



HAL
open science

Comparaison de la sécurité et de l'efficacité des anticoagulants oraux durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement chez des patients atteints d'une fibrillation atriale

Noémie Martin

► To cite this version:

Noémie Martin. Comparaison de la sécurité et de l'efficacité des anticoagulants oraux durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement chez des patients atteints d'une fibrillation atriale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02084063

HAL Id: dumas-02084063

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02084063>

Submitted on 29 Mar 2019

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.

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Noémie MARTIN

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Octobre 2018

Comparaison de la sécurité et de l'efficacité des anticoagulants oraux
durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement
chez des patients atteints d'une fibrillation atriale.

Président de jury : Monsieur Marc RUIVARD, Professeur, Faculté de Médecine
Clermont-Ferrand

Membres du Jury :

Monsieur Philippe VORILHON, Professeur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Monsieur Aurélien LEBRETON, Maître de Conférence Universitaire et Praticien
Hospitalier, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Madame Isabelle JEUDY, Docteur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Monsieur Grégoire MASSOULLIE, Docteur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Noémie MARTIN

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Octobre 2018

Comparaison de la sécurité et de l'efficacité des anticoagulants oraux
durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement
chez des patients atteints d'une fibrillation atriale.

Président de jury : Monsieur Marc RUIVARD, Professeur, Faculté de Médecine
Clermont-Ferrand

Membres du Jury :

Monsieur Philippe VORILHON, Professeur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Monsieur Aurélien LEBRETON, Maître de Conférence Universitaire et Praticien
Hospitalier, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Madame Isabelle JEUDY, Docteur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

Monsieur Grégoire MASSOULLIE, Docteur, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES

: **JOYON** Louis

UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **DOLY** Michel

: **TURPIN** Dominique

: **VEYRE** Annie

: **DULBECCO** Philippe

: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES

: **CABANES** Pierre

UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **FONTAINE** Jacques

: **BOUTIN** Christian

: **MONTEIL** Jean-Marc

: **ODOUARD** Albert

: **LAVIGNOTTE** Nadine

: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et

PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER

: **BERNARD** Mathias

PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT

: **DEQUIEDT** Vianney

VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

: **GUINALDO** Olivier

VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE

: **HENRARD** Pierre

VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA

FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE

: **PEYRARD** Françoise

DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES

: **ESQUIROL** Myriam



UFR DE MEDECINE

ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice

: **HAZAL** Jean

DOYEN

: **CLAVELOU** Pierre

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis -
CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques -
CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES
Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard -
Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE
Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone
- MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert -
PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel -
Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT
Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe -
TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain -
DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard -
KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | |
|-------------------------------|--|
| M. ESCHALIER Alain | Pharmacologie Fondamentale Option Biologique |
| M. CHAZAL Jean | Anatomie - Neurochirurgie |
| M. VAGO Philippe | Histologie-Embryologie Cytogénétique |
| M. AUMAITRE Olivier | Médecine Interne |
| M. LABBE André | Pédiatrie |
| M. AVAN Paul | Biophysique et Traitement de l'Image |
| M. DURIF Franck | Neurologie |
| Mme LAFEUILLE Hélène | Bactériologie, Virologie |
| M. LEMERY Didier | Gynécologie et Obstétrique |
| M. BOIRE Jean-Yves | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. BOYER Louis | Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique |
| M. POULY Jean-Luc | Gynécologie et Obstétrique |
| M. CANIS Michel | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme PENAULT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. BAZIN Jean-Etienne | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M. BIGNON Yves Jean | Cancérologie option Biologique |
| M. BOIRIE Yves | Nutrition Humaine |
| M. CLAVELOU Pierre | Neurologie |

| | | |
|----|----------------------|---|
| M. | DUBRAY Claude | Pharmacologie Clinique |
| M. | GILAIN Laurent | O.R.L. |
| M. | LEMAIRE Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| M. | CAMILLERI Lionel | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. | DAPOIGNY Michel | Gastro-Entérologie |
| M. | LLORCA Pierre-Michel | Psychiatrie d'Adultes |
| M. | PEZET Denis | Chirurgie Digestive |
| M. | SOUWEINE Bertrand | Réanimation Médicale |

PROFESSEURS DE

1ère CLASSE

| | | |
|------|---------------------|--|
| M. | DECHELOTTE Pierre | Anatomie et Cytologie Pathologique |
| M. | CAILLAUD Denis | Pneumo-phtisiologie |
| M. | VERRELLE Pierre | Radiothérapie option Clinique |
| M. | CITRON Bernard | Cardiologie et Maladies Vasculaires |
| M. | D'INCAN Michel | Dermatologie -Vénérologie |
| M. | BOISGARD Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| Mme | DUCLOS Martine | Physiologie |
| Mme | JALENQUES Isabelle | Psychiatrie d'Adultes |
| Mlle | BARTHELEMY Isabelle | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. | GARCIER Jean-Marc | Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | GERBAUD Laurent | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention |
| M. | SCHMIDT Jeannot | Thérapeutique |
| M. | SOUBRIER Martin | Rhumatologie |
| M. | TAUVERON Igor | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| M. | MOM Thierry | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. | RICHARD Ruddy | Physiologie |

| | | |
|-----|------------------------|---|
| M. | RUIVARD Marc | Médecine Interne |
| M. | SAPIN Vincent | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. | CONSTANTIN Jean-Michel | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M. | BAY Jacques-Olivier | Cancérologie |
| M. | BERGER Marc | Hématologie |
| M. | COUDEYRE Emmanuel | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mme | GODFRAIND Catherine | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. | ROSSET Eugénio | Chirurgie Vasculaire |
| M. | ABERGEL Armando | Hépatologie |
| M. | LAURICHESSE Henri | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. | TOURNILHAC Olivier | Hématologie |
| M. | CHIAMBARETTA Frédéric | Ophthalmologie |
| M. | FILAIRE Marc | Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. | GALLOT Denis | Gynécologie-Obstétrique |
| M. | GUY Laurent | Urologie |
| M. | TRAORE Ousmane | Hygiène Hospitalière |

PROFESSEURS DE

2^{ème} CLASSE

| | | |
|-----|----------------------------|--------------------------------------|
| Mme | CREVEAUX Isabelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. | FAICT Thierry | Médecine Légale et Droit de la Santé |
| M. | BONNET Richard | Bactériologie, Virologie |
| Mme | KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie |
| M. | TCHIRKOV Andréï | Cytologie et Histologie |
| M. | CORNELIS François | Génétique |
| M. | MOTREFF Pascal | Cardiologie |
| M. | ANDRE Marc | Médecine Interne |

| | |
|-------------------------|--|
| M. DESCAMPS Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| M. POMEL Christophe | Cancérologie – Chirurgie Générale |
| M. CANAVESE Federico | Chirurgie Infantile |
| M. CACHIN Florent | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| Mme HENG Anne-Elisabeth | Néphrologie |
| M. LESENS Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. RABISCHONG Benoît | Gynécologie Obstétrique |
| M. AUTHIER Nicolas | Pharmacologie Médicale |
| M. BROUSSE Georges | Psychiatrie Adultes/Addictologie |
| M. BUC Emmanuel | Chirurgie Digestive |
| M. CHABROT Pascal | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. FUTIER Emmanuel | Anesthésiologie-Réanimation |
| M. LAUTRETTE Alexandre | Néphrologie Réanimation Médicale |
| M. AZARNOUSH Kasra | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| Mme BRUGNON Florence | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| M. COSTES Frédéric | Physiologie |
| Mme HENQUELL Cécile | Bactériologie Virologie |
| Mme PICKERING Gisèle | Pharmacologie Clinique |
| M. ESCHALIER Romain | Cardiologie |
| M. MERLIN Etienne | Pédiatrie |
| Mme TOURNADRE Anne | Rhumatologie |
| M. DURANDO Xavier | Cancérologie |
| M. DUTHEIL Frédéric | Médecine et Santé au Travail |
| Mme FANTINI Maria Livia | Neurologie |
| M. SAKKA Laurent | Anatomie – Neurochirurgie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|------------------------------|-------------------|
| M. CLEMENT Gilles | Médecine Générale |
| Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne | Nutrition Humaine |
| M. VORILHON Philippe | Médecine Générale |

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | |
|----------------------------|-------------------|
| Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne | Médecine Générale |
| M. CAMBON Benoît | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES

HORS CLASSE

| | |
|---------------------|-------------------------|
| Mme CHAMBON Martine | Bactériologie Virologie |
|---------------------|-------------------------|

MAITRES DE CONFERENCES DE

1ère CLASSE

| | |
|--------------------------|--|
| M. MORVAN Daniel | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme BOUTELOUP Corinne | Nutrition |
| Mle GOUMY Carole | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| Mme FOGLI Anne | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mle GOUAS Laetitia | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. MARCEAU Geoffroy | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mme MINET-QUINARD Régine | Biochimie Biologie Moléculaire |

| | | |
|-----|------------------|--|
| M. | ROBIN Frédéric | Bactériologie |
| Mle | VERONESE Lauren | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. | DELMAS Julien | Bactériologie |
| Mle | MIRAND Andrey | Bactériologie Virologie |
| M. | OUCHCHANE Lemlih | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. | LIBERT Frédéric | Pharmacologie Médicale |
| Mle | COSTE Karen | Pédiatrie |
| M. | EVARD Bertrand | Immunologie |
| Mle | AUMERAN Claire | Hygiène Hospitalière |
| M. | POIRIER Philippe | Parasitologie et Mycologie |

MAITRES DE CONFERENCES DE

2ème CLASSE

| | | |
|-----|--------------------------|--|
| Mme | PONS Hanaë | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| Mme | CASSAGNES Lucie | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. | JABAUDON-GANDET Matthieu | Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale |
| M. | LEBRETON Aurélien | Hématologie |
| M. | BOUVIER Damien | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. | BUISSON Anthony | Gastroentérologie |
| M. | COLL Guillaume | Neurochirurgie |
| Mme | SARRET Catherine | Pédiatrie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | | |
|-----|--------------------------|--------------------------------------|
| Mme | BONHOMME Brigitte | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme | VAURS-BARRIERE Catherine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. | BAILLY Jean-Luc | Bactériologie Virologie |

| | |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Mle AUBEL Corinne | Oncologie Moléculaire |
| M. BLANCHON Loïc | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mle GUILLET Christelle | Nutrition Humaine |
| M. BIDET Yannick | Oncogénétique |
| M. MARCHAND Fabien | Pharmacologie Médicale |
| M. DALMASSO Guillaume | Bactériologie |
| M. SOLER Cédric | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. GIRAUDET Fabrice | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène | Médecine Générale |
| Mme LAPORTE Catherine | Médecine Générale |
| M. LOLIGNIER Stéphane | Neurosciences - Neuropharmacologie |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------|-------------------|
| M. TANGUY Gilles | Médecine Générale |
| M. BERNARD Pierre | Médecine Générale |
| Mme ESCHALIER Bénédicte | Médecine Générale |

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marc RUIVARD.

C'est un très grand honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse, je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie de l'intérêt porté à ce travail. J'ai beaucoup apprécié et appris de vos interventions à l'Hôpital de Brioude. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe VORILHON.

Vous êtes à l'origine de ce travail, et je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée. Merci pour votre soutien, votre écoute, votre disponibilité, vos nombreux et précieux conseils et votre intérêt tout au long de ce travail. J'ai pu apprécier durant mon internat la qualité de vos enseignements. Je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Aurélien LEBRETON.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de travailler à vos côtés. J'admire vos qualités d'hématologue. J'apprécie l'intérêt que vous portez à mon sujet de thèse.

A Madame le Docteur Isabelle JEUDY.

Merci de m'avoir initiée à la pratique de la médecine générale, et de m'y avoir donnée goût. J'ai été touchée que vous acceptiez de faire partie de ce jury. Veuillez recevoir ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Grégoire MASSOULLIE

Merci de l'enthousiasme avec lequel vous avez accepté de faire partie de ce jury. Je n'ai malheureusement pas eu l'occasion de travailler avec vous. Je respecte profondément vos qualités de cardiologue. Merci d'avoir accepté la charge de juger ce travail.

A Madame le Docteur Patricia Vidal, cheffe de service, service Médical de l'Assurance Maladie et à Gaëlle CAUVIN, biostatisticienne.

Merci pour votre aide pour ce travail de recherche. Vous avez pris de votre temps pour extraire les données médicales de la base de l'assurance-maladie, afin de me permettre de réaliser cette phase finale des mes études. Sans vous, rien n'aurait été possible.

A Aurélien MULLIEZ, biostatisticien de la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Clermont-Ferrand.

Merci de m'avoir prêté votre œil de statisticien pour l'analyse des données. Merci pour vos précieux conseils et votre aide. Merci de cette fructueuse collaboration pour l'élaboration de ce travail.

A Karine BROYER, Chargée des acquisitions en sciences fondamentales et en médecine, Correspondante informatique, à la bibliothèque universitaire de santé de Clermont-Ferrand

Merci d'avoir complété ma formation dans l'utilisation des outils informatiques nécessaire à la recherche bibliographique.

Merci à tous mes anciens maîtres de stage hospitaliers et libéraux.

A ma famille et mes amis

A mes parents, merci pour votre soutien, vos bonnes paroles et vos encouragements durant toutes ses années d'études. Merci pour cette enfance d'une grande richesse en tous points. Papa, c'est grâce à toi que j'ai eu envie de faire ce beau métier, et je t'en remercie profondément. Je n'ai jamais regretté d'avoir choisi cette voie. Merci de m'avoir supportée aussi longtemps à la maison, durant les études et même les remplacements. Encore bravo à tous les deux pour cette superbe nouvelle demeure, qui me donne toujours envie de revenir.

A Clément et Anne-Laure, merci pour votre soutien et vos encouragements. Votre installation en Suisse m'a permise de m'échapper quelques week-ends pour souffler durant l'internat. C'est toujours un plaisir de venir vous rendre visite.

Clément, merci pour tous ces bons moments partagés et cette bonne humeur à toute épreuve, merci de m'avoir donnée goût au sport et au risque.

Tine, Luke et Eléna, merci pour ces retrouvailles en Charente. Tine, merci de m'avoir permise de me remettre en selle, c'est que du bonheur. **Elena**, excuse moi par avance pour tous ces bisous volés.

Bon-Papa, merci pour ton soutien, ta présence, et cette belle famille.

Bonne-Maman, j'aurais tant aimé que tu puisses assister à cette phase finale de mes études. Je pense fort à toi.

A Arnaud, merci d'être entré dans ma vie. Merci pour ton soutien, ta patience et ta joie de vivre et tes bons petits plats. Merci d'être à mes côtés tout simplement. Hâte que nos beaux projets prennent forme.

Mathilde, Baptiste, Paoline, merci pour votre accueil si généreux, à chaque fois, qui m'a permise de m'échapper de ma routine.

Clémentine et Blandine, les cousines lyonnaises, merci de m'avoir donnée goût en cette belle ville, assez pour me donner envie d'y faire ma nouvelle vie. Clémentine, merci de m'avoir accueillie durant cette transition.

Les cousins : Merci à tous pour ces retrouvailles toujours réussies.

Alix, Charlotte, Claire et Elise, je vous adore. Merci d'être là tout simplement. Votre soutien à toute épreuve est infaillible, et tellement touchant, durant les études comme en vacances.

Soiz' : merci pour ton amitié si solide, ton soutien, tes conseils, et ta joie de vivre.

Vio, Frankie et Antoine : merci pour ces années lycées tellement hilarantes, toujours un plaisir de vous retrouver

Arthur et Clément, difficile de garder son sérieux avec vous, et c'est tellement agréable, ne changez rien.

Alice, une rencontre forte, et qui a enjoué ces quelques années auvergnates. Merci pour ton sourire et ta bonne humeur, et ce superbe voyage néozélandais.

Les co-internes et amis d'Auvergne (Vincent, Sarah, Sharmine, Camille, Jessica, Sabrina, Maryne, Géraldine) merci d'avoir rendu ces stages et cette nouvelle vie auvergnate si sympathiques.

A tous ceux que je ne peux pas citer par manque de place, merci pour vos pensées.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Résumé..... | 20 |
| Introduction..... | 22 |
| Méthodes..... | 25 |
| Type d'étude..... | 25 |
| Source de données..... | 25 |
| Population..... | 25 |
| Critères d'inclusion..... | 26 |
| Critères de non-inclusion..... | 26 |
| Critères de jugement..... | 26 |
| Covariables/Facteurs de confusion..... | 27 |
| Plan de l'analyse..... | 27 |
| Extraction des données..... | 27 |
| Méthode statistique..... | 29 |
| Résultats..... | 30 |
| Caractéristiques de la population..... | 30 |
| Evènements hémorragiques..... | 32 |
| Evènements ischémiques..... | 32 |
| Décès..... | 32 |
| Traitements associés..... | 35 |
| En analyse multivariée..... | 36 |
| Discussion | 38 |

| | |
|---|----|
| Principaux résultats..... | 38 |
| Comparaison avec les données de la littérature..... | 38 |
| Forces et limites..... | 39 |
| Conclusion..... | 41 |
| Bibliographie..... | 42 |
| Annexes..... | 45 |

Abréviations

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire

ADO : Antidiabétique Oral

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CHADS2 : Evaluation du risque d'accident embolique cérébral chez un patient en fibrillation atriale

CIM-10 : Classification internationale des Maladies (10^{ème} révision)

CIP-13 : Code Identifiant de Présentation (13^{ème} révision)

EP : Embolie Pulmonaire

FA : Fibrillation Auriculaire

FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire

FCV : Facteur de risque Cardio-Vasculaires

HAS-BLED : Risque de saignement majeur chez les patients présentant une fibrillation auriculaire

HTA : Hypertension Artérielle

INR : Quotient International Normalisé

IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

MG : Médecins Généralistes

NACORA : Nouveaux AntiCoagulants Oraux et Risques Associés

OR : Odd Ratio

PDC : Proportion de jours Couverts

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

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

TVP : Thrombose veineuse profonde

Résumé

Introduction : Les anticoagulants oraux directs sont désormais une alternative aux anti-vitamines K (AVK). Avec les AVK, il existe une majoration du risque hémorragique durant les mois suivants l'instauration du traitement.

Objectif : Comparer la survenue d'événements hémorragiques majeurs ayant nécessité une hospitalisation chez des patients atteints d'une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV), traités en primo prescription par AVK ou AOD, durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement.

Méthode : Etude de cohorte, rétrospective, comparative à partir des données médico-administratives de l'Assurance Maladie durant la période de Juin 2013 à Juin 2016 dans la région Auvergne.

Résultats : Il y avait 2 fois plus d'hospitalisations pour hémorragie dans le groupe de patients traités par AVK (75/2511 versus 41/2514, $p > 0.001$). Les événements artériels thrombotiques étaient plus nombreux dans le groupe AVK (107 versus 62, $p < 0.001$). Les patients traités par anti-agrégants plaquettaires et les hommes étaient plus exposés aux accidents hémorragiques. Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant les décès de toutes causes confondues. Les Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline apparaissaient être un sur-risque de mortalité.

Conclusion : Les données sont en faveur d'une plus grande sécurité d'emploi des AOD chez les patients naïfs d'anticoagulants durant les 6 mois qui suivent l'instauration du traitement. Ces résultats sont cohérents avec les données des autres études dans la vraie vie, ceci dans le contexte français de l'utilisation préférentielle de la Fluindione, AVK très peu étudié dans la littérature. Il faut cependant tenir compte du fait que les patients du groupe AVK sont plus à risque hémorragique en raison d'un âge plus élevé.

Introduction : Direct oral anticoagulants are now an alternative to anti-vitamin K (AVK). With VKA, there is an increased risk of haemorrhage during the months following the initiation of treatment.

Objective : To compare the occurrence of major haemorrhagic events requiring hospitalization in patients with non-valvular atrial fibrillation (FANV), treated with primary AVK or OAD prescription, for the first 6 months following initiation of treatment. .

Method : Cohort study, retrospective, comparative from the medico-administrative data of the Health Insurance during the period from June 2013 to June 2016 in the Auvergne region.

Results : There were 2 times more hospitalizations for hemorrhage in the group of patients treated with AVK (75/2511 versus 41/2514, $p > 0001$). Thrombotic arterial events were more numerous in the AVK group (107 versus 62, $p < 0.001$). Patients treated with anti-platelet aggregators and men were more prone to hemorrhagic events. There was no difference between the groups for deaths from all causes. Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors appeared to be an increased risk of mortality.

Conclusion : The data supports increased safety of use of OADs in anticoagulant-naive patients during the months following initiation of treatment. These results are consistent with data from other studies in real life, this in the French context of the preferential use of Fluindione, AVK very little studied in the literature. However, it must be taken into account that patients in the AVK group are at higher risk of bleeding because of a higher age.

Introduction

La prévalence de la fibrillation auriculaire (FA) dans les pays développés est de 1,5 à 2% dans la population générale. Elle augmente avec l'âge, entre 75 et 85 ans, avec une répartition de 0,5 % de 50 à 59 ans, et 10% après 80 ans (1). D'ici à 2030, il est prédit une augmentation, soit 3% chez les plus de 20 ans, et d'avantage chez les personnes âgées ou présentant des facteurs de risques cardio-vasculaires (FCV). Cette augmentation s'explique par une meilleure détection de la FA silencieuse, une augmentation de la moyenne d'âge de la population et des prédispositions à développer une FA. (2,3)

Malgré les progrès dans la prise en charge, la FA est une des premières causes d'accident vasculaire cérébral (AVC), dysfonction cardiaque, mort subite, et morbidité cardiovasculaire au monde (3). Les AVC secondaires à la FA sont responsables d'une mortalité d'environ 20% et de séquelles invalidantes avec un coût élevé pour la communauté. Entre 10 et 40 % des patients porteurs de FA sont hospitalisés tous les ans, en raison des lésions cérébrales, des troubles cognitifs, d'une dégradation de la qualité de vie et d'un syndrome dépressif.

Les décès dus aux AVC peuvent être largement limités grâce à l'anticoagulation, tandis que les décès dus aux autres causes cardiovasculaires comme la dysfonction cardiaque, la mort subite restent courants malgré ce traitement(2,4).

Les anticoagulants oraux directs (AOD) commercialisés en France depuis fin 2008, sont une alternative aux anti-vitamine K (AVK) pour la prévention thrombo-embolique des patients porteurs d'une FA non valvulaire (FANV)(5). Le Dabigatran (Décembre 2008)(6), le Rivaroxaban (Mai 2009)(7), l'Apixaban (Juillet 2012)(8), et l'Edoxaban (non-commercialisé) (9) ont montré une non-infériorité pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients en FA sans valvulopathie (10).

Le rapport bénéfice-risque par rapport aux AVK commence à être connu dans la « vie réelle ». Contrairement aux AVK, les AOD nécessitent une diminution de la posologie en fonction de l'âge (> 75 ans), du poids (< 60 kg) et de la fonction rénale(1). Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (Clairance Cockcroft, < 30 mL/min pour le Dabigatran, < 15 mL/min pour le Rivaroxaban et Apixaban). La dose de Dabigatran doit être réduite lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 mL/min et entre 15 et 50 mL/min pour la Rivaroxaban.

Dans les études de non-infériorité comparant l'efficacité des AOD à celle des AVK, les patients avaient globalement moins de 75 ans(11). Une méta-analyse, faite à partir de ces essais, n'avait pas retrouvé plus de saignements chez les patients âgés(12).

Une autre méta-analyse en 2014, a confirmé une sécurité et une efficacité similaires chez les patients insuffisants rénaux chroniques avec une clairance Cockcroft entre 30 et 50 mL/min)(13). Cependant d'autres études ont montré une augmentation des hémorragies digestives graves chez les patients âgés et insuffisants rénaux chroniques, notamment dans 2 études « dans la vraie vie » auprès d'une cohorte de bénéficiaires de Medicare traités par Dabigatran aux USA (14,15).

Les recommandations professionnelles (16,17) ont précisé récemment les conditions dans lesquelles il faut s'adresser aux AOD, chez les patients traités par AVK dont l'INR est difficile à équilibrer, ceux ayant eu un accident ischémique systémique sous AVK et ceux à haut risque de saignement digestif ou avec un score HAS-BLED ≥ 3 (facteurs de risque cliniques de saignement : Hypertension, Fonction rénale et hépatique anormales, AVC, Saignement, INR mal équilibré, personne âgée, consommation de drogues/alcool). Les AVK restent recommandés en cas d'insuffisance rénale sévère (< 15 mL/Min/1,73m²) et de dialyse.

Les anticoagulants oraux sont majoritairement prescrits par les cardiologues et les hospitaliers puis la prescription est poursuivie par les médecins généralistes (MG)(18). Les MG ont l'habitude de gérer les patients traités par AVK(19). Ils connaissent bien leurs effets indésirables et contre-indications d'association. Les patients bénéficient de supports d'informations et d'un suivi biologique rapproché permettant l'adaptation de la posologie. Les MG ont probablement moins de savoir-faire pour le suivi des patients traités par AOD. Par ailleurs, il est vérifié qu'il y a plus d'accidents hémorragiques dans les premiers mois qui suivent l'instauration du traitement AVK (20).

En France, un des moyens d'évaluer l'efficacité et la sécurité des AOD entre eux, et de les comparer aux AVK, dans les mois qui suivent l'instauration du traitement, est d'interroger la base de données de l'assurance-maladie. Nous avons émis l'hypothèse que les AOD avaient une sécurité supérieure à celles des AVK durant les 6 premiers mois du traitement.

L'objectif principal de cette étude était de comparer la survenue d'événements hémorragiques majeurs ayant nécessité une hospitalisation en fonction de l'anticoagulant oral utilisé, AVK ou AOD, chez des patients atteints d'une FANV durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement.

Les objectifs secondaires sur la même durée d'étude étaient de comparer le nombre d'évènements artériels thrombotiques ayant nécessité une hospitalisation (AVC et embolies systémiques) selon les molécules d'AVK ou d'AOD et de comparer la mortalité toutes causes confondues durant les 6 mois suivant la première prise d'anticoagulant oral.

Méthodes

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte, rétrospective, comparative entre deux groupes de patients atteints d'une FANV traités par AVK ou AOD. Les données ont été extraites de la base de données médico-administrative SNIIRAM de l'Assurance Maladie durant la période de Juin 2013 à Juin 2016 dans la région Auvergne.

Source de données

La base de données SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) de l'Assurance Maladie de la Région Auvergne est un entrepôt de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral et les informations sur les séjours hospitaliers (diagnostics, actes ...) recueillis par l'Agence Technique de l'Information Hospitalière au sein du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information).

Le PMSI, concerne tous les établissements de santé (hôpitaux publics et privés) et permet le recueil à la sortie de chaque patient et pour chaque séjour, des diagnostics principaux et des diagnostics associés codés selon la Classification Internationale des Maladies (CIM10).

Population

Elle était constituée par des patients du régime général, âgés de 18 ans et plus, résidants en Auvergne, nouvellement traités par un anticoagulant oral (AVK ou AOD). Un patient était attribué à un bras d'étude de traitement selon la spécialité délivrée en premier. Les spécialités étaient l'ensemble des AOD (Dabigatran/PRADAXA* ;

Rivaroxaban/XARELTO* ; Apixaban/ELIQUIS*) et l'ensemble des AVK (Acénocoumarol/SINTROM* ; Fluindione/PREVISCAN* ; Warfarine/COUMADINE*).

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Etre exonéré du ticket modérateur pour FANV
- Etre nouvel utilisateur d'anticoagulant oral (AOD ou AVK), défini par l'absence de délivrance d'anticoagulant dans les 6 mois précédents, avec un traitement instauré entre Juin 2013 et Juin 2016
- Avoir bénéficié sur l'ensemble de la période d'un seul principe actif d'anticoagulant oral.

Critères de non-inclusion

Les critères de non inclusions concernant l'objectif principal étaient :

- Patients traités par anticoagulants oraux hors indication FA : patients traités pour TVP/EP, ou sous anticoagulant oral pour prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux en post-opératoire d'un acte orthopédique du membre inférieur ;
- Patients porteurs d'une pathologie valvulaire associée
- Patients ayant bénéficié d'un traitement par plusieurs anticoagulants oraux sur la période de recueil.

Critères de jugement

Le critère de jugement pour l'objectif principal était le nombre d'hémorragies ayant entraîné une hospitalisation, dont les hémorragies intracrâniennes, digestives, ou autre (hémorragie du tractus uro-génital, des voies pulmonaires, intra-articulaire).

Concernant les objectifs secondaires, les critères de jugement étaient le nombre d'accident ischémique (AVC ischémique ou embolie systémique) et le nombre de décès survenu durant les 6 premiers mois du traitement anticoagulant AVK ou AOD.

Covariables/facteurs de confusion

Les variables sources de facteurs de confusion suivantes ont été prises en compte :

- Les facteurs socio-démographiques, âge et sexe,
- L'indication du traitement pour l'analyse de sécurité : FANV,
- L'hypertension artérielle traitée et le diabète traité,
- Les médicaments traceurs de pathologies ou influençant le risque de thrombose et/ou d'hémorragie : antihypertenseur, anti-agrégant plaquettaire, anti-inflammatoire non stéroïdien, Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine, Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et toute molécule pouvant engendrer une interaction, ou ayant un pouvoir inhibiteur ou inducteur enzymatique.

L'ensemble des pathologies précédemment citées, depuis les critères de non-inclusion jusqu'aux facteurs d'ajustement, ont été définies à l'aide d'algorithmes spécifiques. Ces algorithmes sont la combinaison de codes diagnostics CIM-10, obtenus via les hospitalisations (PMSI) et les ALD en cours à la date index, ainsi que les actes de la classification commune des actes médicaux (CCAM) ou médicaments traceurs de la pathologie concernée. Les médicaments ont été identifiés grâce aux codes CIP-13 (Code Identifiant de Présentation).

Plan de l'analyse

Extraction des données

Les patients atteints d'une FA, sans valvulopathie associée, chez qui un traitement anticoagulant oral (AOD et AVK) avait été instauré durant la période de l'étude ont été

sélectionnés. Ils ne devaient pas avoir reçu d'anticoagulant oral durant les 6 mois précédents l'étude. La FA a été identifiée grâce au codage d'exonération du ticket modérateur pour FA avec la classification SNIIRAM.

Pour chaque patient inclus, les accidents hémorragiques ayant conduit à une hospitalisation ont été répertoriés à l'aide des codes CCAM et CIM-10.

Ces événements hémorragiques ont été comparés en fonction de l'anticoagulant oral utilisé (AVK : Acénocoumarol, Fluindione, Warfarine ; AOD : Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban). Pour chacun des événements hémorragiques, il a été recherché l'existence d'un traumatisme causal, pour distinguer les hémorragies spontanées et secondaires. Les prescriptions associées à l'anticoagulant oral ont également été analysées.

La survenue des événements thrombo-emboliques dans les différents groupes d'anticoagulants oraux a été recherchée à l'aide des codes CCAM et PMSI. Enfin, la survenue de décès de toutes causes confondues a été analysée durant la période de l'étude.

Chaque patient inclus a fait l'objet d'un suivi de 6 mois à partir de la première délivrance de traitement anticoagulant oral. Les événements suivants ont été recherchés avec les codes CCAM et CIM-10.

- Hospitalisation avec un diagnostic principal, associé ou relié à une pathologie évocatrice d'une complication du traitement anticoagulant,
- Délivrance de thérapeutiques témoignant de la prise en charge de comorbidités,
- Délivrance de thérapeutiques contre-indiquées ou avec une potentielle interaction avec les traitements anticoagulants oraux dont les Antidiabétiques oraux, Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine, Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline, Anti-arythmiques, Benzodiazépines, Antihistaminiques H2, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien, Corticoïdes, Anti-agrégant plaquettaire

- Décès
- Hospitalisation pour un accident ischémique en diagnostic principal dans les suites de l'instauration d'un traitement anticoagulant oral.

Méthode statistique

L'analyse statistique a été effectuée avec les logiciels Stata (version 12, StataCorp, College Station, USA). Tous les tests statistiques sont effectués pour un risque d'erreur de première espèce de 5% (bilatéral). Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition (normalité vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk). En cas de non-normalité, elles sont présentées sous forme de médiane, quartile et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages associés.

Les groupes de traitement (AVK vs AOD) et les événements (décès à 6 mois, hémorragie, accident ischémique) sont comparés à l'aide du test du chi² (ou test exact de Fisher le cas échéant) pour les variables catégorielles et à l'aide du test de Student (ou test de Mann et Whitney si données non normalement distribuées) pour les variables continues.

Les différentes molécules sont comparées à l'aide du chi² (ou test exact de Fisher le cas échéant) pour les variables catégorielles et à l'aide d'analyse de variance (ou test de Kruskal Wallis si données non normalement distribuées) pour les variables continues.

Des analyses multivariées ont été réalisées à l'aide de modèle de régression logistique, afin d'analyser les événements (décès à 6 mois, hémorragie, accident ischémique). Les variables d'ajustement ont été sélectionnées en fonction de leur pertinence clinique et de leur signification statistique dans l'analyse univariée. Les résultats sont présentés sous forme d'Odd Ratio avec leur intervalle de confiance à 95%.

Enfin, une analyse de sensibilité a été réalisée afin de prendre en compte de potentiels facteurs confondants dans l'interprétation des relations entre traitements (AVK/AOD) sur les différents événements (= caractéristiques à la fois liées aux traitements et aux événements). Un score de propension a été calculé à l'aide d'un modèle de régression logistique avec le traitement (AVK/AOD) comme variable dépendante, et avec l'âge, le sexe et les traitements antidiabétique et antihypertenseur comme variable d'ajustement. Enfin, des modèles de régression logistique multivariés analysant les événements ont été réalisés avec une pondération inverse sur ce score de propension (sur les mêmes variables d'ajustement que précédemment).

Résultats

Caractéristiques de la population

Au total, 5025 patients répondaient aux critères d'inclusion. L'âge moyen de la population était 75,4.

Il y avait d'avantage de femmes dans le groupe AOD ($p < 0,001$). Parmi les patients traités par AVK, il y avait plus de femmes traitées par Fluindione ($p < 0,001$).

Il y avait plus de patients traités pour HTA, par anti-agrégant plaquettaire, par IRS ($p < 0,001$) dans le groupe sous AVK ainsi que plus d'hémorragie, d'ischémie et de décès ($p < 0,001$)

Il y avait plus de patients traités par AINS ($p < 0,001$) dans le groupe AOD, ainsi que plus d'interaction médicamenteuse et de traitement inhibiteur associé ($p < 0,001$).

(Tableau 1 et 4)

Tableau 1. Caractéristiques de la population

| | | AVK¹ | AOD² | p |
|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| | N³ (%⁴) | N (%) | N (%) | |
| Effectifs | 5025 | 2511 | 2514 | |
| Âge moyen (SD⁵) | 75,4 ans (±10) | 78,1 ans (±10) | 72,4 ans (±10) | |
| Femmes | 2470 (50,2%) | 1330 | 1140 | |
| Hommes | 2448 (49,8%) | 1093 | 1355 | |
| Hémorragies spontanées | | | | |
| Ischémie | 168 (3,3%) | 107 (4,3%) | 61 (2,4%) | < 0,001 |
| Décès (6 mois) | 64 (1,7%) | 49 | 15 | < 0,001 |
| HTA⁶ | 4107 (81,7%) | 2138 (85%) | 1969 (78%) | < 0,001 |
| ADO⁷ | 618 (12%) | 330 (13%) | 288 (11%) | 0,069 |
| AAP⁸ | 837 (17%) | 472 (19%) | 365 (15%) | < 0,001 |
| HTA interactions | 309 (6,2%) | 149 (5,9%) | 160 (6,4%) | 0,525 |
| IRS⁹ | 466 (9,3%) | 272 (10,8%) | 194 (7,7%) | < 0,001 |
| IRSNA¹⁰ | 159 (3,2%) | 87 (3,5%) | 72 (2,9%) | 0,224 |
| AINS¹¹ | 288 (5,7%) | 94 (3,7%) | 194 (7,7%) | < 0,001 |
| Inhibiteurs enzymatiques | | | | |
| Inducteurs enzymatiques | 52 (1%) | 28 (1,1%) | 24 (0,95%) | 0,574 |

1 : Anti-vitamine K ; 2 : Anticoagulant Oral direct ; 3 : Effectif en nombre de patients ; 4 : Pourcentage donnée en fonction du nombre total de patient dans le groupe ; 5 : écart-type ; 6 : Hypertension artérielle ; 7 : Antidiabétique oral ; 8 : Antiagrégant plaquettaire ; 9 : Inhibiteur de la recapture de Sérotonine ; 10 : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline ; 11 : Anti-inflammatoire non stéroïdien

Evènements hémorragiques

Il y a eu 118 patients (2,35%) hospitalisés pour une hémorragie dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement anticoagulant oral, 77 dans le groupe AVK et 41 dans le groupe AOD ($p < 0,001$). Parmi eux, il y avait 4 hémorragies cérébrales dans le groupe AVK et 2 dans le groupe AOD. L'âge moyen des patients était de 77,3 ans. Deux patients avaient subi un traumatisme. Le fait d'avoir un traitement AAP favorise le risque de faire une hémorragie ($p < 0,001$). Cependant il n'a pas été noté de différence dans la répartition des types d'hémorragie dans les 2 groupes.

(Tableau 2, 3 et 4)

Evènements ischémiques

Il y a eu 168 patients (3,3%) hospitalisés pour un accident ischémique (AVC, embolie systémique) : 107 dans le groupe AVK, 62 dans le groupe AOD ($p < 0,001$). L'âge moyen était de 77,3 ans. Être traité par AVK, recevoir un antiagrégant plaquettaire ($p < 0,001$) ou un IRSNA ($p = 0,033$) étaient associés à la survenue d'un accident ischémique.

(Tableau 2 et 4)

Décès

Durant les 6 mois suivant l'instauration du traitement anticoagulant, 64 décès (1,3%), de toutes causes confondues ont été recensés. L'âge moyen était de 83 ans.

Durant les 3 années de l'étude, il y avait 3 fois plus de décès dans le groupe sous AVK ($p < 0,001$).

Avoir eu une hémorragie, qui plus est spontanée, ou une ischémie, être traité par IRSNA ou IRS étaient associés au risque de décès ($p < 0,05$).

En propension pondérée, il y avait 2 fois plus de décès dans le groupe AVK ($p = 0,025$).

(Tableau 2 et 4)

Avoir eu une hémorragie intracrânienne ou digestive étaient plus souvent associés au décès durant cette période de 6 mois.

Tableau 2. Caractéristiques selon les évènements

| <i>Hémorragies</i> | N¹ (%²) | p |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Effectifs | 118 (2,35%) | |
| Âge | 77 ans (±10) | |
| Genre | Femmes : 16 (30%) | |
| Accidents | 7 (12,5%) | 0,123 |
| Ischémiques | | |
| Traumatismes | 1 (1,8%) | < 0,001 |
| HTA³ | 51 (91%) | 0,069 |
| ADO⁴ | 6 (10,7%) | 0,717 |
| AAP⁵ | 19 (34%) | < 0,001 |
| Interactions HTA | 6 (10,7%) | 0,153 |
| O⁶/N⁷ | | |
| IRS⁸ | 7 (12,5%) | 0,403 |
| IRSNA⁹ | 2 (3,5%) | 0,861 |
| AINS¹⁰ | 1 (1,8%) | 0,201 |
| Inhibiteurs enzymatiques | 24 (43%) | 0,718 |
| Inducteurs enzymatiques | 0 | 0,442 |
| Accidents Ischémiques | N (%) | p |
| Effectif | 168 (3,3%) | |
| Genre | Femmes : 28 (44%) | |
| Âge | 77 ans (± 10) | |
| HTA | 58 (91%) | 0,064 |
| ADO | 10 (15,6%) | 0,415 |

| | | |
|---------------------------------|---------------------|----------|
| AAP | 40 (62,5%) | < 0,001 |
| Interactions HTA O/N | 4 (6,3%) | 0,973 |
| IRS | 9 (14%) | 0,184 |
| IRSNA | 5 (8%) | 0,033 |
| AINS | 3 (5%) | 0,718 |
| Inhibiteurs enzymatiques | 26 (41%) | 0,983 |
| Inducteurs enzymatiques | 0 | 0,410 |
| Décès à 6 mois | N (%) | p |
| Effectif | 64 (1,27%) | |
| Genre | Femmes : 36 (59%) | |
| Âge | 83 ans (± 10) | |
| Hémorragies | 8 (12,5%) | < 0,001 |
| Ischémies | 6 (10%) | 0,007 |
| Traumatismes | 0 | 0,799 |
| HTA | 58 (91%) | 0,064 |
| ADO | 6 (9%) | 0,474 |
| AAP | 12 (19%) | 0,657 |
| Interactions HTA O/N | 5 (7,8%) | 0,577 |
| IRS | 11 (17%) | 0,028 |
| IRSNA | 6 (9%) | 0,004 |
| AINS | 1 (1,6%) | 0,149 |
| Inhibiteurs enzymatiques | 27 (42%) | 0,782 |
| Inducteurs enzymatiques | 1 (1,56%) | 0,675 |

1 : Effectif en nombre de patients ; 2 : pourcentage donnée en fonction du nombre total de patients ayant subi cet évènement ; 3 : hypertension artérielle ; 4 : Antidiabétique oral ; 5 : Antiagrégant plaquettaire ; 6 : Oui ; 7 : Non ; 8 : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; 9 : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; 10 : Anti-inflammatoire non stéroïdien

Tableau 3. Répartition des types d'hémorragies

| | | Hémorragies intracrâniennes | Hémorragies Digestives | Hémorragies autres* |
|------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------|
| | | N ¹ (% ²) | N (%) | N (%) |
| AVK³ | 86 | 4 (0,2%) | 15 (0,6%) | 67 (2,7%) |
| | (3,4%) | p = 0,45 | p = 0,09 | p < 0,001 |
| | p | < 0,01 | 0,43 | 0,007 |
| | Acénocoumarol | 3 (1,6%) | 2 (1%) | 2 (1%) |
| | Fluindione | 0 | 10 (0,5%) | 50 (2,7%) |
| | Warfarine | 1 (0,2%) | 3 (0,6%) | 15 (3,2%) |
| AOD⁴ | 43 | 2 (0,1%) | 7 (0,3%) | 34 (1,4%) |
| | (1,7%) | p = 0,45 | p = 0,09 | p < 0,01 |
| | p | < 0,01 | 0,43 | 0,007 |
| | Dabigatran | 1 (0,3%) | 1 (0,3%) | 2 (0,6%) |
| | Rivaroxaban | 1 (0,1%) | 4 (0,3%) | 16 (1,4%) |
| | Apixaban | 0 | 2 (0,6%) | 16 (1,6%) |

* tractus uro-génital, voies pulmonaires, intra-articulaires

1 : effectif en nombre de patients ; 2 : pourcentage donnée en fonction du nombre total de patients dans chaque groupe ; 3 : Anti-vitamine K ; 4 : Anticoagulant oral direct

Traitements associés

Il y avait d'avantage de patients traités par AAP et IRS dans le groupe AVK (p < 0,001), et plus de patients traités par AINS dans le groupe AOD (p < 0,001).

Il y avait d'avantage de patients avec une potentielle interaction médicamenteuse et une association avec un inhibiteur enzymatique, dans le groupe AOD (p < 0,001).

En analyse multivariée

Parmi les patients du groupe AVK hospitalisés pour un accident hémorragique, il y a plus d'hommes que de femmes ($p = 0,002$) et de patients traités par AAP ($p = 0,007$), ce qui se vérifie en utilisant un score de propension pondérée.

Parmi les patients décédés durant les 6 mois suivant l'instauration du traitement, comparativement aux patients du groupe AOD, les patients du groupe AVK avaient une moyenne d'âge plus élevée (OR : 1,08, $p < 0,001$), recevaient davantage un antidépresseur IRSNA (OR : 3,4, $p : 0,006$), données vérifiées en utilisant le calcul du score de propension pondérée.

Tableau 4. Résultats détaillés selon la molécule d'anticoagulant oral

| Effectifs | AVK ¹ | | AOD ² | | P |
|--|--|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | N ³ (% ⁴) | N (%) | N (%) | N (%) | |
| Effectifs | 2511 | 195 | 1849 | 2514 | 195 |
| Age moyen | 75,4 ans | 79,6 ans | 77,4 ans | 72,5 ans | 73 ans |
| Genre | F ⁵ 54,9% H ⁶ 45,1% | F 55% H 45% | F 53,1% H 46,9% | F 54,3% H 45,7% | F 56,3% H 43,7% |
| Hémorragies | 118 (2,4%) | 77 (3,1%) | 53 (2,9%) | 41 (1,6%) | 20 (1,7%) |
| Accidents ischémiques | 168 (3,3%) | 107 (4,3%) | 84 (4,5%) | 61 (2,4%) | 27 (2,3%) |
| Décès toutes causes confondues | 64 (1,3%) | 49 (2%) | 24 (1,3%) | 16 (0,6%) | 7 (0,6%) |
| HTA⁷ | 4107 (81,7%) | 2138 (85,2%) | 1564 (84,6%) | 1969 (78,3%) | 924 (79,2%) |
| ADO⁸ | 680 (12,3%) | 330 (13,1%) | 253 (13,7%) | 288 (11,5%) | 128 (11%) |
| Antiagrégant plaquettaire | 837 (16,7%) | 472 (18,8%) | 368 (20%) | 365 (14,6%) | 175 (15%) |
| Interactions HTA O⁹/N¹⁰ | 309 (6,2%) | 149 (5,9%) | 107 (5,8%) | 160 (6,4%) | 25 (6,9%) |
| AINS¹¹ | 288 (5,7%) | 94 (3,7%) | 71 (3,8%) | 194 (7,7%) | 27 (7,5%) |
| IRS¹² | 466 (9,3%) | 272 (10,8%) | 177 (9,6%) | 194 (7,7%) | 32 (8,8%) |
| IRSNA¹³ | 159 (3,2%) | 87 (3,5%) | 61 (3,3%) | 72 (2,9%) | 8 (2,2%) |
| Inhibiteurs enzymatiques | 2035 (40,5%) | 907 (36,1%) | 694 (37,5%) | 1128 (44,9%) | 179 (49,5%) |
| Inducteurs enzymatiques | 52 (1%) | 28 (1,1%) | 17 (0,9%) | 24 (0,9%) | 5 (1,4%) |
| Propension pondérée | | | | | |
| Hémorragies | 56 (1,1%) | 39 (1,5%) | | 17 (0,8%) | |
| Accidents ischémiques | 66 (1,4%) | 37 (1,4%) | | 29 (1,3%) | |
| Décès toutes causes confondues | 73 (1,5%) | 57 (2,2%) | | 17 (0,7%) | |
| Dabigatran | | | | | |
| Rivaroxaban | | | | | |
| Apixaban | | | | | |

1 : Anti-vitamine K ; 2 : Anticoagulant oral direct ; 3 : Effectif en nombre de patients ; 4 : pourcentage donnée en fonction du nombre total de patients dans le groupe traité par cette molécule ; 5 : Femme ; 6 : Homme ; 7 :

Hypertension artérielle ; 8 : Antidiabétique oral ; 9 : Oui ; 10 : Non ; 11 : Anti-inflammatoire non stéroïdien ; 12 : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; 13 : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Discussion

Principaux résultats

Cette étude à partir des bases de données régionales médico-administratives françaises a permis de vérifier notre hypothèse de départ : les patients traités par AOD pour une FANV ont moins d'hospitalisation pour hémorragie que ceux traités par AVK, durant les 6 mois consécutifs à l'instauration du traitement. Il n'a pas été retrouvé plus d'hémorragies selon le type d'AOD ou d'AVK. Les hommes, les patients traités par AAP et ceux traités par antidépresseur étaient plus à risque d'être hospitalisé pour une hémorragie grave. Concernant le nombre d'évènements artériels thrombotiques, il y avait d'avantage dans le groupe AVK. Le nombre de décès de toutes causes confondues durant la période de l'étude est plus élevé parmi les patients traités par AVK.

Il faut nuancer le nombre d'hémorragie sous AVK par le fait que les patients de ce groupe sont plus âgés, et donc plus à risque. Bien qu'il y ait plus de femmes dans le groupe AVK, plus d'hommes ont été hospitalisés pour saignements dans ce groupe. Dans le groupe AOD, il est retrouvé un sur-risque hémorragique, pour les patients traités pour un diabète mais pas pour ceux traités pour une HTA.

Comparaison avec les données de la littérature

Nos résultats sont conformes avec les données de la littérature analysant le rapport bénéfice/risque en vie réelle et à moyen terme des AOD. Différentes études s'accordent à reconnaître une balance bénéfice/risque positive plus favorable aux AOD (21). L'étude française Nouveaux AntiCoagulants Oraux et Risques Associées (NACORA), avec une méthodologie similaire, a comparé 2 AOD (Dabigatran et Rivaroxaban), sur une période plus courte de 3 mois après instauration, et a retrouvé une absence

d'excès de risques hémorragique ou thrombotique chez les patients débutants un traitement par ces 2 molécules. (22).

D'autres études observationnelles publiées (23–25) ont des résultats similaires. Elles concluent également à une diminution du risque hémorragique avec les AOD.

Parmi les AOD, l'Apixaban semble présenter un risque d'hémorragie plus faible que le Rivaroxaban et Dabigatran(26). Notre étude fait le même constat. Cependant concernant les différents types d'hémorragies, notre effectif ne permet pas de conclure. En effet, nous avons trop peu d'évènements hémorragiques pour nous permettre de distinguer une différence d'incidence selon le type d'hémorragie.

Forces et limites

Les études observationnelles sur base de données médico-administratives sont représentatives de la population générale (27,28). Son utilisation permet d'accéder à des données en vie réelle pour évaluer un traitement. Elle permet d'avoir un échantillon représentatif et d'éviter une partie des biais de sélection.

L'étude a été réalisée 10 ans après la mise sur le marché du premier AOD, permettant de penser que les habitudes de prescription et de suivi sont installées.

Notre étude comporte cependant un certain nombre de limites. Ces limites sont communes avec les études faites sur ce type de base de données assurance-maladie, à savoir le manque de données cliniques, notamment la possibilité de calculer les scores CHADS2 et HAS-BLED, ou d'autres données cliniques comme le poids des patients, l'état nutritionnel, la consommation d'alcool ou de tabac associé. Sur le plan biologique, nous n'avons pas pu prendre en compte les insuffisances rénale et hépatique, données importantes pour le risque hémorragique(29). L'exposition est définie par des remboursements de médicaments et non des consommations réelles.

De plus, il faut penser aux traitements en vente libre qui ne peuvent être pris en compte, notamment les AINS en ce qui nous concerne.

Notre étude a regroupé tous les dosages d'AOD, les résultats sont à interpréter avec précaution. Ce biais peut être responsable d'une confusion dans l'analyse principale de sécurité.

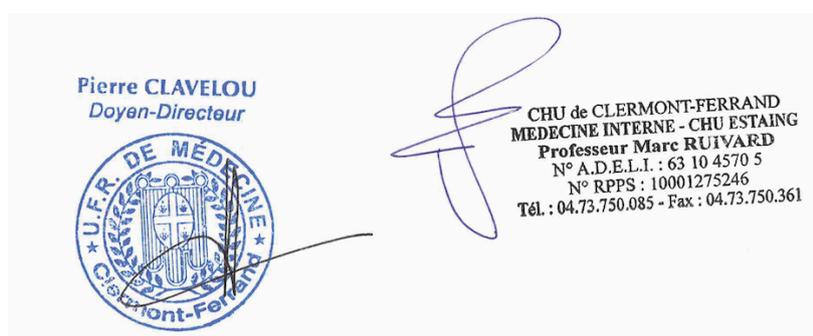
L'analyse statistique a été faite en intention de traiter. Cette analyse a mesuré l'effet d'attribution du traitement ou effet propre du traitement. L'observance des patients n'a donc pas été prise en compte, la demi-vie des AVK et des AOD étaient très différentes (> 30h versus <12h), un oubli n'aurait donc pas les mêmes conséquences (30).

Conclusion

Les résultats sont rassurants quant au bénéfice/risque des AOD à court terme et cohérents avec les données des autres études observationnelles publiées à ce jour. Les données de notre étude ne retrouvent pas avec les AOD l'augmentation du risque hémorragique constaté dans les mois qui suivent l'instauration d'un AVK. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature. Ceci dans le contexte français de l'utilisation préférentielle d'un AVK non étudié dans les études, le Fluindione. Les AOD protègent d'avantages d'un accident thrombo-embolique.

La surveillance régulière de la fonction rénale, hépatique et de la numération est particulièrement nécessaire pour les patients sous AOD, les patients sous AVK étant suivis de plus près biologiquement par le dosage régulier de l'INR.

Une étude du parcours de soins des utilisateurs des anticoagulants oraux pourrait compléter cette étude, prenant en compte l'observance en calculant la proportion de jours couverts (PDC) sur l'ensemble du suivi d'un patient comme mesure de l'observance(31)



Bibliographie

1. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 Focused Update of ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2012 Nov 1;33(21):2719–47.
2. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited. *Stroke*. 2013 Nov 1;44(11):3103–8.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC 2016 guidelines for the management of atrial fibrillation, developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
4. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2014 Dec 20;384(9961):2235–43.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Eur*. 2013 May 1;15(5):625–51.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
9. Zelniker TA, Ruff CT, Wiviott SD, Blanc J-J, Cappato R, Nordio F, et al. Edoxaban in atrial fibrillation patients with established coronary artery disease: Insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Jul 24;2048872618790561.
10. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, Lip GYH, Reddy P, Dominic P. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 1;268:143–8.
11. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart*. 2014 Mar 1;100(5):396–405.
12. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014 May 1;62(5):857–64.
13. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, Pavenski K, Harel S, Wald R, et al. Comparisons between Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jan 3;25(3):431–42.
14. Ellis MH et al. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A retrospective population-based cohort study. 2016 Sep;33:55–9.
15. Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015 Jan 1;175(1):18–24.
16. Farmakis D, Davlouros P, Giamouzis G, Giannakoulas G, Pipilis A, Tsivgoulis G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Practical Considerations on the Choice of Agent and Dosing. *Cardiology*. 2018;140:126–32.

17. [fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf) [Internet]. [cited 2018 Aug 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_bon_usage_anticoagulants_oraux.pdf
18. L'Assurance Maladie. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation [Internet]. Sécurité Sociale. 2013 [cited 2017 Jul 4]. Available from: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/27_11_13_DP_Etude_Cnam_NA_CO_def.pdf
19. Bonnamour B. Vécu des patients en fibrillation auriculaire sous antocoagulants oraux [Internet]. Paris Dideros - Paris 7; 2016 [cited 2017 Jul 4]. Available from: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5084_BEATRIX_these.pdf
20. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost.* 2010 Dec;104(6):1099–105.
21. Khan SU, Arshad A, Riaz IB, Talluri S, Nasir F, Kaluski E. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of the Oral Anticoagulant Agents (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2018 Feb 1;121(3):301–7.
22. Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés) [Internet]. [cited 2016 Oct 23]. Available from: <http://docplayer.fr/868704-Etude-nacora-br-du-projet-nacora-nouveaux-anticoagulants-oraux-et-risques-associes.html>
23. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jul;30(7):1317–25.
24. Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB, Fosbøl EL, Hvidtfeldt MW, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open.* 2013 May 3;3(5).
25. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. In: *The Cochrane Library* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [cited 2018 Jul 26]. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008980.pub3/full>
26. Cohen AT, Hill NR, Luo X, Masseria C, Abariga SA, Ashaye AO. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol.* 2018 Jun 30;
27. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Aug;26(8):954–62.
28. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015 Jun;36(6):411–7.
29. Becattini C, Giustozzi M, Ranalli MG, Bogliari G, Cianella F, Verso M, et al. Variation of renal function over time is associated with major bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J Thromb Haemost JTH.* 2018 May;16(5):833–41.
30. Potpara TS, Boriani G, Lip GYH. Evaluating adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in post-approval observational studies of patients with atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2017 Jun 3;33(6):1175–7.

31. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 23;5(2).

ANNEXE 1

| Code-CIM | Libellé-CIM |
|----------|--|
| D62 | ANEMIE POSTHEMORRAGIQUE AIGUE |
| H113 | HEMORRAGIE CONJONCTIVALE |
| H356 | HEMORRAGIE RETINIENNE |
| H431 | HEMORRAGIE DU CORPS VITRE |
| H450 | HEMORRAGIE DU CORPS VITRE AU COURS DE MALADIES CLASSEES AILLEURS |
| H922 | OTORRAGIE |
| I60 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE |
| I600 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE DE LA BIFURCATION ET DU SIPHON CAROTIDIEN |
| I601 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE DE L'ARTERE CEREBRALE MOYENNE |
| I602 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE DE L'ARTERE COMMUNICANTE ANTERIEURE |
| I603 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE DE L'ARTERE COMMUNICANTE POSTERIEURE |
| I604 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE DE L'ARTERE BASILAIRE |
| I605 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE DE L'ARTERE VERTEBRALE |
| I606 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE D'AUTRES ARTERES INTRACRANIENNES |
| I607 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE D'UNE ARTERE INTRACRANIENNE, SANS PRECISION |
| I608 | AUTRES HEMORRAGIES SOUS-ARACHNOIDIENNES |
| I609 | HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE, SANS PRECISION |
| I61 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE |
| I610 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE HEMISPHERIQUE, SOUS-CORTICALE |
| I611 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE HEMISPHERIQUE, CORTICALE |
| I612 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE HEMISPHERIQUE, NON PRECISEE |
| I613 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE DU TRONC CEREBRAL |
| I614 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE CEREBELLEUSE |
| I615 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE INTRAVENTRICULAIRE |
| I616 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE, LOCALISATIONS MULTIPLES |
| I618 | AUTRES HEMORRAGIES INTRACEREBRALES |
| I619 | HEMORRAGIE INTRACEREBRALE, SANS PRECISION |
| I62 | AUTRES HEMORRAGIES INTRACRANIENNES NON TRAUMATIQUES |
| I620 | HEMORRAGIE SOUS-DURALE (AIGUE) (NON TRAUMATIQUE) |
| I621 | HEMORRAGIE EXTRADURALE NON TRAUMATIQUE |
| I629 | HEMORRAGIE INTRACRANIENNE (NON TRAUMATIQUE), SANS PRECISION |
| I850 | VARICES OESOPHAGIENNES HEMORRAGIQUES |
| J942 | HEMOTHORAX |
| K250 | ULCERE DE L'ESTOMAC AIGU, AVEC HEMORRAGIE |

K252 ULCERE DE L'ESTOMAC AIGU, AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K254 ULCERE DE L'ESTOMAC CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE
 K256 ULCERE DE L'ESTOMAC CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K260 ULCERE DU DUODENUM AIGU, AVEC HEMORRAGIE
 K262 ULCERE DU DUODENUM AIGU, AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K264 ULCERE DU DUODENUM CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE
 K266 ULCERE DU DUODENUM CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K270 ULCERE DIGESTIF, DE SIEGE NON PRECISE, AIGU AVEC HEMORRAGIE
 K272 ULCERE DIGESTIF, DE SIEGE NON PRECISE, AIGU AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K274 ULCERE DIGESTIF, DE SIEGE NON PRECISE, CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE
 K276 ULCERE DIGESTIF, DE SIEGE NON PRECISE, CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K280 ULCERE GASTRO-JEJUNAL AIGU, AVEC HEMORRAGIE
 K282 ULCERE GASTRO-JEJUNAL AIGU, AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K284 ULCERE GASTRO-JEJUNAL CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE
 K286 ULCERE GASTRO-JEJUNAL CHRONIQUE OU NON PRECISE, AVEC HEMORRAGIE ET PERFORATION
 K290 GASTRITE HEMORRAGIQUE AIGUE
 K625 HEMORRAGIE DE L'ANUS ET DU RECTUM
 K661 HEMOPERITOINE
 K920 HEMATEMESE
 K921 MELEANA
 K922 HEMORRAGIE GASTRO-INTESTINALE, SANS PRECISION
 M250 HEMARTHROSE
 N02 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE
 N020 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC ANOMALIES GLOMERULAIRES MINEURES
 N021 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC LESIONS GLOMERULAIRES SEGMENTAIRES ET FOCALES
 N022 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC GLOMERULONEPHRITE MEMBRANEUSE DIFFUSE
 N023 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC GLOMERULONEPHRITE PROLIFERATIVE MESANGIALE DIFFUSE
 N024 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC GLOMERULONEPHRITE PROLIFERATIVE ENDOCAPILLAIRE DIFFUSE
 N025 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC GLOMERULONEPHRITE MESANGIOCAPILLAIRE DIFFUSE
 N026 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC MALADIE A DEPOT DENSE
 N027 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE AVEC GLOMERULONEPHRITE DIFFUSE EN CROISSANT
 N028 HEMATURIES RECIDIVANTES ET PERSISTANTES AVEC AUTRES LESIONS MORPHOLOGIQUES
 N029 HEMATURIE RECIDIVANTE ET PERSISTANTE, SANS PRECISION
 N920 MENSTRUATION TROP ABONDANTE ET TROP FREQUENTE AVEC CYCLE MENSTRUEL REGULIER
 N921 MENSTRUATION TROP ABONDANTE ET TROP FREQUENTE AVEC CYCLE MENSTRUEL IRRÉGULIER
 N924 SAIGNEMENTS ABONDANTS DE LA PREMENOPAUSE
 N938 AUTRES SAIGNEMENTS ANORMAUX PRECISES DE L'UTERUS ET DU VAGIN

N939 SAIGNEMENT ANORMAL DE L'UTERUS ET DU VAGIN, SANS PRECISION

N950 SAIGNEMENTS POST-MENOPAUSIQUES

R04 HEMORRAGIE DES VOIES RESPIRATOIRES

R040 EPISTAXIS

R041 HEMORRAGIE DE LA GORGE

R042 HEMOPTYSIE

R048 HEMORRAGIE D'AUTRES PARTIES DES VOIES RESPIRATOIRES

R049 HEMORRAGIE DES VOIES RESPIRATOIRES, SANS PRECISION

R31 HEMATURIE, SANS PRECISION

R58 HEMORRAGIE, NON CLASSEE AILLEURS

S063 LESION TRAUMATIQUE CEREBRALE EN FOYER

S064 HEMORRAGIE EPIDURALE

S065 HEMORRAGIE SOUS-DURALE TRAUMATIQUE

S066 HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOIDIENNE TRAUMATIQUE

F010 DEMENCE VASCULAIRE A DEBUT AIGU

F011 DEMENCE VASCULAIRE PAR INFARCTUS MULTIPLES

G08 PHLEBITE ET THROMBOPHLEBITE INTRACRANIENNES ET INTRARACHIDIENNES

G452 ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE DE TERRITOIRES ARTERIELS PRECEREBRAUX MULTIPLES ET BILATERAUX

G458 AUTRES ACCIDENTS ISCHEMIQUES CEREBRAUX TRANSITOIRES ET SYNDROMES APPARENTES

G459 ACCIDENT ISCHEMIQUE CEREBRAL TRANSITOIRE, SANS PRECISION

I21 INFARCTUS AIGU DU MYOCARDE

I210 INFARCTUS TRANSMURAL (AIGU DU MYOCARDE, DE LA PAROI) ANTERIEURE

I211 INFARCTUS TRANSMURAL (AIGU DU MYOCARDE, DE LA PAROI) INFERIEURE

I212 INFARCTUS TRANSMURAL (AIGU DU MYOCARDE) D'AUTRES LOCALISATIONS

I213 INFARCTUS TRANSMURAL (AIGU DU MYOCARDE), DE LOCALISATION NON PRECISEE

I214 INFARCTUS SOUS-ENDOCARDIQUE (AIGU) DU MYOCARDE

I219 INFARCTUS (AIGU) DU MYOCARDE, SANS PRECISION

I22 INFARCTUS DU MYOCARDE A REPETITION

I220 INFARCTUS (DU MYOCARDE) A REPETITION, (DE LA PAROI) ANTERIEURE

I221 INFARCTUS (DU MYOCARDE) A REPETITION, (DE LA PAROI) INFERIEURE

I228 INFARCTUS DU MYOCARDE A REPETITION D'AUTRES LOCALISATIONS

I229 INFARCTUS DU MYOCARDE A REPETITION, DE LOCALISATION NON PRECISEE

I240 THROMBOSE CORONAIRE N'ENTRAÎNANT PAS UN INFARCTUS DU MYOCARDE

I248 AUTRES FORMES DE CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES AIGUES

I249 CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE AIGUE, SANS PRECISION

I250 ATHEROSCLEROSE CARDIO-VASCULAIRE, DECRITE AINSI

I251 CARDIOPATHIE ARTERIOSCLEREUSE

I252 INFARCTUS DU MYOCARDE, ANCIEN
 I255 MYOCARDIOPATHIE ISCHEMIQUE
 I256 ISCHEMIE MYOCARDIQUE ASYMPTOMATIQUE
 I258 AUTRES FORMES DE CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE CHRONIQUE
 I259 CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE (CHRONIQUE), SANS PRECISION
 I26 EMBOLIE PULMONAIRE
 I260 EMBOLIE PULMONAIRE, AVEC MENTION DE COEUR PULMONAIRE AIGU
 I269 EMBOLIE PULMONAIRE, (SANS MENTION DE COEUR PULMONAIRE AIGU)
 I63 INFARCTUS CEREBRAL
 I630 INFARCTUS CEREBRAL DU A UNE THROMBOSE DES ARTERES PRECEREBRALES
 I631 INFARCTUS CEREBRAL DU A UNE EMBOLIE DES ARTERES PRECEREBRALES
 I632 INFARCTUS CEREBRAL DU A UNE OCCLUSION OU STENOSE DES ARTERES PRECEREBRALES, DE MECANISME NON PRECISE
 I633 INFARCTUS CEREBRAL DU A UNE THROMBOSE DES ARTERES CEREBRALES
 I634 INFARCTUS CEREBRAL DU A UNE EMBOLIE DES ARTERES CEREBRALES
 I635 INFARCTUS CEREBRAL DU A UNE OCCLUSION OU STENOSE DES ARTERES CEREBRALES, DE MECANISME NON PRECISE
 I636 INFARCTUS CEREBRAL DU A UNE THROMBOSE VEINEUSE CEREBRALE, NON PYOGENE
 I638 AUTRES INFARCTUS CEREBRAUX
 I639 INFARCTUS CEREBRAL, SANS PRECISION
 I64 ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL, NON PRECISE COMME ETANT HEMORRAGIQUE OU PAR INFARCTUS
 I65 OCCLUSION ET STENOSE DES ARTERES PRECEREBRALES, N'ENTRAINANT PAS UN INFARCTUS CEREBRAL
 I650 OCCLUSION ET STENOSE DE L'ARTERE VERTEBRALE
 I651 OCCLUSION ET STENOSE DE L'ARTERE BASILAIRE
 I652 OCCLUSION ET STENOSE DE L'ARTERE CAROTIDE
 I653 OCCLUSION ET STENOSE DES ARTERES PRECEREBRALES, MULTIPLES ET BILATERALES
 I658 OCCLUSION ET STENOSE D'UNE AUTRE ARTERE PRECEREBRALE
 I659 OCCLUSION ET STENOSE D'UNE ARTERE PRECEREBRALE, SANS PRECISION
 I66 OCCLUSION ET STENOSE DES ARTERES CEREBRALES, N'ENTRAINANT PAS UN INFARCTUS CEREBRAL
 I660 OCCLUSION ET STENOSE DE L'ARTERE CEREBRALE MOYENNE
 I661 OCCLUSION ET STENOSE DE L'ARTERE CEREBRALE ANTERIEURE
 I662 OCCLUSION ET STENOSE DE L'ARTERE CEREBRALE POSTERIEURE
 I663 OCCLUSION ET STENOSE DES ARTERES CEREBELLEUSES
 I664 OCCLUSION ET STENOSE DES ARTERES CEREBRALES, MULTIPLES ET BILATERALES
 I668 OCCLUSION ET STENOSE D'UNE AUTRE ARTERE CEREBRALE
 I669 OCCLUSION ET STENOSE D'UNE ARTERE CEREBRALE, SANS PRECISION
 I672 ATHEROSCLEROSE CEREBRALE
 I70 ATHEROSCLEROSE
 I700 ATHEROSCLEROSE DE L'AORTE

| | |
|------|--|
| I701 | ATHEROSCLEROSE DE L'ARTERE RENALE |
| I702 | ATHEROSCLEROSE DES ARTERES DISTALES |
| I708 | ATHEROSCLEROSE D'AUTRES ARTERES |
| I709 | ATHEROSCLEROSE GENERALISEE ET SANS PRECISION |
| S020 | FRACTURE DE LA VOÛTE DU CRANE |
| S029 | FRACTURE DU CRANE ET DES OS DE LA FACE, PARTIE NON PRECISEE |
| S060 | COMMOTION CEREBRALE |
| S061 | OEDEME CEREBRAL TRAUMATIQUE |
| S062 | LESION TRAUMATIQUE CEREBRALE DIFFUSE |
| S068 | AUTRES LESIONS TRAUMATIQUES INTRACRANIENNES |
| S069 | LESION TRAUMATIQUE INTRACRANIENNE, SANS PRECISION |
| S090 | LESION TRAUMATIQUE DES VAISSEAUX SANGUINS DE LA TETE, NON CLASSEE AILLEURS |
| S099 | LESION TRAUMATIQUE DE LA TETE, SANS PRECISION |
| S300 | CONTUSION DES LOMBES ET DU BASSIN |
| S360 | LESION TRAUMATIQUE DE LA RATE |
| S361 | LESION TRAUMATIQUE DU FOIE ET DE LA VESICULE BILIAIRE |
| S362 | LESION TRAUMATIQUE DU PANCREAS |
| S367 | LESION TRAUMATIQUE DE MULTIPLES ORGANES INTRA-ABDOMINAUX |
| S368 | LESION TRAUMATIQUE D'AUTRES ORGANES INTRA-ABDOMINAUX |
| S369 | LESION TRAUMATIQUE D'UN ORGANE INTRA-ABDOMINAL NON PRECISE |

SERMENT D'HIPPOCRATE (Conseil national de l'ordre des médecins)

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.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté et de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Comparaison de la sécurité et de l'efficacité des anticoagulants oraux durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement chez des patients atteints d'une fibrillation atriale.

Clermont-Ferrand, le 1^{er} Octobre 2018

Introduction : Les anticoagulants oraux directs sont désormais une alternative aux anti-vitamines K (AVK). Avec les AVK, il existe une majoration du risque hémorragique durant les mois suivants l'instauration du traitement. **Objectif** : Comparer la survenue d'événements hémorragiques majeurs ayant nécessité une hospitalisation chez des patients atteints d'une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV), traités en primo prescription par AVK ou AOD, durant les 6 premiers mois suivant l'instauration du traitement. **Méthode** : Etude de cohorte, rétrospective, comparative à partir des données médico-administratives de l'Assurance Maladie durant la période de Juin 2013 à Juin 2016 dans la région Auvergne. **Résultats** : Il y avait 2 fois plus d'hospitalisations pour hémorragie dans le groupe de patients traités par AVK (75/2511 versus 41/2514, $p > 0,001$). Les événements artériels thrombotiques étaient plus nombreux dans le groupe AVK (107 versus 62, $p < 0,001$). Les patients traités par anti-agrégants plaquettaires et les hommes étaient plus exposés aux accidents hémorragiques. Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant les décès de toutes causes confondues. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline apparaissaient être un sur-risque de mortalité. **Conclusion** : Les données sont en faveur d'une plus grande sécurité d'emploi des AOD chez les patients naïfs d'anticoagulants durant les 6 mois qui suivent l'instauration du traitement. Ces résultats sont cohérents avec les données des autres études dans la vraie vie, ceci dans le contexte français de l'utilisation préférentielle de la Fluindione, AVK très peu étudié dans la littérature. Il faut cependant tenir compte du fait que les patients du groupe AVK sont plus à risque hémorragique en raison d'un âge plus élevé.

Mots-clés : Anticoagulant oral, fibrillation auriculaire, hémorragie, décès, accident ischémique

Comparison of safety and effectiveness of oral anticoagulants during the first 6 months after initiation of treatment in patients with atrial fibrillation.

Introduction : Direct oral anticoagulants are now an alternative to anti-vitamin K (AVK). With VKA, there is an increased risk of haemorrhage during the months following the initiation of treatment. **Objective** : To compare the occurrence of major haemorrhagic events requiring hospitalization in patients with non-valvular atrial fibrillation (FANV), treated with primary AVK or OAD prescription, for the first 6 months following initiation of treatment. **Method** : Cohort study, retrospective, comparative from the medico-administrative data of the Health Insurance during the period from June 2013 to June 2016 in the Auvergne region. **Results** : There were 2 times more hospitalizations for hemorrhage in the group of patients treated with AVK (75/2511 versus 41/2514, $p > 0001$). Thrombotic arterial events were more numerous in the AVK group (107 versus 62, $p < 0.001$). Patients treated with anti-platelet aggregators and men were more prone to hemorrhagic events. There was no difference between the groups for deaths from all causes. Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors appeared to be an increased risk of mortality. **Conclusion** : The data supports increased safety of use of OADs in anticoagulant-naive patients during the months following initiation of treatment. These results are consistent with data from other studies in real life, this in the French context of the preferential use of Fluindione, AVK very little studied in the literature. However, it must be taken into account that patients in the AVK group are at higher risk of bleeding because of a higher age.

Keywords : Oral anticoagulant, atrial fibrillation, haemorrhage, death, ischemic stroke

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Directeur de thèse : Professeur Philippe VORILHON

Faculté de Médecine, 28 Place Henri Dunant, 63000 Clermont-Ferrand, FRANCE