, 173–181 (2002).
50. *Arrêté du 1er décembre 2011 relatif à la mise en œuvre du système national d'information interrégimes de l'assurance maladie*. JORF n°0019 du 22 janvier 2012 page 1287 texte n° 13 (2011). at 87

<<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025179238&dateTexte=&categorieLien=id>>

51. Latry, P., Molimard, M., Bégaud, B. & Martin-Latry, K. How reimbursement databases can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 743–748 (2010).
52. Tuppin, P., de Roquefeuil, L., Weill, A., Ricordeau, P. & Merlière, Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. Épidémiologie Santé Publique* **58**, 286–290 (2010).
53. Mantel, N. Synthetic Retrospective Studies and Related Topics. *Biometrics* **29**, 479 (1973).
54. Liddell, F. D. K., McDonald, J. C., Thomas, D. C. & Cunliffe, S. V. Methods of Cohort Analysis: Appraisal by Application to Asbestos Mining. *J. R. Stat. Soc. Ser. Gen.* **140**, 469 (1977).
55. Wang, M.-H., Shugart, Y. Y., Cole, S. R. & Platz, E. A. A simulation study of control sampling methods for nested case-control studies of genetic and molecular biomarkers and prostate cancer progression. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **18**, 706–711 (2009).
56. Pisters, R. *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* **138**, 1093–1100 (2010).
57. Piccini, J. P. *et al.* Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur. Heart J.* **35**, 250–256 (2014).
58. McManus, D. D. *et al.* Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* **2**, e005694 (2013).
59. Miyasaka, Y. *et al.* Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur. Heart J.* **27**, 936–941 (2006).
60. Saliba, W. & Rennert, G. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score is directly associated with the risk of pulmonary embolism in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Med.* **127**, 45–52 (2014).
61. Huang, W., Goldberg, R. J., Anderson, F. A., Kiefe, C. I. & Spencer, F. A. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am. J. Med.* **127**, 829–839.e5 (2014).
62. Tagalakis, V. *et al.* Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: a large population study. *Gend. Med.* **9**, 33–43 (2012).

63. Klement, P. *et al.* The benefit-to-risk profile of melagatran is superior to that of hirudin in a rabbit arterial thrombosis prevention and bleeding model. *J. Thromb. Haemost. JTH* **1**, 587–594 (2003).
64. Furugohri, T., Sugiyama, N., Morishima, Y. & Shibano, T. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. *Thromb. Haemost.* **106**, 1076–1083 (2011).
65. Christersson, C., Oldgren, J., Wallentin, L. & Siegbahn, A. Treatment with an oral direct thrombin inhibitor decreases platelet activity but increases markers of inflammation in patients with myocardial infarction. *J. Intern. Med.* **270**, 215–223 (2011).
66. Dale, B. *et al.* Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J. Thromb. Thrombolysis* **35**, 295–301 (2013).
67. Tremblay, E. *Portrait de l'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments*. 56 (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2013). at <<http://www.inesss.qc.ca/publications/publications/publication/portrait-de-lusage-du-dabigatran-chez-les-personnes-assurees-par-le-regime-public-dassuranc.html>>
68. Sørensen, R. *et al.* Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* **3**, (2013).
69. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Les anticoagulants en France : Etudes et surveillance. (2014). at <<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/%28offset%29/0>>
70. Graham, D. J. *et al.* Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* (2014). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061
71. Martin-Latry, K. & Bégaud, B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **19**, 256–265 (2010).
72. Coloma, P. M. *et al.* Electronic healthcare databases for active drug safety surveillance: is there enough leverage? *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **21**, 611–621 (2012).
73. Coloma, P. M. *et al.* Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **20**, 1–11 (2011).

74. Rodriguez, E. M., Staffa, J. A. & Graham, D. J. The role of databases in drug postmarketing surveillance. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **10**, 407–410 (2001).
75. Trifirò, G. *et al.* Data mining on electronic health record databases for signal detection in pharmacovigilance: which events to monitor? *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **18**, 1176–1184 (2009).
76. Thorne, K. *et al.* Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice. *Intern. Med. J.* **44**, 261–265 (2014).
77. Pirmohamed, M., Breckenridge, A. M., Kitteringham, N. R. & Park, B. K. Adverse drug reactions. *BMJ* **316**, 1295–1298 (1998).
78. Fattinger, K. *et al.* Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **49**, 158–167 (2000).
79. Pouyanne, P., Haramburu, F., Imbs, J. L. & Bégaud, B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ* **320**, 1036 (2000).
80. Thiesen, S. *et al.* Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med.* **11**, 237 (2013).
81. Phillips, A. L. *et al.* Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study. *Aust. Health Rev. Publ. Aust. Hosp. Assoc.* **38**, 51–57 (2014).
82. Ibáñez, L., Laporte, J. R. & Carné, X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **6**, 450–459 (1991).
83. Salvi, F. *et al.* Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* **35 Suppl 1**, 29–45 (2012).

## **7 Annexes**

## **7.1 Tableau récapitulatif des essais cliniques du dabigatran**

TABLEAU 15 – ESSAIS CLINIQUES DE PHASE II ET III SUR LE DABIGATRAN

Study	Treatment	Patient type	Sample size (N) and Follow Up (FU)	Outcome	Myocardial Infarction Hazard Ratio
Eriksson (2007)	Dabigatran 220mg, dabigatran 150mg or SC enoxaparine	Patients with total hip replacement	N=3494, dabigatran 220mg (N=1157), dabigatran 150mg (N=1174), enoxaparin (N=1162), FU=33 days	Total venous thromboembolism (venographic or symptomatic) & death (all causes)	HR=0,71, CI95%=[0,30-1,67]
Eriksson (2007)	Dabigatran 150mg or dabigatran 220mg, orally once a day versus enoxaparin 40mg SC once daily	Patients with total knee replacement	N=2076, dabigatran 150 (N=703), dabigatran 220 (N=679), enoxaparin (N=694), FU=8 days	Deep venous thrombosis and death	HR=1,26 CI95%=[0,39-4,02]
Ezekowitz (2007)	Dabigatran 50, 150, or 300mg twice daily alone or combined with 81- or 325-mg aspirin versus warfarin	Patients with atrial fibrillation (AF)	N=502, FU=12 weeks	Major bleeding events & thromboembolic episodes	HR=0,79, CI95%=[0,04-16,73]
Connolly (2009)	Dabigatran 150mg *2 and dabigatran 110mg*2 versus warfarin	Patients between 65 and 80 years with AF, eligible for preventive treatment of stroke and systemic embolism	N=18113 patients from 967 centers in 44 countries; dabigatran 110 (N=6015), dabigatran 150 (N=6076), warfarin (N=6022); FU=2 years	Stroke or systemic embolism	HR=1,35, CI95%=[0,98-1,87], p=0,07 for 110mg of dabigatran vs warfarin and HR=1,38, CI95%=[1,00-1,91], p=0,048 for 150mg of dabigatran vs warfarin
Schulman (2009)	Dabigatran 150mg *2 versus warfarin	Patients with acute VTE	N=2539 patients; FU=6 months	VTE or related death	HR=1,99, CI95%=[0,36-10,90], p=0,427 for 150mg of dabigatran vs warfarin
Oldgren (2011)	Dabigatran 50, 75, 110, 150 or placebo	Patients with a recent myocardial infarction	N=1861, in 16 centers (twice daily treatment with dabigatran 50 mg (n = 369), 75 mg (n = 368), 110 mg (n = 406), 150 mg (n = 347), or placebo (n = 371))	Dose-dependent increase in bleeding events and significantly reduced coagulation activity	HR=1,72 CI95%=[0,60-4,89]
Eriksson (2011)	Dabigatran 220mg versus enoxaparin	Patients undergoing total hip arthroplasty	N=2055, FU=3 months	VTE and all-causes mortality	HR=0,99 CI95%=[0,06-15,90]
Schulman (2013)	Dabigatran 150mg *2 versus warfarin versus placebo	Patients with VTE	N=2866, FU=18 months	VTE or related death	HR=10,04, CI95%=[1,28-78,50], p=0,028 for 150mg of dabigatran vs warfarin
Eikelboom (2013)	Dabigatran (150, 220, or 300 mg) versus warfarin	Patients with aortic- or mitral-mechanical valve replacement in the past 7 days or at least 3 months ago	N=249, FU=3 months	Mortality and morbidity	HR=3,98, CI95%=[0,20-77,89], p=0,363 for dabigatran vs warfarin

VTE : Venous thromboembolism

AF : Atrial fibrillation

HR : Hazard Ratio

CI : Confidence Interval

## 7.2 Modes d'identification des covariables

Les diagnostics des différentes pathologies ont été identifiés en utilisant la liste des codes CIM-10 pour les diagnostics d'hospitalisation issus du PMSI et pour les reconnaissances d'ALD (Affections de Longue Durée) ; la liste des codes CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) pour identifier les actes médicaux et les codes CIP (Code Identifiant de Présentation) pour identifier les traitements médicaux associés :

- Insuffisance cardiaque
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Hypertension artérielle (HTA)
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Angor/cardiopathie ischémique
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Diabète
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Cancer
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Pathologies gastro-intestinales
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Démence
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Hyperthyroïdie
  - Codes CIP des traitements médicaux



- Codes CIM-10
- Insuffisance hépatique
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Infarctus du myocarde (IDM)
  - Codes CIM-10
- Embolie pulmonaire
  - Codes CIM-10
- Accident vasculaire hémorragique ou ischémique
  - Codes CIM-10
  - Liste ALD
- Acide acétylsalicylique (aspirine)
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
- Antiagrégants plaquettaires
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10
- Corticostéroïdes
  - Codes CIP des traitements médicaux
  - Codes CIM-10

### **7.3 Tableau comparatif des caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients à l'entrée dans la cohorte fonction du mode d'inclusion**

TABLEAU 16 – CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES DES PATIENTS A L'ENTREE DANS LA COHORTE FONCTION DU MODE D'INCLUSION  
(CODE CIM-10 I48 EN DP OU TRAITEMENT DE LA FA)

Caractéristiques	Hospitalisation (n = 30 207)	Traitement médicamenteux (n = 128 423)	p-value
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>			
Age moyen (ET)	71,2 (17,0)	73,7 (11,4)	<0,001
Homme	15 746 (52,1%)	66 639 (51,9%)	0,549
<b>Caractéristiques médicales à l'entrée dans la cohorte</b>			
<b>Comorbidités</b>			
Hypertension artérielle	20 127 (66,6%)	102 621 (79,9%)	<0,001
Insuffisance cardiaque	4 123 (13,7%)	32 016 (24,9%)	<0,001
Diabète	4 593 (15,2%)	23 369 (18,2%)	<0,001
Angor / Cardiopathie ischémique	4 259 (14,1%)	18 196 (14,2%)	0,756
Cancer	4 520 (15,0%)	17 424 (13,6%)	<0,001
Pathologie gastro-intestinale	2 088 (6,9%)	7 408 (5,8%)	<0,001
Démence	1 780 (5,9%)	3 328 (2,6%)	<0,001
Insuffisance rénale	1 007 (3,3%)	3 560 (2,8%)	<0,001
Insuffisance hépatique	328 (1,1%)	776 (0,6%)	<0,001
Hyperthyroïdie	241 (0,8%)	857 (0,7%)	0,014

ET : Ecart-type

TABLEAU 17 – CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES DES PATIENTS A L'ENTREE DANS LA COHORTE FONCTION DU MODE D'INCLUSION  
(CODE CIM-10 I48 EN DP OU TRAITEMENT DE LA FA) (SUITE)

Caractéristiques	Hospitalisation (n = 30 207)	Traitement médicamenteux (n = 6 821)	p-value
Score CHADS <sub>2</sub>			
Score 0 ou 1	8 606 (28,5%)	20 083 (15,6%)	<0,001
Score 2 à 6	21 601 (71,5%)	108 340 (84,4%)	
Score HAS-BLED (ET)	1,9 (1,2)	2,3 (1,0)	<0,001
Antécédents			
Accident Vasculaire Cérébral	943 (3,1%)	5 119 (4,0%)	<0,001
Accident Vasculaire Cérébral Ischémique	722 (2,4%)	3 898 (3,0%)	<0,001
Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique	626 (2,1%)	2 846 (2,2%)	0,125
Hémorragie	965 (3,2%)	3 311 (2,6%)	<0,001
Embolie pulmonaire	35 (0,1%)	1 897 (1,5%)	<0,001
Valve cardiaque	68 (0,2%)	1 633 (1,3%)	<0,001
Infarctus du myocarde	204 (0,7%)	867 (0,7%)	0,997
Antécédents de prises médicamenteuses			
Corticoïdes	4 051 (13,4%)	15 766 (12,3%)	<0,001
AINS	6 583 (21,8%)	29 044 (22,6%)	0,002
Aspirine	8 682 (28,7%)	50 762 (39,5%)	<0,001
Antiagrégant plaquettaire (autre que l'aspirine)	3 093 (10,2%)	14 181 (11,0%)	<0,001

ET : Ecart-type

**7.4 Tableau d'incidence des pathologies cardio-vasculaires en fonction du score HAS-BLED au sein de la cohorte de 158 630 patients présentant une FA incidente**

TABLEAU 18 – TAUX D'INCIDENCE POUR 1000 PERSONNES-ANNEES DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES POUR UNE COHORTE DE 158 630 PATIENTS PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE INCIDENTE, EN FONCTION DU SCORE HAS-BLED

Pathologie cardiovasculaires	Nombre (%)	Personnes-années total	Taux d'incidence* (IC 95%)
Accident vasculaire cérébral (tous)			
<i>HAS-BLED</i> < 3	893 (1,0)	85 431,7	10,5 [9,8 – 11,2]
<i>HAS-BLED</i> ≥ 3	1 253 (1,8)	67 338,4	18,6 [17,6 – 19,7]
Hémorragique			
<i>HAS-BLED</i> < 3	186 (0,2)	85 872,4	2,2 [1,9 – 2,5]
<i>HAS-BLED</i> ≥ 3	276 (0,4)	67 943,5	4,1 [3,6 – 4,6]
Ischémique			
<i>HAS-BLED</i> < 3	463 (0,5)	85 664,2	5,4 [4,9 – 5,9]
<i>HAS-BLED</i> ≥ 3	652 (0,9)	67 675,4	9,6 [8,9 – 10,4]
Infarctus du myocarde			
<i>HAS-BLED</i> < 3	283 (0,3)	85 761,2	3,3 [2,9 – 3,7]
<i>HAS-BLED</i> ≥ 3	365 (0,5)	67 805,3	5,4 [4,9 – 6,0]
Insuffisance cardiaque			
<i>HAS-BLED</i> < 3	3 177 (3,6)	83 767,5	37,9 [36,6 – 39,3]
<i>HAS-BLED</i> ≥ 3	5 058 (7,3)	64 742,9	78,1 [76,0 – 80,3]
Embolie pulmonaire			
<i>HAS-BLED</i> < 3	167 (0,2)	85 852,2	1,9 [1,7 – 2,3]
<i>HAS-BLED</i> ≥ 3	176 (0,3)	67 963,1	2,6 [2,2 – 3,0]

\* Pour 1000 personnes-années  
 ET : Ecart-type  
 IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

**7.5 Tableau d'incidence des pathologies cardio-vasculaires en fonction du score CHADS<sub>2</sub> au sein de la cohorte de 158 630 patients présentant une FA incidente**

TABLEAU 19 – TAUX D'INCIDENCE POUR 1000 PERSONNES-ANNEES DES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES POUR UNE COHORTE DE 158 630 PATIENTS PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE INCIDENTE, EN FONCTION DU SCORE CHADS<sub>2</sub>

Pathologie cardiovasculaires	Nombre (%)	Personnes-années total	Taux d'incidence* (IC 95%)
Accident vasculaire cérébral (tous)			
<i>CHADS<sub>2</sub></i> < 3	431 (0,8)	55 805,6	7,7 [7,0 – 8,5]
<i>CHADS<sub>2</sub></i> ≥ 3	1 715 (1,7)	96 964,5	17,7 [16,9 – 18,5]
Hémorragique			
<i>CHADS<sub>2</sub></i> < 3	84 (0,2)	56 044,4	1,5 [1,2 – 1,9]
<i>CHADS<sub>2</sub></i> ≥ 3	378 (0,4)	97 771,4	3,9 [3,5 – 4,3]
Ischémique			
<i>CHADS<sub>2</sub></i> < 3	211 (0,4)	55 938,7	3,8 [3,3 – 4,3]
<i>CHADS<sub>2</sub></i> ≥ 3	904 (0,9)	97400,8	9,3 [8,7 – 9,9]
Infarctus du myocarde			
<i>CHADS<sub>2</sub></i> < 3	180 (0,3)	55 947,6	3,2 [2,8 – 3,7]
<i>CHADS<sub>2</sub></i> ≥ 3	468 (0,5)	97 618,9	4,8 [4,4 – 5,2]
Insuffisance cardiaque			
<i>CHADS<sub>2</sub></i> < 3	1 286 (2,2)	55 153,0	23,3 [22,1 – 24,6]
<i>CHADS<sub>2</sub></i> ≥ 3	6 949 (6,9)	93 357,4	74,4 [72,7 – 76,2]
Embolie pulmonaire			
<i>CHADS<sub>2</sub></i> < 3	80 (0,1)	56 031,0	1,4 [1,1 – 1,8]
<i>CHADS<sub>2</sub></i> ≥ 3	263 (0,3)	97 784,4	2,7 [2,4 – 3,0]

\* Pour 1000 personnes-années  
 ET : Ecart-type  
 IC95% : Intervalle de Confiance à 95%



## **8 Le serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Titre : Utilisation des bases médico-administratives dans la surveillance des effets indésirables : patients porteurs d'une fibrillation auriculaire et dabigatran

Résumé :

*Contexte* – La fibrillation auriculaire (FA) nécessite une prévention du risque thromboembolique par antivitamines K (AVK) ou par un nouvel anticoagulant tel que le dabigatran, d'efficacité comparable et d'utilisation plus simple. Un risque d'infarctus du myocarde (IDM) associé au dabigatran a été rapporté. L'objectif était de décrire les pathologies cardiovasculaires au sein d'une cohorte de patients atteints de FA en utilisant les bases médico-administratives de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et plus particulièrement le risque d'IDM associé au dabigatran.

*Méthodes* – Une cohorte a été construite à partir des bases SNIIRAM, incluant des patients recevant un premier traitement anticoagulant pour FA ou avec code CIM-10 I48 en 2011 et 2012, avec censure fin 2012 ou au décès. Une analyse cas-témoins emboîtée dans la cohorte a été réalisée. Les cas étaient les patients présentant un premier IDM. Les témoins étaient sélectionnés dans le groupe de patients « à risque » à la date de survenue de l'IDM, et appariés sur âge, sexe, score HAS-BLED, date d'entrée dans la cohorte. Une régression logistique conditionnelle a ajusté les résultats.

*Résultats* – La cohorte comprenait 158 630 patients. La pathologie cardio-vasculaire la plus fréquente était l'insuffisance cardiaque avec une incidence de 55,4 pour 1000 personnes-années. La cohorte du cas-témoins emboîté incluait 71 118 patients traités par dabigatran ou AVK pour FA. Parmi ces patients, 232 cas de premier IDM ont été appariés à 2 293 témoins. La prise de dabigatran dans les 30 jours avant l'IDM était associée non significativement à un risque d'IDM (RR ajusté à 1,60 ; [0,96 – 2,67]).

*Conclusion* – A partir de la base SNIIRAM, une cohorte de patients présentant une FA incidente a évalué les incidences des pathologies cardio-vasculaires et le risque d'IDM associé au dabigatran.

Mots clés : Fibrillation auriculaire, Inhibiteurs directs de la thrombine, Infarctus du myocarde, Anticoagulants/effets indésirables médicamenteux, Bases de données

---

Title : Adverse effects monitoring in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: a population based cohort and a nested case-control study in the French National Health Insurance System database

Abstract :

*Background* – Atrial fibrillation (AF) requires thromboembolic prevention with vitamin K antagonists (VKA) or a new oral anticoagulant such as dabigatran, which is as effective and easier to use. Concerns have been raised about an increased risk of myocardial infarction (MI). The aim of this study was to describe cardiovascular diseases in a population-based cohort of AF patients using the French National Health Insurance System (NHIS) and more specifically, the risk of MI in anticoagulant-naïve patients treated with dabigatran.

*Methods* – Data from the French NHIS database was used to form a population-based cohort and included patients receiving a first anticoagulant treatment for thromboembolic prevention in AF or with an ICD-10 code for AF in 2011 or 2012, patients were followed until the end of 2012 or death. We used a nested case-control analysis. Cases were patients with a first MI and were matched with controls with a risk set sampling, according to age, gender, HAS-BLED score and the date of cohort entry. We used an adjusted conditional logistic regression.

*Results* – A cohort of 158,630 patients treated by dabigatran or VKA or with a ICD-10 I48 code was constructed. The incidence density rate for heart failure, the most frequent cardiovascular disease was 55.4 for 1,000 person-years. The nested case control study included 71,118 patients treated by dabigatran or VKA. Among those, 232 cases with a first MI were selected and matched to 2,293 controls. Use of dabigatran in the last 30 days was associated with an increased risk of MI (adjusted RR=1.60; 95%CI [0.96-2.67]).

*Conclusion* – Using the French NHIS database, a population-based cohort of patients with AF was constructed and incidence density rates for cardiovascular diseases were estimated. Dabigatran is associated with an increased risk of MI in patients with AF treated with dabigatran.

Keywords : Atrial fibrillation, Antithrombins, Myocardial Infarction, Anticoagulants/adverse effects, Databases.

---

Unité de recherche : Unité de Soutien Méthodologique  
CHU de la Réunion, Allée des Topazes, 97400 Saint Denis de la Réunion