

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2015

2015 TOU3 1110

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2015
Par Mademoiselle Pascaline DOURY

Étude de la conformité de la surveillance biologique chez les patients sous Anticoagulants Oraux Directs en Midi-Pyrénées entre 2012 et 2014

DIRECTEURS DE THÈSE

Docteurs Jordan BIREBENT et Haleh BAGHERI

JURY

Président

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Assesseurs

Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ

Madame le Docteur Haleh BAGHERI

Monsieur le Docteur Michel BISMUTH

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE D. F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET S.	Nutrition
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biochimie
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMALHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M.C.U.

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, vous avez accepté sans hésiter et êtes resté très disponible, pour tout cela veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Pierre MESTHE et Monsieur le Docteur Michel BISMUTH, membres du jury

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour l'attention que vous porterez à cette lecture. Vos observations et critiques concernant ce travail seront toutes les bienvenues, et d'avance, je vous en remercie.

À Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT, directeur de thèse

Merci de m'avoir suivie pendant tout mon internat en tant que tuteur, toujours disponible et de bons conseils. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir épaulée pendant toute son élaboration.

À Madame le Docteur Haleh BAGHERI, directrice de thèse

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, votre expérience et vos compétences en tant que pharmacologue ont été indispensables pour cette recherche.

À Madame le Docteur Vanessa ROUSSEAU

Ton aide a été précieuse. Tu m'as permis de mieux comprendre ces milliers de chiffres et de tableaux, et de m'éclairer un peu plus sur le monde obscur des statistiques ! Merci pour tout le temps que tu as consacré à ce travail.

À Monsieur le Docteur Robert BOURREL

Merci d'avoir participé à ce travail de thèse et de nous avoir permis d' accéder aux multiples données dont dispose l'assurance maladie.

Merci également **aux enseignants du DUMG** et à **mes maîtres de stage** durant mon internat. Je voudrais remercier en particulier **le Docteur Delon, le Docteur Veysièrre, le Docteur Priem-Noilhan, le Docteur Alibert-Melnik, le Docteur Melnik, le Docteur Pierre Cantaloup** chez qui j'ai effectué mes stages libéraux et qui m'ont offert, chacun à leur manière, une vision enrichissante et variée de la médecine générale.

À mes parents

À vous qui m'avez encouragée et motivée dans la voie de la médecine malgré les difficultés, les doutes et les épreuves rencontrées. Vous m'avez toujours poussée à donner le meilleur. Pour tout ça mais aussi, et surtout, pour tout le reste : infiniment merci. Papa, puisses-tu être là avec nous aujourd'hui.

À Clément

À toi pour ta patience, ta compréhension, ton humour, ton amour et bien plus encore. Merci de croire en moi dans tout ce que j'entreprends ou imagine, même quand il s'agit d'un cabinet médical rose à l'odeur de Haribo.

À Guillaume, Pauline, Antoine, Mathilde, Allyre, Isa, Eric, Baptiste et Anaïs

Merci d'être toujours présents malgré les distances qui nous séparent. J'espère que le bon air des Pyrénées va vous attirer près d'ici très bientôt, avec tous vos marmots.

À Emeline, Emilie, Caro, Etienne

Il n'est pas si lointain le temps du tutorat, des cours de physique interminables ou des soirées déguisées dans un appartement à la moquette blanche et au rideau en cuir. Nos retrouvailles me tardent, et je ne désespère pas de vous voir un jour tous déménager dans le sud-ouest.

À Laurie, la belle gosse

Tu m'as littéralement épatée et stupéfaite par ta pugnacité et ton courage cette année. Nous devrions tous en prendre de la graine : mille fois bravo.

À Juju

Tu m'as toi aussi étonnée par ta force de caractère, ta détermination et ton audace : les londonniens n'ont qu'à bien se tenir !

À Clo

Petit lutin toujours présent, toujours là, à me motiver efficacement et secrètement : tes efforts n'ont pas été vains, merci ma Cloclo.

À Diana, Julie, Marie, Marine et leurs moitiés

Vous rencontrer a été une bouffée d'air frais pendant ce stage (éprouvant) aux urgences. Promis, après la thèse on se fait une grosse raclette dans les Pyrénées !

À Emilie et Ahmed

Emilie, je suis heureuse de t'avoir rencontrée pendant ce dernier stage d'internat. Tes talents de psychiatre m'ont été d'une grande aide professionnelle, et tes talents de gourmande et de danseuse d'une grande aide personnelle. *Dame un taro !*

À Valérie et toute sa famille

Merci à toi de m'avoir accueillie dans ton « clan » de la manière la plus naturelle et généreuse possible. J'ai découvert à tes côtés, en plus d'une médecine rurale attachante et très enrichissante, un mode de vie simple mais plein de ressources, et une façon de voir la vie des plus optimistes.

À la Ramadou's family, à Florence, à Aline, à Elodie, à Zouzou et à tous ceux qui sont chers à mon cœur.

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION.....	2
II. MÉTHODE.....	10
1. Type de l'étude.....	10
2. Base de données	10
3. Critères d'inclusion.....	11
4. Critères d'exclusion.....	11
5. Profils des patients	12
6. Analyses statistiques.....	12
III. RÉSULTATS.....	14
1. Description de la population.....	14
2. Répartition de la délivrance des AOD.....	15
3. Prescription des actes biologiques.....	17
a. Créatininémie.....	17
b. Hémoglobininémie.....	18
c. Bilan hépatique.....	18
4. Objectif principal	19
5. Objectifs secondaires	20
a. Facteurs associés à la surveillance biologique	20
b. Surveillance de l'INR.....	20
IV. DISCUSSION	22
V. CONCLUSION.....	30
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	32
VII. ANNEXES.....	37

I. INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont en France la deuxième cause de mortalité après les pathologies néoplasiques. Ces maladies sont source d'une mortalité élevée et ont un retentissement important en matière de coût médical, social et économique.

Les anticoagulants oraux ont une efficacité démontrée dans plusieurs pathologies (1). Ils permettent de traiter et prévenir la survenue d'évènements thromboemboliques et ont une place majeure dans l'arsenal thérapeutique. En 2013, 13,7 % des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant.

Les anticoagulants les plus utilisés sont les antivitamines K (AVK). Leurs principales limites sont une entrée en action lente, une fenêtre thérapeutique étroite, des interactions médicamenteuses nombreuses et une action soumise à des fluctuations liées à des variations pharmacogénétiques (2). La réponse individuelle est imprévisible et requiert un monitoring initial et au long cours. Dans des conditions d'essais cliniques, les valeurs d'INR mesurées ne se situent dans la marge thérapeutique que dans 70 % des cas (3) (4).

Les AVK sont très pourvoyeurs d'accidents iatrogéniques (principalement des hémorragies) et représentent la première cause d'hospitalisation d'origine médicamenteuse en France (17 000 évènements/an dont 5000 sont des accidents hémorragiques fatals) (5).

L'arrivée très attendue sur le marché des Nouveaux Anti-Coagulants Oraux (NACO) ou Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ne nécessitant pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante, a suscité très rapidement un engouement pour leur prescription par les médecins.

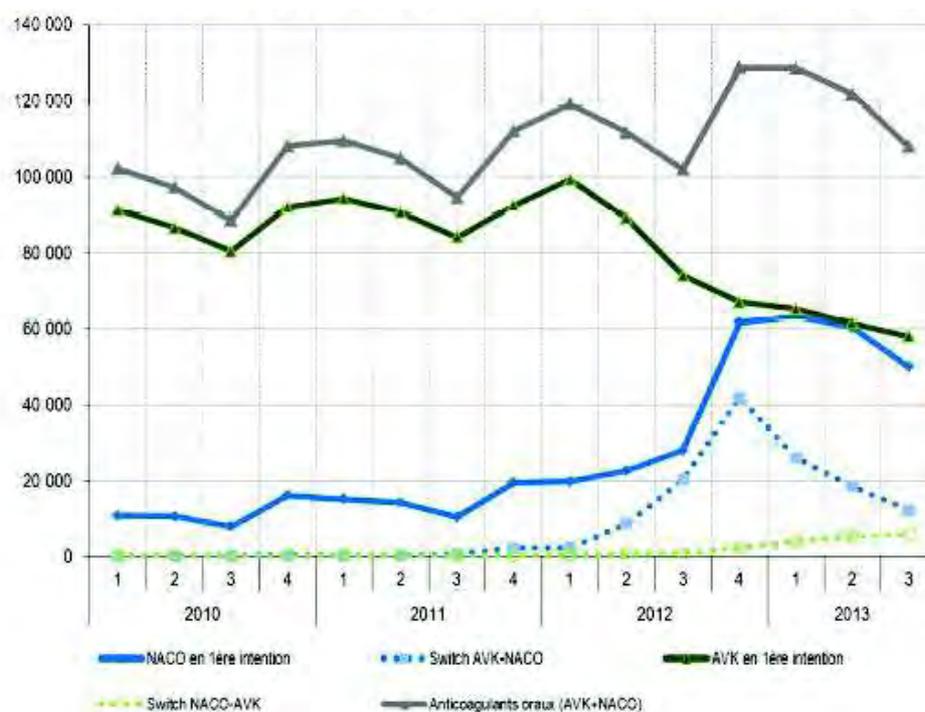
Leur prescription a régulièrement augmenté jusqu'au printemps 2013, puis s'est stabilisée, probablement suite aux mises en garde établies par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Actuellement, la prescription des anticoagulants oraux de type AVK est majoritaire, mais les AOD représentent environ un tiers des prescriptions (6).

Figure 1 : effectifs des patients sous anticoagulants oraux durant le troisième trimestre 2013

	NACO	AVK
Effectifs	265 400	1 013 900
< 65 ans	22,2%	19,6%
65-74 ans	26,4%	21,8%
75-79 ans	17,6%	16,7%
80 ans et plus	33,8%	41,9%
Femmes (%)	46,3%	45,4%

Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

Figure 2 : évolution des effectifs de patients débutant un traitement par AOD ou AVK



Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

Ces AOD, agissant de façon directe sur les facteurs de la coagulation activés, ont été commercialisés en France à partir de 2008. Ils inhibent soit la thrombine (facteur IIa) pour le dabigatran (Pradaxa®), soit le facteur Xa pour le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®).

À noter que le dabigatran etexilate est une prodrogue rapidement hydrolysée en dabigatran, tandis que le rivaroxaban et l'apixaban sont directement actifs.

Les indications, limitées en premier lieu à la prévention du risque de maladie thrombo-embolique veineuse dans les suites d'une chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou), ont été élargies en 2009 à la prévention d'accidents thrombo-emboliques, notamment aux accidents vasculaires cérébraux chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire (7) (8).

Une nouvelle indication dans le traitement curatif de la maladie thrombo-embolique a été ajoutée récemment (rivaroxaban puis dabigatran et apixaban depuis mai 2015). Le rivaroxaban est disponible également en prévention des complications ischémiques après un syndrome coronarien aigu (8) (9) (10).

La commission de transparence a réévalué le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du dabigatran le 17 décembre 2014 (cf. annexe 1). Dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche ou du genou, ainsi que dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, le SMR a été réévalué comme modéré (11) (12). L'ASMR des AOD varie entre IV et V selon le médicament et l'indication (tableau 1).

Tableau 1 : SMR et ASMR des AOD en fonction de leurs indications

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Prévention des TVP suite à la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou			
SMR	Important (16/07/2008) puis Modéré (17/12/2014)	Important (21/01/2009, 03/12/2014)	Important (18/01/2012)
ASMR	V (16/07/2008, 17/12/2014) par rapport a l' enoxaparine	IV (21/01/2009, 3/12/2014)) par rapport a l' enoxaparine	IV (18/01/2012) par rapport a l' enoxaparine
Prévention des accidents thrombo-emboliques dans la FA non valvulaire			
SMR	Important (29/02/2012) Modéré (17/12/2014)	Important (14/03/2012, 03/12/2014)	Important (12/06/2013, 03/12/2014)
ASMR	V (29/02/2012, 17/12/2014) par rapport aux AVK	V (29/02/2012, 03/12/2014) par rapport au AVK	V (12/06/2013) par rapport au AVK IV (03/12/2014)
Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaire, et prévention de leur récidence			
SMR	-	Important (mars 2012)	-
ASMR	-	V (mars 2012)	-

Il est actuellement recommandé de prescrire les AOD dans trois situations :

- lorsque le maintien de l'INR dans la zone cible (2-3) n'est pas assuré de façon stable et ce malgré une observance correcte chez les patients sous AVK,
- lorsque les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés,
- ou lorsque les patients ne peuvent pas bénéficier d'une surveillance régulière de l'INR (12).

Les AOD nécessitent une adaptation de dose en fonction de l'indication, mais également de l'âge et de la clairance de la créatinine initiale du patient.

Il y a eu peu d'études sur la population des plus de 80 ans, la posologie recommandée dans cette population est indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), elle correspond généralement à la moitié de la

dose standard (figure 2).

Figure 2 : Indications et posologies des AOD (13)

Indications	Dabigatran			Rivaroxaban				Apixaban		
	Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	<i>2 gélules En 1 prise / j</i>	2 gélules En 1 prise / j	-	-	1 cp / j	-	-	-	1 cp X 2 / j	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associées à un ou plusieurs facteurs de risque	-	<i>1 gél X 2 / j</i>	1 gélule X 2 / j	-	-	<i>1 cp En 1 prise/jour</i>	1 comprimé en 1 prise/jour	<i>1 cp X 2 / j</i>	1 cp X 2 / j	
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë	-	-	-	-	-	1 cp 2 fois / j pendant 21 j puis 20 mg/j	1 cp / j à partir de J22	-	-	
Prévention des événements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	2 prises Par Jour	-	-	-	-	-	

en italique : situations à risque hémorragique

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée			
Prévention TEV post-chirurgie	Prévention de l'AVC et de l'embolie pulmonaire en cas de fibrillation auriculaire		
Dabigatran 75 mg 2 gélules en 1 prise / jour	Dabigatran 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	Rivaroxaban 15 mg 1 comprimé en 1 prise par jour	Apixaban 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour
<ul style="list-style-type: none"> > Insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/mn) > Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine > Age 75-79 ans > Gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien > Autre patient présentant un risque augmenté de saignement 	<ul style="list-style-type: none"> > Age ≥ 80 ans > Administration concomitante de vérapamil 	<ul style="list-style-type: none"> > Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/mn) 	<ul style="list-style-type: none"> > Créatinine sérique ≥ 133 micromol/L en association à au moins une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 80 ans - Poids corporel ≤ 60 Kg > Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/mn)

L'élimination principalement rénale du dabigatran etexilate (80%), plus modeste pour le rivaroxaban (32%) et l'apixaban (25%), explique les adaptations posologiques nécessaires et les contre-indications en cas d'insuffisance rénale.

Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (ClCr) inférieure à 30 ml/mn selon la formule de Gault Cockcroft), et une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée

(ClCr 30-50 ml/mn). Le rivaroxaban et l'apixaban sont eux contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/mn) et une adaptation des doses ou une prudence est recommandée pour les insuffisances rénales modérées ou sévères (cf. figure 2) (14).

Les AOD sont donc tous, à divers degrés, éliminés par le rein. Une altération de la fonction rénale augmente leur taux plasmatique et le risque hémorragique. Les données disponibles sur ces médicaments sont extrêmement limitées chez les patients en insuffisance rénale sévère, il est prudent de ne pas les utiliser dans cette population (15).

Les trois AOD ont un métabolisme hépatique avec un risque d'accumulation du produit en cas d'insuffisance hépatique. Selon les cas (cytolyse, coagulopathie, stade de l'insuffisance hépatique) et le produit, les AOD sont à utiliser avec prudence, déconseillés voire contre-indiqués (cf. figure 2) (16).

Actuellement la HAS recommande une surveillance biologique à effectuer dès qu'un patient est sous AOD selon le schéma suivant :

- Avant la mise en route du traitement puis chaque année, et si besoin en cas d'évènement intercurrent, il faut évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Réévaluer la fonction rénale tous les 6 mois chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine initiale était entre 30 et 60 ml/mn, tous les 3 mois si la clairance de la créatinine était au départ inférieure à 30 ml/mn. Il est nécessaire de la réévaluer en cas de détérioration avérée ou suspectée (hypovolémie, déshydratation, association avec d'autres médicaments) pouvant altérer la fonction rénale et/ou hépatique.

L'ANSM recommande de son côté une surveillance rapprochée de la fonction rénale tous les 3 à 4 mois pour tous les patients de plus de 75 ans (17).

Selon les données de l'Assurance maladie, la prescription des AOD dans des indications non validées est estimée entre 5 et 10 % (patients avec une insuffisance rénale ou hépatique, patients avec FA et atteints de valvulopathies). Cela est cohérent avec une étude réalisée à partir des bases de données du

Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), qui met en évidence une utilisation inadaptée des AOD concernant une partie des patients. Selon cette étude, au cours du dernier trimestre 2012, près de 10 % des patients débutant un traitement par AOD étaient des patients de 80 ans et plus, sans surveillance de leur fonction rénale.

Face à ce constat, l'ANSM a rappelé aux médecins l'importance d'une surveillance étroite de la fonction rénale chez les personnes âgées, en raison du risque d'accumulation du produit dans l'organisme (18) (19).

Il n'existe pas à ce jour de recommandations précises validées concernant la surveillance biologique des AOD, la prise en charge des saignements graves, et les interventions urgentes ou programmées chez les patients recevant un AOD. Ces médicaments ne nécessitent pas de contrôle biologique de leur activité anticoagulante, la dose à administrer est fixe. Il n'existe actuellement aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation. Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise. Il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage.

Les AOD ont fait une entrée rapide et massive sur le marché du médicament, avec un fort succès, notamment grâce à cette facilité d'utilisation qui ne nécessite pas de surveillance de l'hémostase, et permet de réduire les prises de sang à répétition, souvent nécessaire chez les patients sous AVK pour surveiller leur INR. Les autorités de santé recommandent la vigilance et notamment une surveillance biologique, dont le dosage de la créatinine, de façon très régulière, particulièrement chez les patients fragiles (patients âgés, de petits poids (< 60Kg) ou déjà en insuffisance rénale).

L'objectif principal de notre étude était de vérifier la conformité de la surveillance biologique, par rapport aux recommandations françaises de la HAS, des patients exposés aux AOD pour une durée supérieure ou égale à 3 mois, en Midi-Pyrénées en se focalisant sur la surveillance de la fonction rénale, de l'hémoglobine et du bilan hépatique.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs associés à la surveillance biologique et le nombre de patients inclus ayant eu au moins un dosage inapproprié de l'INR entre le début du traitement par AOD et les 12 mois suivants.

II. MÉTHODE

1. Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective transversale observationnelle à l'échelon régional à partir de la base de données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) de Midi-Pyrénées. Nous avons extrait les données de remboursement d'examens biologiques chez les patients exposés aux AOD entre janvier 2012 et décembre 2014.

2. Base de données

L'extraction des données nous a fourni trois bases :

- des données sur les patients : numéro d'anonymisation, rang (> 1 en cas de jumeaux), sexe, année de naissance, régime d'affiliation de sécurité sociale, mois et année de décès si concerné.
- des données sur les AOD prescrits : pour chaque patient et chaque délivrance, le code CIP (Code Identifiant de Présentation) et ATC (code du système de classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique) de l'AOD prescrit, date de délivrance, code du médecin prescripteur et nombre de boîtes délivrées (cf. annexes 2 et 3).
- des données sur les examens biologiques : code de chaque biologie effectuée, date de l'examen et code du médecin prescripteur.

Chaque ligne correspondait à une délivrance d'AOD ou à un acte biologique.

Une ligne de délivrance (LDD) correspondait à la délivrance d'un AOD à une date donnée pour un patient. Pendant la période étudiée, un patient pouvait donc recevoir plusieurs lignes de délivrance, ainsi que plusieurs AOD. Il pouvait également avoir plusieurs lignes d'actes biologiques.

À partir de ces informations, nous avons pu calculer d'autres données telles que la durée du traitement par AOD par exemple.

3. Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients :

- de plus de 18 ans à la date de la première délivrance d'AOD,
- ayant reçu un AOD pendant au moins 3 mois entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2014,
- résidant en Midi-Pyrénées.

4. Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients :

- ayant débuté leur traitement avant le 1^{er} avril 2012 ou après le 1^{er} janvier 2014. Ceci afin d'analyser la surveillance biologique de chaque patient dans les 3 mois avant et 12 mois après la première délivrance d'AOD,
- ayant reçu un AOD à délivrance hospitalière (conditionnements hospitaliers par boîte de 100 ou boîtes de 60 sous blister de 1 comprimé),
- ayant reçu moins de 3 mois d'AOD,
- ayant eu une rupture de plus de 3 mois entre 2 délivrances d'AOD,
- âgés de moins de 18 ans,
- ayant des données manquantes ou aberrantes : rang différent de 0 ou 1, doublons dans les lignes de délivrance, année de naissance nulle, nombre de boîtes délivrées nul, nombre de biologie nul.

5. Profils des patients

Nous avons défini des profils de patients conformes en fonction des données de la HAS et des caractéristiques produits selon le schéma suivant :

- pour les moins de 75 ans : patients ayant eu au moins un dosage de créatinine, au moins un dosage d'hémoglobine et au moins un bilan hépatique dans les 3 mois précédant et les 12 mois suivant l'introduction d'un AOD.

- pour les patients de 75 ans et plus : patients ayant eu au moins 2 dosages de créatinine espacés d'au moins 5 mois, au moins un dosage d'hémoglobine et au moins un bilan hépatique entre les 3 mois précédant et les 12 mois suivant l'introduction d'un AOD.

Concernant le bilan hépatique, la surveillance était considérée comme effectuée si les ASAT et/ou les ALAT étaient dosées (cf. annexe 2).

6. Analyses statistiques

Concernant les données descriptives, nous avons exprimé les données :

- en moyennes \pm écart type [min - max] pour les variables quantitatives
- en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Le test de Chi-2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives.

Afin de déterminer les facteurs associés à la surveillance biologique, nous avons effectué une analyse de régression logistique chez les patients n'ayant reçu qu'un seul type d'AOD (rivaroxaban ou dabigatran).

Les facteurs potentiellement associés à la surveillance étaient le sexe, l'âge à la première délivrance (< 75 ans ou ≥ 75 ans), la durée du traitement (≤ 6 mois ou > 6 mois) et le type d'AOD (rivaroxaban ou dabigatran).

Nous avons déterminé pour chaque type de biologie 2 groupes :

- patients non surveillés : pas de surveillance du critère étudié
- patients surveillés : au moins une surveillance.

Les résultats sont exprimés en odds ratio (intervalle de confiance à 95 %). L'odds ratio représente ici le risque d'être dans le groupe « pas d'examen biologique » c'est-à-dire dans le groupe non surveillé.

Par ailleurs, nous n'avons présenté que les modèles finaux (un pour chaque type de biologie) c'est-à-dire ne contenant que les facteurs significatifs. En effet, pour parvenir à un modèle final, nous avons procédé en plusieurs étapes. Dans un premier temps, nous avons testé chaque facteur potentiellement associé dans un modèle univarié (donc nous avons fait 4 modèles univariés). Nous avons ensuite introduit dans un modèle multivarié les facteurs dont la p-value était inférieure à 25 % en univarié. Puis, nous avons éliminé pas à pas les facteurs dont la p-value était la plus grande pour nous retrouver avec un modèle final ne contenant que des facteurs avec une significativité à 5 %.

Pour tous les tests utilisés, le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SAS® version 9.4.

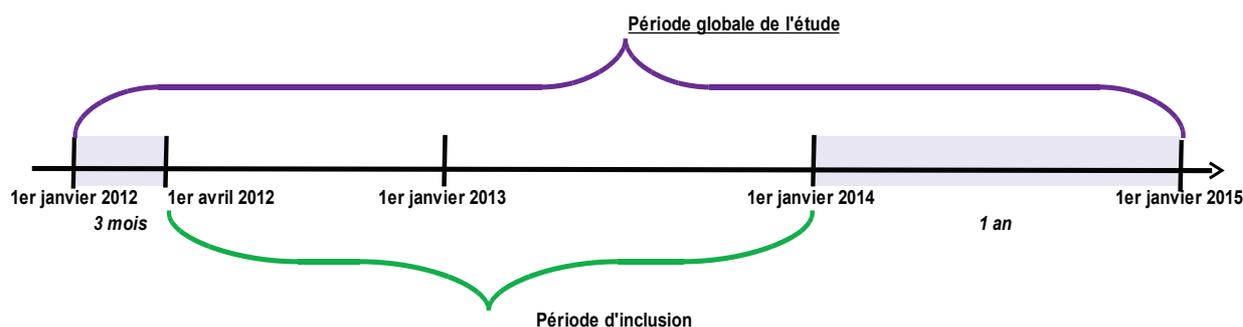
III. RÉSULTATS

1. Description de la population

Au total, 30 569 patients ont été identifiés selon nos critères d'extraction dans la base de données du SNIIRAM. Nous avons exclu 19 944 patients de notre base initiale après application des critères prédéfinis (un patient pouvait avoir plusieurs critères d'exclusion) :

- 1171 patients avaient une ou plusieurs aberrations de la base dans leur ligne de délivrance d'AOD ou d'acte biologique,
- 2077 patients avaient une coupure de plus de 3 mois entre 2 délivrances d'AOD,
- 24 patients avaient moins de 18 ans à la date de la première délivrance,
- 12 840 patients avaient une durée de traitement inférieure à 3 mois,
- 10 822 patients avaient leur première délivrance avant le 1^{er} avril 2012, ou après le 1^{er} janvier 2014 (inclus).

Figure 3 : période d'inclusion des patients



Au final, la population totale de notre étude était composée de 10 625 patients incluant 5757 (54,2 %) hommes.

La moyenne d'âge était de 73,7 ans \pm 11,9 [18-102], 5770 patients (54,3 %) avaient 75 ans ou plus. Par ailleurs, nous avons réparti la population en

3 groupes : 18-74 ans, 75-80 et plus de 80 ans car les recommandations diffèrent selon ces classes d'âges (tableau 2).

Tableau 2 : répartition de la population selon l'âge

Age (années)	n	%
[18-74]	4855	45,7
[75-80]	2321	21,8
> 80	3449	32,5
Total	10625	100,0

La répartition par régime était la suivante : 8112 patients (76,4 %) étaient affiliés au régime général, 1743 (16,4 %) étaient affiliés au régime agricole, 768 (7,2 %) étaient affiliés au régime social des indépendants.

Durant la période étudiée : 711 patients (6,7 %) sont décédés dont 363 (51,1 %) la première année. Leur moyenne d'âge au moment du décès était de 82,6 ans \pm 8,4 [41 -101] et 483 (67,9 %) avaient plus de 80 ans.

2. Répartition de la délivrance des AOD

Les 10 625 patients étudiés ont généré 189 650 LDD d'AOD dont 896 (0,5 %) d'apixaban, 91 402 (48,2 %) de dabigatran et 97 352 (51,3 %) de rivaroxaban. Ainsi, en moyenne un patient avait 17,8 \pm 8,2 [1-39] lignes de délivrance.

La majorité des patients ont reçu un (ou plusieurs) AOD sur une longue période : 9177 (86,4 %) durant plus de 6 mois.

La majorité des patients n'ont reçu qu'un seul type d'AOD (n= 9707 ; 91,4 %). La répartition des patients selon le nombre de spécialités d' AOD délivrées est détaillée dans le tableau 3.

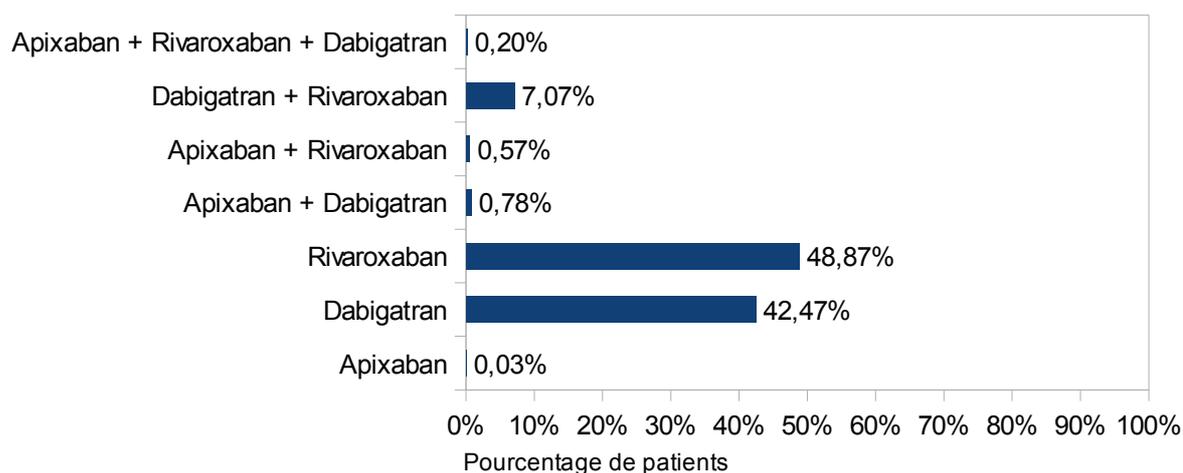
Tableau 3 : répartition de la population en fonction du nombre de spécialités d'AOD délivrées sur la durée de l'étude

Nombre d'AOD	n	%
1	9707	91,4
2	895	8,4
3	23	0,2
Total	10625	100,0

Le rivaroxaban était l'AOD le plus délivré (n= 6027 soit 56,7 % des patients en ont reçu au moins une fois), suivi par le dabigatran (n= 5369 ; 50,5 %) et l'apixaban (n= 170 ; 1,6 %).

Parmi les 9707 patients ayant reçu un seul AOD sur la période de l'étude : 5192 (53,5 %) ont reçu le rivaroxaban, 4512 (46,5 %) le dabigatran et 3 (0,03 %) l'apixaban. Les autres cas de figure sont détaillés dans la figure 4. Seuls 918 patients (8,6 %) ont reçu au moins 2 AOD durant l'étude.

Figure 4 : Pourcentage des patients en fonction des AOD reçus



Sur la période de notre étude, la durée moyenne de traitement était de $520,5 \pm 240,6$ jours. Elle varie de 92 jours (3 mois) à 1025 jours (2 ans et 10 mois).

3. Prescription des actes biologiques

Les 10 625 patients de notre étude ont bénéficié de 1 656 115 actes biologiques parmi lesquels 367 739 étaient extraits pour notre étude (créatinine, hémoglobine, bilan hépatique, INR) et concernaient 10 537 (99,2 %) patients.

Toutes les données suivantes ont été calculées sur la période des 3 mois avant et 12 mois après la première délivrance d'AOD.

a. Créatininémie

Les patients ayant reçu au moins une surveillance de leur créatinine représentaient 95,2 % (n= 10118 patients) de l'effectif total répartis comme suit : 94,1% (n= 4567) des 18-74 ans et 96,2% (n= 5551) des 75 ans et plus. Concernant les plus de 80 ans, 95,8% (n= 3303) avaient bénéficié de cette surveillance.

En moyenne, les patients de moins de 75 ans ont eu $4,1 \pm 4,8$ [0-76] créatininémies, et ceux de 75 ans et plus $5,3 \pm 5,6$ [0-115] créatininémies pendant la période étudiée.

Un total de 9909 (93,3 %) patients a eu au moins 2 contrôles de la créatinine et chez 4042 (38,0 %) d'entre eux un délai supérieur ou égal à 5 mois espaçait 2 surveillances biologiques. Concernant les sujets de 75 ans et plus, 2194 patients (38,0 %) avaient eu au moins 2 contrôles de créatinine espacés d'au moins 5 mois.

Les patients ayant eu au moins 3 contrôles de la créatinine représentaient 81,1 % des 18-74 ans (n= 5626), et 91,8 % des 75 ans et plus (n= 5296).

La répartition en fonction des classes d'âges est détaillée en annexe 4.

b. Hémoglobinémie

Concernant la surveillance de l'hémoglobine, 9820 patients (92,4 %) ont eu au moins un contrôle pendant la durée de l'étude dont 91,1 % (n= 4421) des 18-74 ans et 93,6 % (n= 5399) des 75 ans et plus.

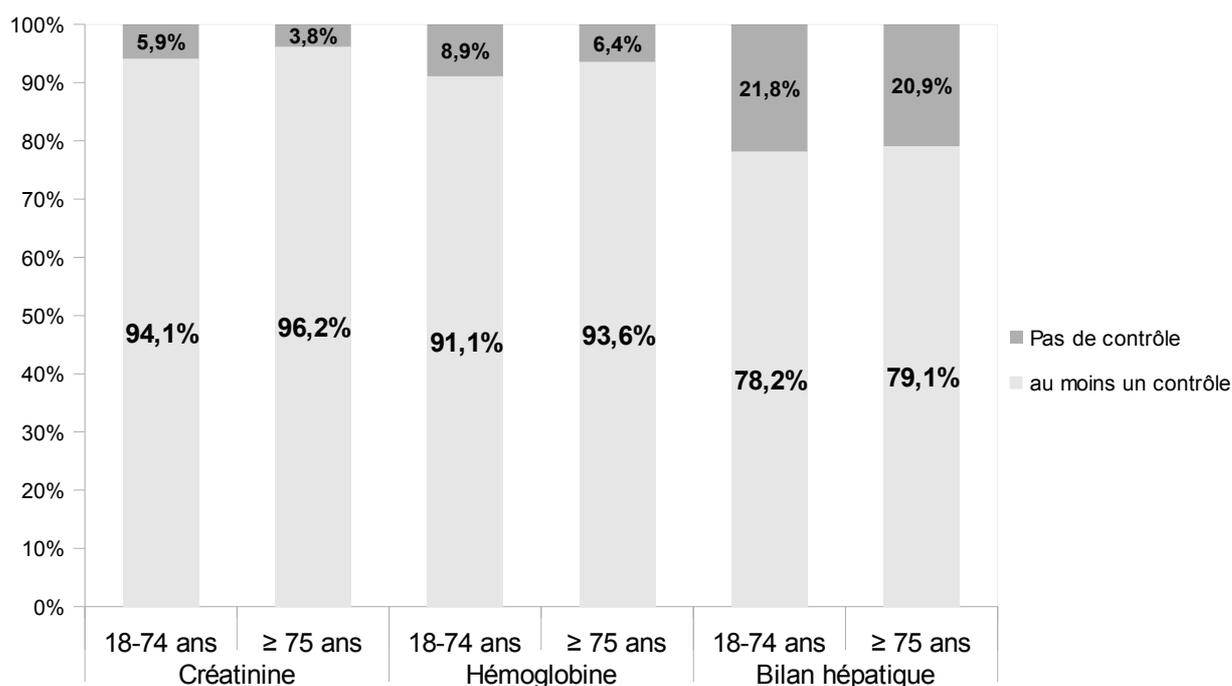
En moyenne, les patients de moins de 75 ans en ont eu $3,6 \pm 4,5$ [0 - 68], et ceux de 75 ans et plus $4,6 \pm 5,2$ [0-83].

c. Bilan hépatique

Concernant la surveillance du bilan hépatique, 8359 patients (78,7 %) ont eu au moins un contrôle pendant la durée de l'étude dont 78,2 % des 18-74 ans (n= 3797) et 79,1 % des 75 ans et plus (n= 4562).

En moyenne, les patients de moins de 75 ans en ont eu $2,0 \pm 2,4$ [0- 40], et ceux de 75 ans et plus $2,1 \pm 2,3$ [0-26].

Figure 5 : Pourcentage des patients ayant eu la surveillance biologique en fonction de leur classe d'âge



4. Objectif principal

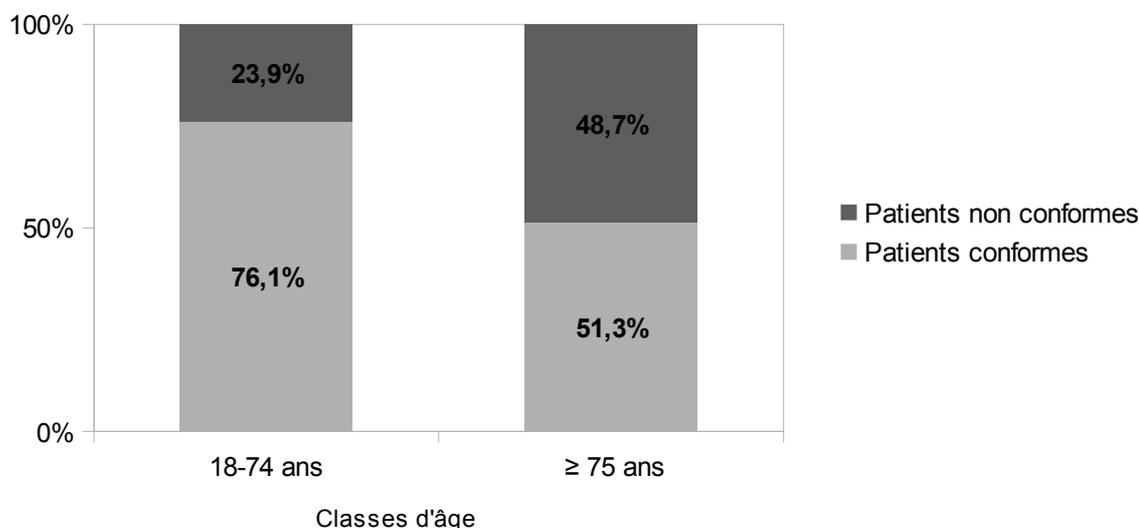
Concernant la population totale de l'étude (n= 10 625), 8200 patients (77,2 %) ont eu au moins un dosage de la créatinine, un dosage de l'hémoglobine et un bilan hépatique sur la durée étudiée. Par ailleurs, 108 patients (1,0 %) n'ont eu aucun de ces dosages dans les 3 mois précédant et les 12 mois suivant la première délivrance d'AOD.

Les patients entre 18 et 74 ans étaient considérés comme conformes quand ils avaient eu au moins un dosage de la créatinine, au moins un dosage de l'hémoglobinémie, et au moins un bilan hépatique dans les 3 mois précédant et les 12 mois suivant l'introduction d'un AOD.

Les patients de 75 ans ou plus étaient quant à eux considérés comme conformes quand ils avaient eu au moins 2 dosages de la créatinine espacés d'au moins 5 mois, au moins un dosage de l'hémoglobinémie, et au moins un bilan hépatique dans les 3 mois précédant et les 12 mois suivant l'introduction d'un AOD.

Ainsi, la surveillance biologique était conforme chez 3696 patients (76,1 %) parmi les 18-74 ans, et 2960 (51,3%) des 75 ans et plus : la surveillance des patients de moins de 75 ans étaient significativement plus conforme que celle des 75 ans et plus (test du Chi², p<0,0001).

Figure 6 : Pourcentage des patients conformes en fonction de leur classe d'âge



5. Objectifs secondaires

L'analyse de régression logistique a été effectuée chez les 9704 patients ayant reçu un seul type d'AOD (rivaroxaban ou dabigatran), les 3 patients ayant reçu de l'apixaban seul n'ont pas été pris en compte.

a. Facteurs associés à la surveillance biologique

Concernant la surveillance de la créatininémie sur la période étudiée : les patients âgés de moins de 75 ans (OR 1,55 [1,29-1,86], $p < 0,0001$) et ceux dont la durée du traitement était inférieure à 6 mois (OR 1,75 [1,40-2,18], $p < 0,0001$) avaient plus de risque de ne pas être surveillés.

Concernant la surveillance de l'hémoglobinémie, les patient âgés de moins de 75 ans (OR 1,41 [1,21-1,63], $p < 0,0001$) et ceux dont la durée du traitement était inférieure à 6 mois (OR 1,25 [1,03-1,53], $p = 0,03$) avaient également plus de risque de ne pas avoir de surveillance.

Quant au bilan hépatique, seule la durée du traitement influençait la surveillance : les patients ayant reçu moins de 6 mois de traitement par AOD avaient 1,28 plus de risque de ne pas être surveillés ([1,12-1,46], $p = 0,0003$).

Le type d'AOD (rivaroxaban versus dabigatran) et le sexe des patients n'étaient pas des facteurs influençant la surveillance biologique, quel que soit l'acte.

b. Surveillance de l'INR

Les patients sous AOD, ayant eu au moins une surveillance de leur INR entre la première délivrance d'AOD et les 12 mois suivants étaient 3502 (33,0 %). La répartition en fonction de leur classe d'âge est détaillée dans le tableau 4 .

Parmi les 8326 patients ayant une durée de traitement > à 6 mois et ayant reçu le dabigatran ou le rivaroxaban, 2549 (30,6%) ont eu au moins une surveillance de l'INR entre l'introduction de l'AOD et les 12 mois suivants.

Tableau 4 : nombre de patients avec une surveillance de l'INR dans l'année suivant la mise sous AOD

	[18-74] ans		≥ 75 ans	
	n	%	n	%
INR	1479	30,5	2023	35,1
Total	4855	-	5770	-

Les facteurs associés à la surveillance de l'INR sont l'âge avancé (≥ 75 ans) (OR 1,26 [1,16-1,38], $p < 0,0001$) et la durée de traitement inférieure à 6 mois (OR 1,79 [1,59-2,01], $p < 0,0001$).

IV. DISCUSSION

Selon les résultats de notre étude, la majorité des patients ont bénéficié d'au moins un contrôle de leur fonction rénale (95,2 %), hépatique (78,7 %), ou globulaire (92,4 %) sur la période étudiée. Les recommandations en terme de suivi biologique des patients exposés aux AOD ne sont pas respectées puisque la surveillance n'est pas conforme chez près d'un quart des 18-74 ans (23,9 %) et près de la moitié des 75 ans et plus (48,7 %). La non-conformité s'avère significativement moins importante chez les patients âgés (75 ans et plus).

Les patients âgés (≥ 75 ans) et ceux ayant une durée de traitement longue ($>$ à 6 mois) sont plus surveillés (respectivement OR 1,55 [1,29-1,86], $p < 0,0001$, OR 1,75 [1,40-2,18], $p < 0,0001$ pour la créatinine). Le sexe du patient et le type d'AOD n'influent pas sur les prescriptions de biologie.

Compte tenu des différences des paramètres pharmacocinétiques du dabigatran et du rivaroxaban (avec une élimination principalement rénale pour le dabigatran le contre-indiquant en cas d'insuffisance rénale sévère alors que le rivaroxaban est contre-indiqué si insuffisance rénale terminale) (14), nous aurions dû observer une différence de surveillance rénale entre ces 2 AOD. Ce critère ne modifie pas la surveillance biologique de ces 2 AOD.

Nous avons également mis en évidence une poursuite inappropriée de la surveillance de l'INR dans l'année suivant la mise en place d'un AOD chez 33,0 % des patients avec plus de mesures d'INR chez les sujets exposés moins de 6 mois (OR 1,79 [1,59-2,01] $p < 0,0001$). Ceci pourrait s'expliquer par le profil des patients : ceux suivant un switch AVK vers AOD ou l'inverse ont bénéficié davantage de cette surveillance.

Il y a tout de même 30,6 % des patients traités plus de 6 mois aux AOD qui ont eu au moins une surveillance de leur INR. Après 6 mois de traitement, on peut affirmer qu'ils ne sont plus dans un contexte de switch et que ces dosages sont inappropriés. Notre hypothèse est que la surveillance de l'INR a été poursuivie à des fins de surveillance de l'hémostase. L'INR n'est pas un marqueur de l'hémostase chez les patients sous AOD. Il est probable alors que cette erreur

provienne d'un manque d'information concernant la surveillance des AOD.

Un autre facteur associé à la surveillance de l'INR est l'âge avancé (≥ 75 ans) (OR 1,26 [1,16-1,38], $p < 0,0001$) : il est possible que les patients de cette classe d'âge soient plus fréquemment exposés aux AVK et au switch AOD/AVK. Une autre hypothèse envisagée est un désir de mieux surveiller les plus âgés, même si cette surveillance est inadaptée.

Les faiblesses de notre étude

Nous n'avons pas pu avoir toutes les données médicales concernant les patients du fait de la limite de notre base de données. L'absence d'information médicale (antécédents, fonction rénale initiale, poids, évènements intercurrents, etc.) n'a pas permis d'apprécier au mieux la conformité de la surveillance biologique selon ces critères. Cette source de données ne permet pas non plus de préciser l'indication des AOD. Ayant exclu les patients recevant moins de 3 mois d'AOD, nous savions que les patients sous AOD dans le cadre de la prévention du risque de maladie thrombo-embolique veineuse dans les suites d'une chirurgie orthopédique programmée n'étaient pas inclus. Nous n'avions toutefois pas les informations nécessaires pour différencier les patients souffrant de FA dont l'indication du traitement était la prévention d'accidents thrombo-emboliques, de ceux bénéficiant d'un traitement curatif de maladie thrombo-embolique.

Il s'agit d'une base de données de délivrance de médicaments reflétant les prescriptions médicales des médicaments remboursés, pouvant différer de la prise réelle du médicament. Notre étude reflète les délivrances en pharmacie de ville sans accès aux délivrances hospitalières.

Compte tenu d'un délai de remboursement des officines et des laboratoires de biologie par l'assurance maladie, il se peut que la totalité des remboursements des actes de biologie ne soit pas incluse dans nos données générant donc une surestimation des patients non conformes.

Nous n'avons pas pu analyser la répartition des spécialités de médecins

prescrivant les AOD et les surveillances biologiques. L'identification des prescriptions hospitalières n'étant pas possible car inscrites sous le même codage que les médecins généralistes, nous n'avons pas étudié ce critère.

Certaines données de la SNIIRAM étaient aberrantes ou manquantes et nous avons décidé d'exclure les patients concernés afin de ne pas fausser les résultats.

Quelques patients avaient une surveillance très étroite comprenant jusqu'à 115 biologiques sur la période étudiée, faisant évoluer artificiellement à la hausse les valeurs des moyennes. Nous avons supposé que cette surveillance accrue était en lien avec une ou plusieurs pathologies associées (insuffisance rénale, pathologie chronique..) mais n'avions pas de moyen de les connaître.

Les forces de notre étude

Notre étude présente un intérêt car nous n'avons pas retrouvé d'autres études similaires sur un échantillon aussi important dans la littérature. Le nombre élevé de patients inclus (10 625) nous a permis d'avoir une forte puissance statistique.

La durée de l'étude sur une période longue de 3 ans nous a permis d'avoir du recul sur la surveillance biologique des patients, et de regrouper les différentes indications des traitements par AOD. Les données obtenues, sans recours à un questionnaire nécessitant un travail de mémoire des patients ou des professionnels de santé, sont objectives et ont permis d'éviter les biais de déclaration ou de mémorisation.

Une étude de la caisse nationale de l'assurance maladie du 27 novembre 2013 réalisée à partir de données du SNIIRAM et du PMSI entre le 1^{er} octobre 2012 et le 30 octobre 2013, avait comme objectif de mesurer les conditions de prescription et d'utilisation des AOD. Elle a montré que, sur le dernier trimestre 2012, près de 10 % des patients débutant un traitement par AOD étaient des patients de 80 ans et plus sans surveillance de leur fonction rénale (6). Nos résultats diffèrent puisque seul 1,4 % des patients de plus de 80 ans n'avaient pas de surveillance de la fonction rénale. Cette différence de résultats pourrait s'expliquer par une

meilleure information des médecins par des alertes successives des agences de régulation (autorités de santé). Une étude récente de l'assurance maladie suggère qu'il y a environ 23 % d'arrêt durant les 2 premiers mois de traitement par dabigatran et rivaroxaban (20). De nombreux signalements de pharmacovigilance ont été diffusés suite à la mise sur le marché des AOD. Ainsi, depuis 2012, l'ANSM a réitéré ses points d'information et ses lettres adressées aux professionnels de santé (21). À l'image de sa lettre de septembre 2013 (22), elle rappelle régulièrement d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), en respectant les indications thérapeutiques, les posologies, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses.

Dans notre étude, les sujets de plus de 80 ans représentent 32,5 % de la population totale (et 33,8 % dans l'étude de la CNAM). Or, il n'existe pas de consensus établi chez cette population et la prudence est conseillée (23) : la posologie recommandée est en général la moitié de la dose standard (cf. RCP de chaque AOD). Quelques recherches dans ce domaine commencent à être publiées : une étude québécoise publiée en septembre 2015 (24) a cherché à évaluer l'efficacité et la sécurité du dabigatran chez les patients âgés de plus de 75 ans traités pour FA, en se basant sur des données administratives du Québec entre 1999 et 2013. Aucune différence significative n'a été retrouvée en terme d'AVC entre le groupe dabigatran (n=15 918) et le groupe warfarine (n=47 192). Le dabigatran a toutefois été associé à des taux inférieurs d'hémorragie intracrânienne mais également à des taux plus élevés de saignements gastro-intestinaux. La seconde partie de l'étude ROCKET-AF publiée en juin 2014 (25) et réalisée en double aveugle, comparait les patients âgés de plus de 75 ans traités par warfarine ou rivaroxaban. Les patients âgés avaient des taux plus élevés d'AVC, d'embolie systémique et d'hémorragies majeures que les patients jeunes. L'étude montre que ces taux étaient comparables qu'ils soient traités par warfarine ou par rivaroxaban. Le taux d'AVC hémorragique était similaire entre les patients âgés et les patients jeunes.

Selon la HAS, il n'est actuellement recommandé de prescrire les AOD qu'en seconde intention après les AVK (maintien INR difficile, contre-indications des AVK

ou surveillance régulière de l'INR non possible) (12). L'analyse des données de notre étude ne permet pas de savoir si nous sommes dans le cadre d'une première ou d'une seconde indication.

Nous supposons, à la lumière de nos résultats, que les patients les plus âgés sont surexposés aux AOD par rapport aux données actuelles de la science, et la poursuite de la politique de sensibilisation auprès des médecins semble nécessaire. Les études s'orientent de plus en plus vers les patients les plus âgés et nous devrions obtenir des données plus précises sur cette classe d'âge dans les mois qui viennent.

L'étude de la CNAM avait aussi mis en évidence des prescriptions d'AOD pour des patients en insuffisance hépatique ou rénale chronique. Dans notre étude, nous n'avons pas les éléments pour connaître la fonction rénale et hépatique des patients. Nous avons pu montrer qu'une surveillance avait été effectuée dans la première année pour 78,7 % des patients concernant le bilan hépatique, et 95,2 % pour la créatinine. Les patients de 75 ans et plus n'étaient cependant que 38,0 % à bénéficier d'au moins 2 surveillances de la créatinine espacées de 5 mois ou plus, comme cela est recommandé par la HAS.

Une autre étude descriptive appelée « CACAO » (Comparaison des Accidents et de leurs Circonstances sous Anticoagulants Oraux) (26) est en cours, organisée par le CNGE (Collège National des Généralistes Enseignants) et l'IRMG (Institut de Recherche en Médecine Générale). Il s'agit d'une cohorte nationale ayant comme objectifs :

- de décrire le profil des patients sous anticoagulants oraux et le comparer aux populations des études / recommandations / AMM,
- de comparer l'incidence annuelle des événements hémorragiques et thrombotiques entre AOD et AVK,
- de décrire le suivi des patients sous anticoagulants oraux,
- d'évaluer la pertinence de différents scores pour prédire le risque hémorragique.

Nous n'avons pas encore les résultats intermédiaires, mais il sera intéressant de

les comparer aux nôtres quand nous y aurons accès.

Dans notre étude, la surveillance biologique est plus conforme chez les 18-74 ans que chez les ≥ 75 ans. La HAS recommande d'augmenter la fréquence de la surveillance rénale à partir de 75 ans avec un contrôle de la créatinine au moins tous les 6 mois, et l'ANSM recommande une surveillance trimestrielle. Dans notre étude, l'âge influe sur la surveillance de la créatinine, de l'hémoglobine et du bilan hépatique avec une surveillance accrue chez les plus de 75 ans. Cependant, cette surveillance n'est pas tout à fait conforme car la fréquence du dosage de la créatinine n'augmente pas. Dans notre étude 78,1 % des 75 ans et plus sont suivis annuellement mais seulement 51,3 % correspondent aux critères de conformité. Cette différence significative de surveillance entre les 2 classes d'âge pourrait être due à une ignorance des recommandations de la part des médecins prescripteurs pour les patients plus âgés.

Nous pouvons nous interroger sur les sources d'informations qu'utilisent les médecins pour leur formation continue.

Dans une étude publiée en 2009 (27), les médecins étaient interrogés sur les sources d'informations médicales qu'ils jugeaient les plus fiables. L'étude réalisée sur 109 médecins faisant partie de listes de discussion sur Internet montre qu'environ 80 % des médecins jugeaient la revue *Prescrire*® fiable et 50 % les données de la HAS. Trois pour cent d'entre eux jugeaient fiables les Formations Médicales Continues (FMC) financées par l'industrie pharmaceutique. Une autre étude quantitative réalisée en 2008 auprès de 559 généralistes de Rhône-Alpes (28) a montré que les médecins se trouvaient confrontés à environ 2,5 questions quotidiennes auxquelles ils ne trouvaient pas de réponse en se basant sur leur propre connaissance (25 % ne trouvaient jamais de réponse malgré les recherches faites). Les sources d'information étant les revues généralistes, les livres et l'avis de confrères. Les difficultés rencontrées étaient le manque de temps, l'identification des sources adaptées, et la validité des informations obtenues. Un rapport nommé « L'information des médecins généralistes sur le médicament » rédigé par des membres de l'inspection générale des affaires sociales en septembre 2007 (29) avait pour but de faire un constat sur les attentes des médecins généralistes et sur les dispositifs d'information déjà existants, puis

de formuler des recommandations. Les données étaient issues d'une étude IPSO-Santé pour la HAS en juillet et août 2007. Les médecins s'estimaient globalement correctement informés sur le médicament, et ce sentiment était d'autant plus fort que les médecins étaient très actifs ou recevaient beaucoup de visiteurs médicaux (un tiers des médecins interrogés recevaient plus de 7 visiteurs médicaux par semaine et 3 à 5 % n'en recevaient aucun). Concernant leurs sources d'information, cette étude faisait ressortir la hiérarchie suivante : Vidal®, ANSM, FMC, HAS, presse médicale puis la visite médicale (primordiale ou importante pour 57 % des médecins). L'information était qualifiée d'abondante et d'aisément disponible mais la difficulté pour les médecins était de l'organiser et de la hiérarchiser. Ils évoquaient un besoin d'informations plus claires, synthétiques et adaptées aux exigences de leur exercice quotidien. Entre 35 et 42 % des médecins ressentaient un manque d'information concernant les études comparatives, les niveaux de SMR et d'ASMR, ou les effets secondaires et les interactions médicamenteuses.

L'information est donc considérée comme multiple et abondante mais la difficulté est de la hiérarchiser afin d'avoir accès à des schémas clairs de prescription. Pour cela, différents moyens existent : *Prescrire*® est la seule revue médicale indépendante et non financée par la publicité. La collaboration Cochrane est une organisation à but non lucratif indépendante, qui conduit des revues systématiques dans le but de regrouper des données scientifiquement validées de manière accessible et résumée. Il y a également les sites Internets des autorités de santé (HAS, ANSM...). Dans le but d'accompagner et de sensibiliser les prescripteurs et de réduire les risques de mésusage des AOD, un comité d'experts constitué de médecins vasculaires, de pharmaciens, de cardiologues et de médecins généralistes en association avec l'URPS médecins Lorraine ont créé un site Internet : <http://www.thromboclic.fr> (30). L'objectif est de mettre à disposition un accès simple et facile à l'information, afin de réduire le nombre et la gravité des erreurs médicales. Les créateurs du site le définissent comme un « outil indépendant à l'usage des professionnels de santé, d'aide à la décision thérapeutique pour un bon usage des anticoagulants ».

L'aire du numérique dans laquelle s'est engagée la médecine depuis quelques années et le succès de sites Internets didactiques, informatifs, d'aide à la décision

thérapeutique, tels que www.antibioclic.fr ou www.pediadoc.fr nous incitent à penser que c'est ce genre d'information que recherchent les médecins.

Nous avons mis en évidence la non-conformité de la surveillance biologique chez une grande partie des patients traités par AOD, en particulier les plus âgés. Il sera donc important de renforcer la communication nationale autour de cet axe. D'une part, par l'intermédiaire des autorités de santé qui doivent continuer leurs mises en garde et notes d'information. D'autre part, par des sites Internet et revues médicales indépendants, qui doivent être synthétiques et clairs, d'accès facile et rapide par les médecins.

V. CONCLUSION

Les AOD ont rencontré un franc succès depuis leur arrivée sur le marché, il y a maintenant plus de 5 ans. Contrairement aux AVK, leur utilisation ne nécessite pas de surveillance régulière de l'INR. Cependant, ils ne sont pas dénués de risque et les autorités de santé recommandent un suivi biologique minimal (annuel voire bisannuel) pour tous les patients.

Notre étude visait à étudier la conformité biologique par rapport aux recommandations de la HAS, chez les patients sous AOD pendant au moins 3 mois et résidant en Midi-Pyrénées. Pour cela, nous avons analysé les fréquences des créatininémies, hémoglobinémies et bilans hépatiques réalisés dans cette population. Nous avons cherché à déterminer les facteurs associés à la surveillance biologique. Nous voulions aussi connaître le pourcentage de patients ayant eu une surveillance de l'INR dans l'année suivant la mise en route de l'AOD.

Parmi les patients ayant reçu un AOD, un quart des 18-74 ans et la moitié des 75 ans et plus ne suivaient pas une surveillance biologique conforme aux recommandations.

Concernant la surveillance de la créatinine et de l'hémoglobine, les patients âgés de moins de 75 ans et ceux dont la durée du traitement était inférieure à 6 mois suivaient moins les recommandations.

Quant au bilan hépatique, seule la durée du traitement influençait cette surveillance avec moins de suivi chez les patients ayant reçu moins de 6 mois d'AOD.

Le type d'AOD et le sexe du patient n'influençaient pas la surveillance biologique.

Enfin, un tiers des patients avait eu une surveillance inappropriée de leur INR entre la première délivrance d'AOD et les 12 mois suivants.

Ce travail de recherche pourra, à terme, favoriser une information plus claire et explicite des modalités de surveillance des patients exposés aux AOD. Les autorités de santé doivent donc continuer leur travail de sensibilisation déjà initié en 2013. Une étude complémentaire croisant avec les données du PMSI peut être utile pour déterminer la relation entre la non-conformité des surveillances recommandées et la survenue d'évènements motivant l'hospitalisation des patients.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport de l'ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
2. Bodin L, Loriot M-A. La pharmacogénétique : application aux anticoagulants oraux. STV. 2003;15 :357-63
3. Matthias F. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) en gériatrie. PrimaryCare. 2014;14;19:307-309. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.primary-care.ch/docs/primarycare/2014/19/fr/pc-f-00774.pdf>
4. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon R. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atril fibrillation : a meta-analysis. Arc Intern Med. 2012;72:623-31
5. ANSM, Boudali L. Les Anticoagulants Bénéfices Cliniques et Risques Iatrogéniques. 27/11/2013. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/56139/722625/version/3/file/pr%C3%A9sentation+benefices-risques_iatrogenie_CP+27nov2013.pdf
6. Assurance Maladie Caisse Nationale, "Etude de L'assurance Maladie Sur L'utilisation Des Nouveaux Anti-Coagulants Oraux." 27 novembre 2013. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>
7. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD009893.pub2.

8. HAS. Fiche de Bon Usage Du Médicament « Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire : Quelle Place Pour Les Anticoagulants Oraux Non Antivitamine K : Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®) et Rivaroxaban (Xarelto®). Juillet 2013.
9. Mega JL, Braunwald E, Wibiott SD, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19
10. Combes S. Gestion Pratique Des NACO. La revue du praticien médecine générale, 2014,924 :510-512
11. HAS. Commission de la transparence. Avis du 17 décembre 2014 sur Pradaxa. Décembre 2014. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2008300
12. HAS. Communiqué de presse « Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité ». 26 janvier 2015. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite
13. ANSM, Bulletin de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, n° 60, janvier 2014. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ac56f790203c5bd571246465e087e8de.pdf
14. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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 2011;123:2363-72

15. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. Rev Med Suisse, 2014, 10:319-24
16. Troconiz IF, Tillmann C, Liesenfeld KH, Schafer HG, Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. J Clin Pharmacol, 2007 ; 47:371-82
17. Paitraud D. Nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : état des lieux et plan d'actions pour renforcer leur bon usage. [en ligne]. In : Le Vidal. Disponible sur :
http://www.vidal.fr/actualites/13472/nouveaux_anticoagulants_oraux_naco_etat_des_lieux_et_plan_d_actions_pour_renforcer_leur_bon_usage/#tERP_hKDG02RrtKdl.99
18. Hein Heidbuchel , Peter Verhamme , Marco Alings , and al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. [en ligne]. Disponible sur :
<http://europace.oxfordjournals.org/content/15/5/625#sec-28>.
19. Lettre aux professionnels de santé par les laboratoires Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim et Bayer Santé, transmise par l'ANSM : « nouveaux anticoagulants oraux Eliquis, Pradaxa, Xarelto : mise en garde sur les facteurs de risque hémorragiques » septembre 2013.
20. Billionnet C, Maura G, Ricordeau P and al. CNAM-TS. P 026 - Medication persistence of dabigatran and rivaroxaban among patients with nonvalvular atrial fibrillation initiating anticoagulant therapy in early 2013 in France. C. Strategy and Research Department, Paris, France

21. ANSM. Plans d'action de l'ANSM sur les anticoagulants oraux directs en 2013-2014. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.sjbm.fr/Archives/2013/11/Plan-ActionNACO2013-2014.pdf>
22. ANSM. Lettre aux professionnels de santé relative aux nouveaux anticoagulants oraux (12/09/13). [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/53367/688345/version/1/file/DHPC_131209_anticoagulants.pdf
23. Vogel T, Andres E, Geny D and al. Les anticoagulants oraux directs en 2015 chez le patient âgé : focus chez le sujet fragile. Les cahiers de l'année gériatrique, 2015,7(3) : 122-137. [en ligne]. Disponible sur : <http://link.springer.com/article/10.1007/s12612-015-0456-4#page-1>
24. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V and al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015 Sep 10;115(1)
25. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM and al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014 Jul 8;130(2):138-46.
26. Etude cacao. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.etudecacao.fr/>
27. Dupagne D. A quelles sources d'informations professionnelles francophones le médecin généraliste internaute accorde-t-il sa confiance ? [en ligne]. Disponible sur <http://www.atoute.org/n/Fiabilite-des-sources-d.html>.
28. Pham D, Boissel JP, Wolf P and al. Médecins généralistes : de quelle information avons-nous besoin ? Une étude quantitative auprès des médecins adhérents à l'Unafarmec RA. *Médecine.* 2008;4(8):369-375

29. Bras JL, Ricordeau P, Roussille B, Saintoyant V. L'information des médecins généralistes sur le médicament . Rapport de l'inspection générale des affaires sociales. Septembre 2007. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000703.pdf>
30. Benayada H, Toussaint-Hacquardc M, Wahla D and al. www.thromboclic.fr. Un site pour l'accompagnement des médecins dans l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : dabigatran et rivaroxaban. European Research in Telemedicine; March 2015, volume 4, Issue 1 :3-7.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Définition du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Le SMR est un critère qui prend en compte la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué et des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée (efficacité et effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique et existence d'alternatives thérapeutiques, intérêt pour la santé publique).

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur ou important
- SMR modéré ou faible mais justifiant cependant le remboursement
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

- ASMR I : majeure
- ASMR II : importante
- ASMR III : modérée
- ASMR IV : mineure
- ASMR V : inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable.

Annexe 2 : Codes des analyses biologiques

Biologie		Code NABM
créatinine	créatinine	592
	urée + créatinine	593
	clairance de la créatinine	407
hémoglobininémie	NFS+P	1104
bilan hépatique	ALAT	516
	ASAT	517
	ALAT+ASAT	522
	ASAT + ALAT + GGT + PAL	1528
	ASAT + ALAT + GGT + PAL + amylase ou lipase	1532
	ASAT + LDH + CPK	1529
INR	INR	127

NABM : codage des actes biologiques médicaux

ASAT : Aspartate Amino Transférase ou Glutamate Oxaloacétique Transaminase

ALAT : Alanine Amino Transférase ou Glutamate Pyruvate transaminase)

PAL : Phosphatases Alcalines

GGT : Gamma-Glutamyl Transférase

INR : International Normalized Ratio

Annexe 3 : Noms commerciaux, dosages, codes CIP et conditionnements des AOD

Médicament DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	CIP 10 chiffres	Conditionnement
DABIGATRAN	PRADAXA	75	3400938525540	B/10
DABIGATRAN	PRADAXA	75	3400938525601	B/30
DABIGATRAN	PRADAXA	75	3400938525779	B/60
DABIGATRAN	PRADAXA	110	3400938526080	B/10
DABIGATRAN	PRADAXA	110	3400938526141	B/30
DABIGATRAN	PRADAXA	110	3400938526202	B/60
DABIGATRAN	PRADAXA	150	3400941945380	B/60
RIVAROXABAN	XARELTO	2,5	3400927565588	-
RIVAROXABAN	XARELTO	2,5	3400958563324	-
RIVAROXABAN	XARELTO	10	3400938838107	B/5
RIVAROXABAN	XARELTO	10	3400938838275	B/10
RIVAROXABAN	XARELTO	10	3400938838336	B/30
RIVAROXABAN	XARELTO	10	3400957362898	B/100
RIVAROXABAN	XARELTO	10	3400949506613	B/10
RIVAROXABAN	XARELTO	10	3400949506781	B/30
RIVAROXABAN	XARELTO	15	3400921922516	B/14
RIVAROXABAN	XARELTO	15	3400921922684	B/28
RIVAROXABAN	XARELTO	15	3400921922745	B/42
RIVAROXABAN	XARELTO	15	3400921922806	B/10
RIVAROXABAN	XARELTO	15	3400958141676	B/100
RIVAROXABAN	XARELTO	20	3400921922974	B/14
RIVAROXABAN	XARELTO	20	3400921923056	B/28
RIVAROXABAN	XARELTO	20	3400921923117	B/10
RIVAROXABAN	XARELTO	20	3400958141966	B/100
APIXABAN	ELIQUIS	2,5	3400941945441	B/10
APIXABAN	ELIQUIS	2,5	3400941945502	B/20
APIXABAN	ELIQUIS	2,5	3400941945670	B/60
APIXABAN	ELIQUIS	2,5	3400941945731	B/60X1
APIXABAN	ELIQUIS	5	3400926784102	B/60
APIXABAN	ELIQUIS	5	3400958380730	B/100

Annexe 4 : Surveillance de la créatinine pendant la période étudiée

	Population totale		[18-74] ans		≥ 75 ans		> 80 ans	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Au moins un contrôle	10118	95,2	4567	94,1	5551	96,2	3303	95,8
Au moins 2 contrôles	9909	93,3	4428	91,2	5481	95,0	3263	94,6
Au moins 2 contrôles dont au moins un délai supérieur ou égal à 5 mois	4042	38,0	1848	38,1	2194	38,0	1252	36,3
Au moins 3 contrôles	9408	88,6	5625	81,1	5296	91,8	3149	91,3
3 contrôles dont 2 délais sont supérieurs ou égaux à 2 mois	4215	39,7	1677	34,5	2538	44,0	1530	44,4
Total	10625	-	4855	-	5770	-	3449	-

Study of biological surveillance conformity among patients under Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in Midi-Pyrénées between 2012 and 2014

Objective : Study the accordance of DOACs biological monitoring according to HAS guidelines.

Methods : An observational and transversal retrospective study based on the Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) database of Midi-Pyrénées was undertaken between January 2012 and December 2014. Included patients were adults, resided in Midi-Pyrénées and had been treated with DOAC for at least 3 months.

Results : A total of 10,625 patients were included : 3,696 patients (76.1%) among the 18-74 age category and 2,960 (51.3%) among 75 and over were in accordance with the guidelines. The risk of not being under surveillance was more significant among patients aged 75 and under ((OR 1.55 [1.29-1.86], $p < 0.0001$ for creatinine, OR 1.41 [1.21-1.63], $p < 0.0001$ for hemoglobin), and those exposed less than 6 months (OR 1.75 [1.40-2.18], $p < 0.0001$ for creatinine, OR 1.25 [1.03-1.53], $p = 0.03$ for hemoglobin, OR 1.28 [1.12-1.46], $p = 0.0003$ for hepatic balance). The type of DOAC and patient gender did not influence biological monitoring. About 3,502 (33%) patients had INR monitoring during the year after DOAC initiation.

Conclusion : For patients < 75 years old, monitoring was more in accordance to guidelines than the aged patients. This might be due to doctors' lack of information suggesting that biological monitoring on patients over 75 years old should be improved.

Keywords : Direct Oral Anticoagulants (DOACs), biological monitoring, guidelines

Etude de la conformité de la surveillance biologique chez les patients sous Anticoagulants Oraux Directs (AOD) en Midi-Pyrénées entre 2012 et 2014.

Objectif : Étudier la conformité de la surveillance biologique des AOD par rapport aux recommandations de la HAS.

Méthodes : Une étude rétrospective transversale observationnelle à partir de la base de données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) de Midi-Pyrénées a été réalisée entre janvier 2012 et décembre 2014. Les patients inclus étaient majeurs, résidaient en Midi-Pyrénées et avaient reçu un AOD pendant au moins 3 mois.

Résultats : Un total de 10 625 patients a été inclus : 3696 patients (76,1 %) des 18-74 ans et 2960 (51,3 %) des 75 ans et plus étaient conformes aux recommandations de la HAS. Le risque de ne pas être surveillé était plus important chez les moins de 75 ans (OR 1,55 [1,29-1,86], $p < 0,0001$ pour la créatinine, OR 1,41 [1,21-1,63], $p < 0,0001$ pour l'hémoglobine) et chez ceux dont la durée de traitement était inférieure à 6 mois (OR 1,75 [1,40-2,18], $p < 0,0001$ pour la créatinine, OR 1,25 [1,03-1,53], $p = 0,03$ pour l'hémoglobine, OR 1,28 [1,12-1,46], $p = 0,0003$ pour le bilan hépatique). Le type d'AOD et le sexe des patients n'influençaient pas la surveillance biologique. Un total de 3502 (33 %) patients avaient une surveillance de l'INR dans l'année suivant l'initiation de l'AOD.

Conclusion : La surveillance des patients < 75 ans était plus conforme aux recommandations que celle des patients plus âgés. Cela pourrait être dû à un manque d'information des médecins à propos des recommandations qui préconisent d'accroître la surveillance biologique chez les plus de 75 ans.

Discipline administrative : MÉDECINE GÉNÉRALE

Mots clés : Anticoagulants oraux directs – Surveillance biologique – Respect des recommandations

Faculté de médecine Purpan – 37 allées Jules Guesde – 31073 TOULOUSE Cedex

Directeurs de thèse : Haleh BAGHERI et Jordan BIREBENT