

Université Toulouse III — Paul SABATIER

Faculté de médecine

Année 2015

2015 TOU3 1041

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement le 2 juin 2015

par Hugo DIAZ

Caractéristiques et évolution de la délivrance des Anticoagulants Oraux Directs en Midi-Pyrénées sur la période 2010-2013

DIRECTEURS DE THÈSE :

- Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT
- Madame le Docteur Haleh BAGHERI

JURY :

- Président :
- Monsieur le Professeur Atul PATHAK
- Assesseurs :
- Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIÈRE
 - Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ
 - Madame le Docteur Haleh BAGHERI
 - 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. CLAUD	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. FLEXINOS
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-SCHWEITZER
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. BOUNHORE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FORTANIER 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. BONNEVIALLE 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.	Épidémiologie, 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. MALAUAUD 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)	Hépto-Gastro-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	Hépto-Gastro-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.	Épidémiologie, 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.	Hépto-Gastro-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
---------------	-------------------

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr. MESTHÉ P.

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.	Hépatogastro-Enlérologie
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)	Anomalie 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)	Epidémiol. 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)	Ophtalmologie
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 F	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Épidémiologie
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-STÖWHAS 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. SALLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGES.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr VIDAL M.

Professeur Associé en O.R.L

WOIRARD V

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37, allées Jules Guesde - 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A.	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Épidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Épidémiologie
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.	Ophtalmologie
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

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

M.C.U.-P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS 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.	Épidémiologie
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.	Biostatistique
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. RIMAILHO 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

Maîtres 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 ET CITATIONS

AUX MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Atul PATHAK

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse. Médecin du Groupe Cardio-Vasculaire Interventionnel de la Clinique Pasteur.

Professeur, vous vous êtes montré très intéressé par mon sujet de thèse et vous vous êtes impliqué dès ses prémices. Par votre travail d'enseignant à la faculté, vous avez participé à ma formation universitaire en pharmacologie. C'est pour moi un honneur que vous présidiez ce jury et que vous évaluiez mon travail.

Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse. Chef du Service de Médecine Vasculaire, CHU Rangueil.

Professeur, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans le jury de cette thèse, et de vous intéresser à mon travail. Je vous remercie également pour vos enseignements de qualité lors des cours magistraux à la faculté et pour votre volonté d'impliquer les étudiants dans votre service, que j'ai pu constater lors de mon passage en tant qu'externe.

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE

Professeur associé de Médecine Générale. Praticien de Médecine Générale.

Professeur, je vous remercie de siéger dans le jury de cette thèse. Je vous remercie aussi pour votre investissement dans l'enseignement de notre spécialité médicale à la faculté et pour vos interventions lors des cours du DES.

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT

*Responsable du pôle « Le Médicament et La Prescription en Médecine Générale » du DUMG.
Praticien de Médecine Générale.*

Merci Jordan de m'avoir accompagné tout au long de mon internat et d'avoir accepté de diriger ma thèse malgré les nombreux autres travaux que tu diriges. Je n'aurais pas pu avoir meilleur tuteur.

Madame le Docteur Haleh BAGHERI

Praticien Hospitalier. Pharmacologue au Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse.

Docteur, merci de m'avoir accompagné dans mon travail de thèse depuis le début et d'avoir ainsi apporté vos connaissances et votre expérience. Je vous remercie de siéger dans ce jury et ainsi de pouvoir évaluer mon travail.

AUX PERSONNES DONT L'AIDE M'A ETE PRECIEUSE DANS MON TRAVAIL DE THESE :

Madame Vanessa ROUSSEAU

*Docteur en Biostatistiques. Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse.
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament.*

Merci Vanessa pour ta participation remarquable dans mon travail de thèse. Sans toi je n'aurais pas pu le réaliser. Je me serais rapidement perdu parmi les millions de lignes de délivrance, les milliers de patients, et les nombreuses situations qui nous ont requis à tous les deux logique et réflexion intense lors de la quinzaine de réunions que nous avons faite. Merci pour ton aide précieuse.

Monsieur le Docteur Robert BOURREL

Médecin spécialiste en Santé Publique. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

Docteur, je vous remercie de votre participation à mon travail de thèse, par l'aide que vous m'avez apporté concernant les informations de la base de données et par les articles que vous m'avez

envoyé. Il s'agit d'un outil très intéressant et j'espère que vous pourrez continuer à accompagner dans leur thèse les internes qui voudrons l'exploiter de nouveau.

Je souhaiterais également remercier Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc.
Professeur de Pharmacologie Médicale, chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse. Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament. Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

Merci professeur, pour vos enseignements tout au long du cursus des étudiants en médecine. Que ce soit lors de cours magistraux, lors de conférences ou encore lors des rencontres de Pharmacologie Sociale, notre esprit critique et nos réflexions ont été soutenus et enrichis par vos interventions, en nous expliquant par exemple clairement pourquoi il fallait utiliser le « vrai nom du médicament » (DCI), l'importance des critères d'évaluation cliniques, et l'intérêt d'un traitement dans la vie réelle d'un patient et non pas seulement la modification d'une valeur biologique.

Je vous remercie également pour nous avoir fait découvrir la revue Prescrire, le Bulletin d'Information de Pharmacologie 31, le VigiBIP.

Aux enseignants de la facultés et du DUMG, à mes maîtres de stage durant mon externat et mon internat et à tous le personnel avec qui j'ai eu le plaisir de travailler tout au long de mon cursus.

A mes parents

Merci à tous les deux pour votre aide précieuse concernant l'informatique et la programmation, malgré les capacités limitées du vieil ordinateur. Merci pour le soutien moral et logistique et pour la relecture du texte. Et pour tout le reste bien sûr.

A Laura

Merci de me supporter au quotidien malgré mon caractère, merci pour ton humour et ta bonne humeur, et pour tes corrections précises et opportunes.

A me amis

De la faculté et d'ailleurs. Il me tarde de vous revoir, après cette longue période à écrire ces nombreuses feuilles à la lueur de ma chandelle électrique. Et il faut qu'on retourne à Arkham !

A ma grande famille, des deux côtés

Que j'apprécie énormément, et qu'il me tarde de revoir également.

A mes grands-parents, à Elio et Filo

Qui, pleins de cette bonté, de cet espoir de liberté et de justice et de cette humanité qui caractérisaient notre famille et nombre de ses contemporains de Catalogne et d'Espagne, me répétaient à chaque fois que je les voyais qu'ils étaient très heureux d'avoir bientôt un médecin dans la famille, et qui n'ont pas pu assister à la fin mes études.

Puissé-je me montrer digne de ma profession et de ces personnes au grand cœur.

Au travailleurs et aux usagers de la Case de Santé

Merci de m'avoir accepté tel que je suis, dès le premier jour, avec ma petite chanson. Merci de nous montrer d'autres qualités de la Médecine Générale que celles que l'on peut rencontrer au quotidien en médecine libérale, parfois plus humaines, ainsi que d'autres modes d'organisations.

CITATIONS :

« Dosis sola facit venenum. » (Seule la dose fait le poison)

Paracelse, Médecin du XVI^e siècle

« En médecine, la mode change aussi souvent qu'en haute couture. Le médicament miracle d'aujourd'hui sera le poison mortel de demain. »

Groucho Marx, humoriste du XX^e siècle.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	6
1. INTRODUCTION	7
1.1. Présentation des anticoagulants	7
1.1.1. Les AVK.....	7
1.1.2. Les AOD.....	9
1.1.3. Les héparines et apparentés.....	13
1.1.4. Autres anticoagulants.....	14
1.2. Objectif de la thèse	14
1.2.1. Objectif principal.....	15
1.2.2. Objectif secondaire.....	15
2. MÉTHODE	16
2.1. Type d'étude	16
2.2. Population	17
2.2.1. Critères d'inclusion.....	17
2.2.2. Critères d'exclusion.....	18
2.3. Termes spécifiques	18
2.3.1. Ligne de délivrance (LDD) :.....	18
2.3.2. Groupe de délivrance (GDD) :.....	18
2.3.3. Groupes d'indication (GI) :.....	19
2.4. Médicaments cardiologiques	20
2.5. Respect des recommandations	20
2.5.1. Types de prescription.....	21
2.5.1.1. Primo-prescription.....	21
2.5.1.2. Switch.....	21
2.5.1.3. Reverse-switch.....	21
2.5.1.4. Situations possibles.....	21
2.5.2. Fonction rénale.....	25
2.5.3. Situations à risque hémorragique.....	26
2.5.3.1. Selon l'âge du patient.....	26
2.5.3.2. Selon les interactions médicamenteuses.....	27

2.5.3.2.1. Verapamil, quinidiniques et amiodarone.....	27
2.5.3.2.2. Antiagrégants plaquettaires.....	27
2.6. Patients décédés.....	27
2.7. Indicateurs de la délivrance des anticoagulants.....	27
2.7.1. Dose délivrée journalière.....	28
2.7.2. Nombre de patients traités.....	28
3. RÉSULTATS.....	29
3.1. Population.....	29
3.1.1. Patients ayant reçu au moins une dose d'anticoagulant (population de l'étude)	30
3.1.2. Patients ayant reçu au moins une dose d'AOD.....	30
3.2. Objectif principal.....	31
3.2.1. Types de prescription des AOD.....	31
3.2.1.1. Caractéristiques des LDD d'AOD selon le GI, le type de prescription, le sexe, l'âge, l'AOD et le prescripteur.....	32
3.2.1.1.1. GI n°1 : indication orthopédique.....	33
3.2.1.1.2. GI n°2 : indication cardiologique.....	34
3.2.1.1.3. GI n°3 : indication inconnue.....	34
3.2.1.2. Suivi des recommandations pour les différents types de prescription....	35
3.2.2. Fonction rénale.....	36
3.2.3. Recommandations et risques hémorragiques selon l'âge.....	36
3.2.3.1. Patients de 75 ans ou plus sous dabigatran pour une indication orthopédique.....	36
3.2.3.2. Patients de 80 ans ou plus sous dabigatran pour une indication cardiologique.....	37
3.2.3.3. Patients de 75 à 79 ans sous dabigatran pour une indication cardiologique	38
3.2.3.4. Patients de 80 ans et plus sous Apixaban pour une indication cardiologique.....	38
3.2.4. Recommandations et risques hémorragiques selon les traitements concomitants.....	39
3.2.4.1. Dabigatran et verapamil.....	39
3.2.4.1.1. Dans le GI n°1 :	39

3.2.4.1.2. Dans le GI n°2 :.....	39
3.2.4.2. Dabigatran et amiodarone.....	40
3.2.4.3. Dabigatran et quinidinique.....	41
3.2.4.4. Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.....	41
3.2.5. Décès.....	42
3.3. Objectif Secondaire.....	44
4. DISCUSSION.....	49
Conclusion.....	54
5. BIBLIOGRAPHIE.....	55
6. ANNEXES.....	59

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indications des Anticoagulants Oraux Directs en France.....	10
Tableau 2 : Type de prescription en cas de première délivrance du GDD.....	22
Tableau 3 : Type de prescription hors première délivrance du GDD.....	23
Tableau 4 : Flow chart.....	29
Tableau 5 : Répartitions des Lignes de délivrance selon le type de prescription.....	32

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Définition d'un Groupe de délivrance.....	19
Figure 2 : Durée d'un Groupe de délivrance contenant plusieurs délivrances d'anticoagulant	19
Figure 3 : Traitement AVK mal équilibré.....	24
Figure 4 : Traitement AVK équilibré.....	25
Figure 5 : Traitement AVK de durée insuffisante.....	25
Figure 6 : Répartition de la population selon l'âge (en nombre de patients).....	30
Figure 7 : Répartition des Primo-prescriptions et des switches selon le GI.....	33
Figure 8 : Evolution mensuelle de la délivrance des AVK, AOD et héparines et apparentés	44
Figure 9 : Evolution mensuelle du nombre de patients s'étant vu délivrer des AVK, AOD et héparines et apparentés.....	44

Figure 10 : Evolution de la délivrance mensuelle des AOD.....	46
Figure 11 : Evolution du nombre mensuel de patients prenant des AOD.....	46
Figure 12 : Evolution de la délivrance de l'apixaban.....	47
Figure 13 : Evolution du nombre mensuel de patients prenant de l'apixaban.....	48

INDEX DES ANNEXES

Annexe 1 : Codes ATC des médicaments.....	59
Annexe 2 : Codes des analyses biologiques.....	59
Annexe 3 : Codes des spécialités de médecins.....	59
Annexe 4 : Liste des doses délivrées journalières (DDD).....	60
Annexe 5 : Caractéristiques de la population et des patients ayant reçu au moins une délivrance d'AOD.....	61
Annexe 6 : Type de prescription en cas de première délivrance du GDD avec effectifs.....	62
Annexe 7 : Type de prescription hors première délivrance du GDD avec effectifs.....	63
Annexe 8 : Primo-prescriptions, switches et reverse-switches du GI n°1.....	64
Annexe 9 : Primo-prescriptions, switches et reverse-switches du GI n°2.....	65
Annexe 10 : Primo-prescriptions, switches et reverse-switches du GI n°3.....	66
Annexe 11 : Recommandations des switches du GI n°2 (en nombre de LDD).....	67
Annexe 12 : Recommandations sur la fonction rénale.....	67
Annexe 13 : Recommandations chez les patients de 75 ans ou plus prenant du dabigatran pour une indication orthopédique (en nombre de LDD).....	68
Annexe 14 : Recommandations chez les patients de 80 ans ou plus prenant du dabigatran pour une indication cardiologique (en nombre de LDD).....	68
Annexe 15 : Risque hémorragique chez les patients de 75-79 ans prenant du dabigatran pour une indication cardiologique (en nombre de LDD).....	69
Annexe 16 : Recommandations chez les patients prenant concomitamment du dabigatran et du vérapamil pour une indication orthopédique (en nombre de LDD).....	70
Annexe 17 : Recommandations chez les patients prenant concomitamment du dabigatran et du vérapamil pour une indication cardiologique (en nombre de LDD).....	71
Annexe 18 : Recommandations chez les patients prenant concomitamment du dabigatran et de l'amiodarone pour une indication orthopédique (en nombre de LDD).....	72
Annexe 19 : Caractéristiques des LDD d'AOD concomitants ou non à des antiagrégants	

plaquettaires (AAP).....	73
Annexe 20 : Caractéristiques des patients décédés.....	74
Annexe 21: Respect des recommandations des patients décédés ou non.....	74
Annexe 22 : Evolution de la délivrance des différents AVK de janvier 2010 à décembre 2013.....	75
Annexe 23 : Evolution du nombre de patients sous les différents AVK de janvier 2010 à décembre 2013.....	75
Annexe 24 : Evolution de la délivrance des différentes héparines et apparentés de janvier 2010 à décembre 2013.....	76
Annexe 25 : Evolution du nombre de patients sous les différentes héparines et apparentés de janvier 2010 à décembre 2013.....	76

ABRÉVIATIONS

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD : Anticoagulant Oral Direct
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATC : Classification Anatomique et Thérapeutique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : médicament Anti-Vitamine K
CIP : Code Identifiant de Présentation
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DCI : Dénomination Commune Internationale
DDD : Defined Daily Dose (Dose Délivrée Journalière)
EP : Embolie Pulmonaire
FA : Fibrillation Atriale
GDD : Groupe de délivrance
GI : Groupe d'indication
HAS : Haute Autorité de Santé
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
INR : International Normalized Ratio
LDD : Ligne de délivrance
NYHA : New-York Heart Association
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PTG : Prothèse Totale de Genou
PTH : Prothèse Totale de Hanche
SMR : Service Médical Rendu
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
TCA : Temps de Céphaline Activé
TVP : Thrombose Veineuse Profonde

1. INTRODUCTION

1.1. PRÉSENTATION DES ANTICOAGULANTS

Les anticoagulants oraux directs (AOD), anciennement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO), sont une nouvelle catégorie d'anticoagulants, mise sur le marché depuis 2008. Ils s'ajoutent aux anti-vitamines K (AVK) et aux héparines dans la prise en charge et la prévention de plusieurs affections thromboemboliques. (1–6)

1.1.1. LES AVK

De 1959 à 2008, les AVK : acénocoumarol (Sintrom[®]) (7), warfarine (Coumadine[®]) (8), et fluindione (Previscan[®]) (9), ont été les seuls anticoagulants oraux autorisés sur le marché.

Les AVK ont été découverts en 1921 lors de l'étude d'une maladie hémorragique du bétail en Amérique du Nord, provoquée par l'ingestion de trèfles moisissés. Leur première utilisation date de 1941 (10). Ils sont devenus les anticoagulants de référence en prévention ou en traitement curatif dans diverses indications telles que la fibrillation atriale (FA), les valvulopathies, les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) (11,12).

Les AVK agissent comme des anticoagulants indirects. Ils inhibent la synthèse des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K : facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur anti-hémophilique B) et X (Stuart). Ils inhibent aussi la protéine C et la protéine S, deux facteurs antithrombiniques naturels (13).

Les AVK sont à l'origine de la majorité des hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux. En 2012, on a estimé qu'ils causaient 5 000 à 6 000 décès par an (14)

Avantages et inconvénients des AVK

Les avantages des AVK sont :

- Prise orale, contrairement aux héparines.
- Évaluation de leur efficacité anticoagulante par un test sanguin simple, l'International Normalized Ratio (INR). La posologie est adaptée selon l'INR (11).
- Coût relativement faible.
- Avantage des AVK à demi-vie longue (la warfarine qui est l'AVK de référence et la fluindione qui est l'AVK le plus prescrit en France) car leur taux plasmatique est stable avec une prise quotidienne, et les équilibrages sont plus faciles au long cours (15)
- Antidote (la vitamine K), en cas de surdosage ou de besoin de normaliser rapidement la coagulation.

Les désavantages des AVK sont :

- Fourchette thérapeutique limitée : INR entre 2 et 3, voire jusqu'à 3,5 - 4,5.
- Fluctuation importante du taux plasmatique quotidien pour les AVK à demi-vie courte (acénocoumarol), avec risque d'efficacité insuffisante si oubli d'une prise.
- Variabilités individuelle (pouvant être liée à des variations pharmacogénétiques (16)) et interindividuelle de l'effet anticoagulant, nécessitant la mesure de l'INR de façon plus ou moins rapprochée. À l'instauration du traitement, l'équilibre est obtenu au plus tôt au bout d'une semaine et souvent beaucoup plus tard. La mesure de l'INR est nécessaire au moins une fois par mois (17).
- Interactions médicamenteuses nombreuses par une forte sensibilité aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, et par une forte liaison aux protéines plasmatiques. Métabolisation hépatique et élimination rénale.
- Modification de l'effet anticoagulant selon l'alimentation (aliments riches en vitamine K : choux, brocolis, épinards, persil, laitue, etc.) (18)
- Lenteur de la mise en place de l'effet anticoagulant et de sa disparition en cas d'arrêt, ce qui nécessite une anticoagulation parentérale conjointe en début de traitement et lors d'interruptions de courte durée, par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas

poids moléculaire (HBPM) par exemple.

1.1.2. LES AOD

En France, le premier AOD mis sur le marché est le dabigatran etexilate (Pradaxa®) en 2008. Il s'agit d'un inhibiteur direct du facteur II activé de la coagulation (anti-IIa ou thrombine). Il agit sur la thrombine comme un inhibiteur sélectif et réversible, y compris lorsqu'elle est liée à la fibrine. C'est un pro-médicament, rapidement transformé en dabigatran. Pour la suite de ce travail, la dénomination « dabigatran » fera référence au dabigatran etexilate (2,13).

Le rivaroxaban (Xarelto®) mis sur le marché la même année et l'apixaban (Eliquis®) mis sur le marché en 2011, sont des inhibiteurs directs du facteur X activé (anti-Xa). Ils inhibent de façon sélective et réversible le facteur Xa qu'il soit libre ou lié au complexe prothrombinase ou au thrombus de fibrines, et ils ne requièrent pas de cofacteur pour agir (4,6,13).

Les indications des AOD en France jusqu'à fin 2014 sont détaillées dans le Tableau 1 (cf. infra).

Tableau 1 : Indications des Anticoagulants Oraux Directs en France

AOD	Prévention des TVP suite à la pose d'une Prothèse Totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG)	Prévention des accidents thrombo-emboliques dans la FA non valvulaire* en présence d'au moins un facteur de risque†	Traitement des TVP et des EP, et en prévention de leur récurrence
Apixaban (Eliquis®)	2,5mg x2/j ASMR IV	2,5mg x2/j (si risque hémorragique‡). ASMR IV	10mg x2/j pendant 7 jours puis 5mg x2/j. (si clairance >30ml/min) ASMR non connu**
		5mg x2/j. ASMR IV	
Dabigatran (Pradaxa®)	75mg x2/j (si risque hémorragique§). ASMR V	110mg x2/j (si risque hémorragique). ASMR V	110mg x2/j après au moins 5j d'anticoagulant parentéral (si risque hémorragique). ASMR non connu**
	Ou 110mg x2/j. ASMR V	Ou 150mg x2/j. ASMR V	
Rivaroxaban (Xarelto®)	10mg x1/j. ASMR IV	15mg x1/j (si risque hémorragique¶). ASMR V	15mg x2/j pendant 21 jours puis 20mg x1/j. ASMR V
		Ou 20mg x1/j. ASMR V	

* Non valvulaire : absence de valve cardiaque mécanique ou de rétrécissement mitral modéré à sévère.

† Les facteurs de risque sont : antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2), diabète, hypertension artérielle.

‡ En cas de créatinine sérique $\geq 133 \mu\text{mol/L}$ (1,5 mg/dL) en association à au moins une des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg ; ou en cas d'insuffisance rénale sévère.

§ En cas d'insuffisance rénale modérée, d'administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidinique (inhibiteurs de la Pgp), d'âge 75-79 ans, de gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien, ou de patient présentant un risque augmenté de saignement.

|| En cas d'âge ≥ 80 ans, ou d'administration concomitante de vérapamil.

¶ En cas d'insuffisance rénale sévère.

** Dabigatran et apixaban ont obtenu une extension d'AMM européenne dans le traitement et la prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP. Celle-ci n'est pas encore appliquée en France (au 10/05/2015).

Le rivaroxaban à la dose de 2,5mg a également une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne chez des adultes dans la prise en charge des suites d'un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, mais il n'est actuellement pas commercialisé en France pour cette indication (mars 2015).

Selon les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'European Society of Cardiology (ESC), les AOD peuvent être prescrits en première intention dans la prévention des TVP suite à la pose d'une PTH ou d'une PTG.

Dans les autres indications, ce sont des traitements de seconde intention pour l'ANSM et la HAS, et ils ne doivent être prescrits qu'en cas de traitement par AVK difficile à équilibrer ou si les AVK sont contre-indiqués. La Société Française de Cardiologie (SFC) et l'ESC sont favorables à une utilisation des AOD en première intention en alternative aux AVK, quelque soit l'indication (19,20).

Pour l'Académie de Médecine, les AOD sont une alternative aux AVK. Les prescrire en première intention est scientifiquement et réglementairement licite. Cependant l'indication la plus pertinente est celle de patients jeunes sous AVK mal équilibrés, contre-indiqués ou mal tolérés, ou si les patients acceptent mal les contraintes de l'INR ou n'arrivent pas à adapter leur posologie (13).

La dose des AOD doit être réduite dans plusieurs circonstances (21) :

- Pour l'apixaban, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15-29 mL/min) ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids de 60 kg ou moins, âge de 80 ans ou plus, insuffisance rénale légère (clairance 60-89 mL/min) ou modérée (clairance entre 30-59 mL/min).
- Pour le dabigatran :
 - En cas d'indication orthopédique : si insuffisance rénale modérée, d'âge ≥ 75 ans ou prise concomitante d'amiodarone, quinidinique ou vérapamil.
 - En cas de FA : si âge ≥ 80 ans ou prise concomitante de vérapamil.
 - Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

- Pour le rivaroxaban, en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance < 15 mL/min).

Avantages et inconvénients des AOD

Les avantages des AOD sont :

- Traitements oraux, comme pour les AVK.
- Effet pharmacocinétique prévisible.
- Pas d'adaptation de dose à faire au cours du traitement. Ils ne nécessitent pas de test biologique ad hoc, excepté en cas de perturbation de la fonction rénale (la fonction rénale doit être évaluée à l'introduction du traitement, puis au moins une fois par an) (22,23).
- Pas de régime alimentaire à suivre.
- Demi-vie beaucoup plus courte que pour les AVK. Cela permet une installation rapide de l'effet anticoagulant et évite dans la plupart des cas de commencer le traitement en association avec un anticoagulant parentéral (2,23).
- Interactions médicamenteuses des AOD moins importantes que pour les AVK. Cet argument est maintenant remis en cause car ce sont entre autres des substrats de la Glycoprotéine P (P-gp) (13,23,24).

Les désavantages des AOD sont :

- Un oubli ou une mauvaise observance pourraient augmenter les risques thrombotiques par rapport aux AVK, du fait de leur courte durée de vie (23).
- Contre-indiqués en cas de prothèse valvulaire ou de rétrécissement mitral modéré à sévère.
- Absence d'antidote en cas d'hémorragie. Le dabigatran, contrairement au rivaroxaban peut être dialysé. Des complexes prothrombiniques activés, le facteur VIIa recombinant ou des concentrés de facteurs de la coagulation II, IX et X peuvent être envisagés sans que leur efficacité dans le traitement des hémorragies sous apixaban dabigatran ou rivaroxaban soit bien évaluée (14,24–26)

- Augmentation de la fréquence des syndromes coronariens aigus pour le dabigatran (1,27).
- Prix élevé, même s'il se rapproche modérément de celui des AVK en comptant le coût de la surveillance par INR (qui reste variable selon le contrôle obtenu pour chaque patient). Le coût mensuel d'un traitement des AOD est de l'ordre de 75 euros (plus cher pour l'apixaban), tandis que celui des AVK se situe entre 10 et 15 euros (23,28).
- Concernant leurs effets indésirables et leur tolérance, la mortalité n'est pas modifiée par rapport aux AVK. Il existe une diminution de l'incidence des hémorragies intracrâniennes graves avec les AOD, au dépend des hémorragies digestives, sans modification de la mortalité globale (14,23). Selon une étude hispano-américaine, le dabigatran (AOD) serait plus à risque de saignements toutes causes confondues et de saignements majeurs que la warfarine (AVK) (29).

1.1.3. LES HÉPARINES ET APPARENTÉS

L'utilisation de l'héparine comme anticoagulant remonte aux années 1940-1950. Les héparines non-fractionnées (HNF) ont été les premières utilisées. Elles existent sous forme calcique ou sodique et s'injectent respectivement par voie sous-cutanée et intraveineuse. Elles combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes, et peuvent être utilisées chez des patients porteurs d'une insuffisance rénale. Leur efficacité est soit évaluée par le dosage du temps de céphaline activé (TCA), soit par le dosage de l'activité anti-Xa. En cas de surdosage, le sulfate de protamine est utilisé.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont plus récentes. Elles s'injectent par voie sous-cutanée et ont une activité anti-Xa supérieure à leur activité anti-IIa. Leur efficacité est évaluée par le dosage de l'activité anti-Xa qui n'est indiqué qu'en cas de facteurs de risque. Elles sont contre-indiquées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). En cas de surdosage en HBPM, le sulfate de protamine est utilisé mais avec une moindre efficacité que pour les HNF.

Le fondaparinux (Arixtra[®]) est un inhibiteur sélectif du facteur Xa apparenté à l'héparine commercialisé depuis 2002. Sa dose dépend de l'indication et du poids du patient. Il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et n'est pas recommandé chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée. Il s'injecte par

voie sous-cutanée. Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage en fondaparinux (14,30).

1.1.4. AUTRES ANTICOAGULANTS

Les autres anticoagulants ont une utilisation restreinte ou spécialisée et n'ont donc pas été inclus dans ces travaux.

1.2. OBJECTIF DE LA THÈSE

Les AOD sont des médicaments que nous voyons de plus en plus en médecine générale, depuis qu'ils ont une indication dans la FA, les TVP et les EP.

Les firmes qui les commercialisent les ont présentés comme des médicaments « miracles » qui allaient rapidement remplacer les AVK grâce à leur simplicité d'utilisation et à l'absence du besoin de contrôler leur effet anticoagulant. Pourtant, les AOD ont rencontré les réticences de certains prescripteurs et des autorités publiques de santé (ANSM et HAS) qui ont publié à partir de juillet 2013 des mises en garde et des clarifications (12,14,22). L'Académie de Médecine a publié un avis courant 2014 (13). D'un autre côté, d'autres prescripteurs ont été enthousiasmés et ont recommandé les AOD de façon plus large que ce que préconisaient les agences nationales de santé.

Devant l'ambivalence et l'absence de consensus concernant l'utilisation des AOD, nous avons voulu savoir :

- Comment et par qui les AOD étaient prescrits.
- Si les publications des autorités publiques de santé ont eu une influence sur leur délivrance.

Nous avons orienté le travail en ciblant la région Midi-Pyrénées, afin de comparer nos résultats avec ceux d'études nationales.

1.2.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal était d'étudier les caractéristiques de la délivrance des AOD par rapport aux recommandations de la HAS à travers les critères suivants : types de prescription, mesure de la fonction rénale et situations à risque hémorragiques.

1.2.2. OBJECTIF SECONDAIRE

L'objectif secondaire de cette étude était de décrire mensuellement l'évolution de la délivrance des AOD comparée à celle des AVK et des héparines et apparentés, du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2013 en Midi-Pyrénées.

2. MÉTHODE

2.1. TYPE D'ÉTUDE

Nous avons réalisé une étude transversale, quantitative, descriptive et rétrospective utilisant les données médico-administratives de la base de données du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), centrée sur la région Midi-Pyrénées. Les patients étaient identifiés par un numéro d'anonymisation et un rang (supérieur à 1 en cas de jumeaux).

Les médicaments étaient identifiés par deux types de codes :

Code Identifiant de Présentation (codes CIP) :

Le code CIP est un identifiant correspondant à l'autorisation de mise sur le marché d'une présentation d'un médicament. Il se présente comme une suite de 7 ou 13 chiffres qui caractérise le médicament selon sa dose, sa galénique et le nombre d'unités dans chaque boîte.

Code du système de classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique (code ATC) :

Le code ATC est utilisé pour classer les médicaments. Les médicaments sont divisés en groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent et/ou leurs caractéristiques thérapeutiques ou chimiques. Il se présente sous la forme d'un code de 7 caractères (31).

La liste est décrite dans l'Annexe 1, p59.

Chaque type d'analyse biologique était identifié par un code indiqué dans la Table Nationale de Biologie, base de référence. Nous avons eu accès à la version 39 du document, datant du 04/07/2013.

La liste est décrite dans l'Annexe 2, p59.

Chaque médicament et examen biologique était identifié avec sa date de réalisation ou de délivrance.

La spécialité des médecins prescripteurs était caractérisée par un code allant de 1 à 99. Nous nous sommes intéressés aux médecins généralistes, cardiologues, médecins vasculaires et chirurgiens orthopédiques. Par la suite, le terme cardiologue sera utilisé indifféremment pour désigner les cardiologues ou les médecins vasculaires.

La liste est décrite dans l'Annexe 3, p59.

2.2. POPULATION

2.2.1. CRITÈRES D'INCLUSION

Ont été inclus les patients de 18 ans ou plus, résidant en Midi-Pyrénées, quelque soit leur régime de Sécurité Sociale et qui se sont vus délivrer au moins une boîte d'anticoagulants entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013.

Pour l'inclusion, l'âge des patients était déterminé au début de l'étude, en janvier 2010. Les caractéristiques de la population et des patients sous AOD étaient déterminées lors de la première ligne de délivrance d'anticoagulant et d'AOD de chaque patient (cf. Ligne de délivrance (LDD) : p18).

Les anticoagulants étudiés étaient :

- Les AVK (acénocoumarol, fluindione, warfarine).
- Les héparines et apparentés :
 - héparines non-fractionnées (HNF) (héparine calcique, héparine sodique).
 - héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (dalteparine, enoxaparine, nadroparine, tinzaparine).
 - fondaparinux.
- Les AOD (apixaban, dabigatran, rivaroxaban).

2.2.2. CRITÈRES D'EXCLUSION

Ont été exclus les patients :

- Ne s'étant pas vu délivrer d'anticoagulant pendant la période étudiée.
- Ne résidant pas en Midi-Pyrénées.
- Mineurs au début de l'étude (moins de 18 ans).
- Dont certaines données étaient manquantes ou aberrantes (rang différent de 1, trois types d'anticoagulants différents le même jour, doublons dans les délivrances) afin de disposer d'une base de données exploitable.

2.3. TERMES SPÉCIFIQUES

Pour chaque patient, des Lignes de délivrance, des Groupes de délivrance et des Groupes d'indication ont été définis selon les indications supposés de leurs prescriptions d'anticoagulants.

2.3.1. LIGNE DE DÉLIVRANCE (LDD) :

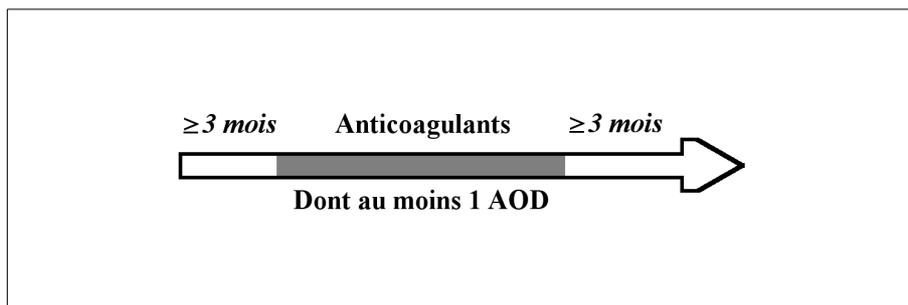
Une LDD représentait la délivrance d'un médicament donné (un CIP) un jour donné, quelque soit le nombre de boîtes de ce médicament délivrées ce jour.

2.3.2. GROUPE DE DÉLIVRANCE (GDD) :

Un GDD était un ensemble de délivrances d'anticoagulants, contenant au moins une délivrance d'AOD, et dont les bornes étaient définies par une absence de délivrance d'anticoagulant d'au moins 3 mois. (cf. infra : Figure 1)

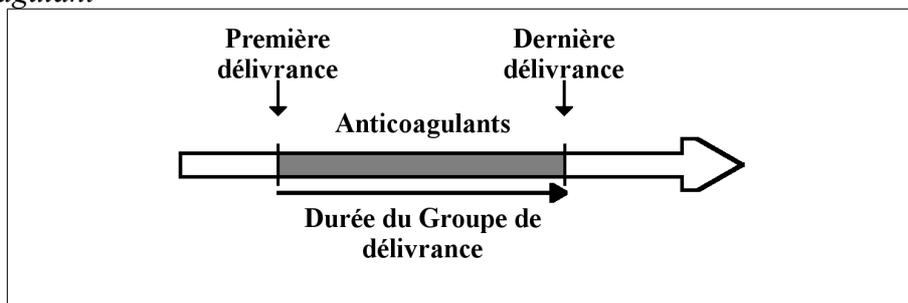
Il représentait une période d'utilisation d'anticoagulants chez un patient donné, pour une indication donnée.

Figure 1 : Définition d'un Groupe de délivrance



La durée d'un GDD qui avait plus d'une LDD correspondait à la durée comprise entre la première délivrance et la dernière délivrance d'anticoagulant. (cf. infra : Figure 2)

Figure 2 : Durée d'un Groupe de délivrance contenant plusieurs délivrances d'anticoagulant



La durée d'un GDD qui n'avait qu'une ligne de délivrance d'anticoagulant était définie par le nombre de jours de traitement permis par cette délivrance.

2.3.3. GROUPES D'INDICATION (GI) :

Chaque GI était défini par l'ensemble des GDD de tous les patients qui avaient la même indication. Trois GI ont été définis :

Le Groupe d'Indication n°1 concernait les prises d'anticoagulants pour raison orthopédique et traumatologique (pose d'une PTH ou d'une PTG).

- La durée des GDD était inférieure ou égale à 35 jours.
- Les doses suivantes étaient exclues car non-conformes à l'AMM : rivaroxaban 15 et 20 mg, apixaban 5 mg, dabigatran 150 mg.

Le Groupe d'indication n°2 concernait les prises d'anticoagulants pour raison cardiologique (FA non valvulaire, TVP ou EP).

- La durée des GDD était supérieure à 35 jours.
- Des médicaments cardiologiques non anticoagulants étaient délivrés durant la période du GI.

Le Groupe d'indication n°3 concernait les prises d'anticoagulants dont l'indication était indéterminée.

- La durée des GDD était inférieure ou égale à 35 jours avec du rivaroxaban aux dosages de 15 et 20 mg, de l'apixaban 5 mg ou du dabigatran 150 mg.

ou

- La durée des GDD était supérieure à 35 jours sans délivrance de médicament cardiologique non anticoagulant durant la période du GI.

2.4. MÉDICAMENTS CARDIOLOGIQUES

Les médicaments cardiologiques utilisés dans cette étude étaient ceux les plus susceptibles d'être employés en ambulatoire chez des patients atteints de pathologies cardiaques et de troubles du rythme :

- **Antiagrégants plaquettaires** : acide acétylsalicylique (aspirine), clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.
- **Médicaments anti-arythmiques** : digitaliques (digitoxine, digoxine), hydroquinidine, propafenone, flécaine, amiodarone, béta-bloquants (pindolol, propranolol, sotalol, nadolol, métoprolol, aténolol, acébutolol, bétaxolol, bisoprolol, céliprolol, esmolol, nébivolol, labétalol, carvédilol), inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem).

2.5. RESPECT DES RECOMMANDATIONS

Cette étude était basée sur les recommandations données par la HAS.

Lors de l'étude de LDD par rapport aux recommandations : le sexe, l'âge, l'AOD délivré et le prescripteur étaient définis pour chaque LDD.

2.5.1. TYPES DE PRESCRIPTION

Selon les recommandations, les AOD peuvent être prescrits en première intention pour la prévention des événements thrombo-emboliques après une chirurgie de PTH ou de PTG (GI n°1).

Dans les autres indications (prévention des événements thrombo-embolique dans la FA, traitement des TVP et des EP), ils ne doivent pas être prescrits en première intention et les AVK restent le traitement de référence (GI n°2).

Nous avons identifié trois principaux types de prescription des AOD : la primo-prescription, le switch et le reverse-switch.

Dans les exemples suivants, l'AOD que l'on voulait étudier était nommé AOD1.

2.5.1.1. PRIMO-PRESCRIPTION

Un AOD1 était dit en primo-prescription lorsqu'il était le premier anticoagulant d'un GDD.

2.5.1.2. SWITCH

Un AOD1 était dit en switch lorsque sa délivrance succédait à la délivrance d'un ou deux anticoagulants non-AOD dans un GDD.

2.5.1.3. REVERSE-SWITCH

Un AOD1 était dit en reverse-switch lorsqu'il était remplacé par un ou deux anticoagulants non-AOD dans un GDD.

2.5.1.4. SITUATIONS POSSIBLES

Il existait plusieurs situations, selon que l'AOD était seul ou non lors de la même délivrance, et selon la délivrance qui précédait et celle qui suivait. Ces situations sont détaillées dans les Tableaux 2 et 3 (cf. infra)

Tableau 2 : Type de prescription en cas de première délivrance du GDD

D est la 1ère délivrance d'1 GDD		Définition de AOD1 en D
D	D+1	
AOD1*	rien	Primo-prescription , Fin du GDD
AOD1	AOD1	Primo-prescription
AOD1	AOD2	Primo-prescription
AOD1	AOD1 + AOD2	Primo-prescription
AOD1	nonAOD	Primo-prescription + reverse switch
AOD1	nonAOD + AOD1	Primo-prescription + reverse switch
AOD1	nonAOD + AOD2	Primo-prescription
AOD1 + AOD2*	rien	Indéterminé, Fin du GDD
AOD1 + AOD2	AOD1	Changement AOD
AOD1 + AOD2	AOD2	Primo-prescription
AOD1 + AOD2	AOD1 + AOD2	Indéterminé
AOD1 + AOD2	nonAOD	Indéterminé
AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD1	Indéterminé
AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD2	Indéterminé
nonAOD + AOD1*	rien	Indéterminé, Fin du GDD
nonAOD + AOD1	AOD1	Switch
nonAOD + AOD1	AOD2	Indéterminé
nonAOD + AOD1	AOD1 + AOD2	Indéterminé
nonAOD + AOD1	nonAOD	Primo-prescription + reverse switch
nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD1	Indéterminé
nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD2	Indéterminé

* l'AOD était l'unique délivrance du GDD

Tableau 3 : Type de prescription hors première délivrance du GDD

Quelque soit le moment de D dans 1 GDD			Définition de AOD1 en D
D-1	D	D+1	
-	AOD1*	rien	Fin du GDD
-	AOD1	AOD1	Continuation AOD
-	AOD1	AOD2	Changement AOD
-	AOD1	AOD1 + AOD2	Changement AOD
-	AOD1	nonAOD	Reverse switch
-	AOD1	nonAOD + AOD1	Reverse switch
-	AOD1	nonAOD + AOD2	Indéterminé
AOD1	AOD1	-	Continuation AOD
AOD2	AOD1	-	Changement AOD
AOD1 + AOD2	AOD1	-	Changement AOD
nonAOD	AOD1	-	Switch
nonAOD + AOD1	AOD1	-	Switch
nonAOD + AOD2	AOD1	-	Indéterminé
-	AOD1 + AOD2*	rien	Fin du GDD
-	AOD1 + AOD2	AOD1	Changement AOD
-	AOD1 + AOD2	AOD2	Changement AOD
-	AOD1 + AOD2	AOD1 + AOD2	Indéterminé
-	AOD1 + AOD2	nonAOD	Indéterminé
-	AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD1	Indéterminé
-	AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD2	Indéterminé
AOD1	AOD1 + AOD2	-	Changement AOD
AOD2	AOD1 + AOD2	-	Changement AOD
AOD1 + AOD2	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé
nonAOD	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé
nonAOD + AOD1	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé
nonAOD + AOD2	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé
-	nonAOD + AOD1*	rien	Fin du GDD
-	nonAOD + AOD1	AOD1	Switch
-	nonAOD + AOD1	AOD2	Indéterminé
-	nonAOD + AOD1	AOD1 + AOD2	Indéterminé
-	nonAOD + AOD1	nonAOD	Reverse switch
-	nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD1	Indéterminé
-	nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD2	Indéterminé
AOD1	nonAOD + AOD1	-	Reverse switch
AOD2	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé
AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé
nonAOD	nonAOD + AOD1	-	Switch
nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé
nonAOD + AOD2	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé

- Peu important le type d'anticoagulant

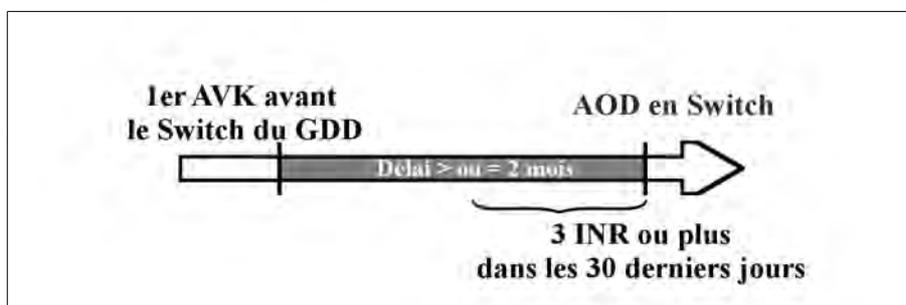
* l'AOD était la dernière délivrance du GDD

Dans le GI n°1, les recommandations ont été considérées comme suivies pour toutes les primo-prescriptions et pour tous les switches.

Dans le GI n°2, les recommandations ont été considérées comme suivies lorsque le premier AOD d'un GDD était délivré dans le cadre d'un switch, et qu'il était précédé par un traitement AVK mal équilibré.

Un traitement AVK mal équilibré était défini par une durée supérieure ou égale à 2 mois, avec au moins 3 délivrances d'INR dans les 30 jours précédant la première délivrance du switch. (cf. infra Figure 3)

Figure 3 : Traitement AVK mal équilibré



Dans le GI n°2, les recommandations ont été considérées comme non-suivies dans trois circonstances :

1) Lorsque le premier AOD d'un GDD était délivré dans le cadre d'un switch, et qu'il était précédé par un traitement AVK bien équilibré. (cf. p25 Figure 4)

Un traitement équilibré était défini par une durée supérieure ou égale à 2 mois avec 0, 1 ou 2 délivrances d'INR dans les 30 jours précédant la première délivrance du switch.

2) Lorsque le premier AOD d'un GDD était délivré dans le cadre d'un switch, et qu'il était précédé par un traitement AVK dont la durée était considérée comme insuffisante pour atteindre l'équilibre. (cf. p25 Figure 5)

La durée minimale d'un traitement AVK nécessaire pour déterminer s'il était équilibré ou non était de 2 mois.

3) Lorsque le premier AOD d'un GDD était délivré dans le cadre d'un switch et qu'il était précédé par un traitement d'héparine ou apparenté.

Figure 4 : Traitement AVK équilibré

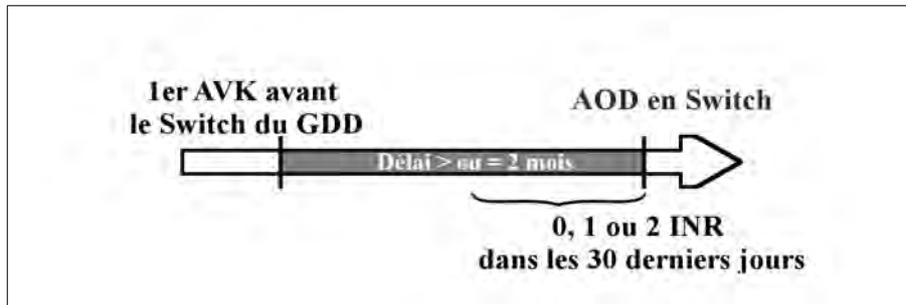
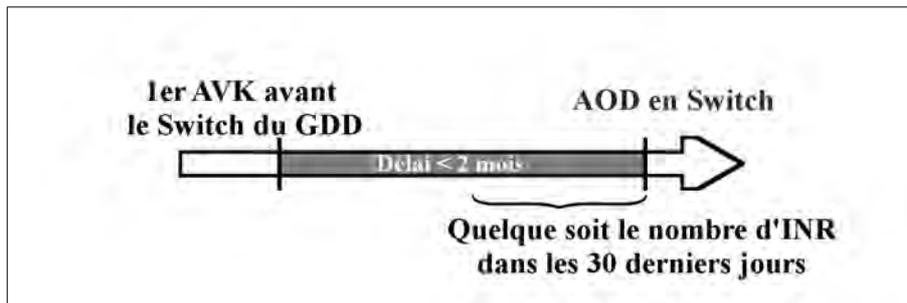


Figure 5 : Traitement AVK de durée insuffisante



2.5.2. FONCTION RÉNALE

Selon les recommandations, la fonction rénale doit être contrôlée à l'instauration du traitement par AOD puis une fois par an, voire plus souvent chez les patients à risque ou âgés (22).

Les recommandations ont été considérées comme suivies si un examen biologique contrôlant la fonction rénale (créatininémie, clairance de la créatinine) avait été réalisé durant les trois mois précédant ou suivant la première délivrance d'un AOD pour un patient donné, puis au moins une fois par an pendant la délivrance de l'AOD (au moins une délivrance par an).

2.5.3. SITUATIONS À RISQUE HÉMORRAGIQUE

2.5.3.1. SELON L'ÂGE DU PATIENT

Groupe d'indication n°1 : selon les recommandations, les patients sous dabigatran qui ont 75 ans ou plus doivent avoir une dose ajustée de 75 mg.

Groupe d'indication n°2 : selon les recommandations, les patients sous dabigatran qui ont entre 75 et 79 ans peuvent avoir une dose ajustée de 110 mg ou une dose de 150 mg selon les facteurs hémorragiques associés (non connus dans cette étude). Les patients sous dabigatran qui ont 80 ans ou plus doivent avoir une dose ajustée de 110 mg. Les patients sous apixaban qui ont 80 ans ou plus peuvent avoir une dose ajustée de 2,5 mg ou normale (5 mg) selon les facteurs hémorragiques associés (non connus dans cette étude).

Les recommandations ont été considérées comme suivies dans les conditions suivantes :

Dabigatran :

GI n°1 : Patients ≥ 75 ans avec dose ajustée de 75 mg

GI n°2 : Patients ≥ 80 ans avec dose ajustée de 110 mg

Les recommandations ont été considérées comme non suivies dans les conditions suivantes :

Dabigatran :

GI n°1 : Patients ≥ 75 ans avec au moins une délivrance à la dose de 110 mg ou une dose plus élevée (150 mg).

GI n°2 : Patients ≥ 80 ans avec au moins une délivrance à la dose de 150 mg ou une dose plus faible (75 mg).

Le respect des recommandations était inconnu mais la situation était considérée comme à risque hémorragique dans les conditions suivantes :

Dabigatran :

GI n°2 : Patients de 75-79ans avec au moins une délivrance à la dose de 150 mg.

Apixaban :

GI n°2 : Patients de ≥ 80 ans avec au moins une délivrance à la dose de 5 mg.

2.5.3.2. SELON LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dans les chapitres suivants, un médicament était considéré comme concomitant avec un AOD, lorsque sa délivrance avait lieu dans les 15 jours qui précédaient ou suivaient une délivrance d'AOD.

2.5.3.2.1. VÉRAPAMIL, QUINIDINIQUES ET AMIODARONE

Selon les recommandations, le dabigatran doit être prescrit à dose ajustée (75 mg pour le GI n° 1, 110 mg pour le GI n°2) dans les situations suivantes :

GI n°1 : prise concomitante avec du vérapamil, des quinidiniques ou de l'amiodarone.

GI n°2 : prise concomitante avec du vérapamil.

2.5.3.2.2. ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Selon les recommandations, un AOD peut être prescrit de façon concomitante avec des antiagrégants plaquettaires, mais avec prudence : c'est une situation à risque hémorragique, sans pour autant qu'un ajustement de la dose de l'AOD soit recommandé.

2.6. PATIENTS DÉCÉDÉS

Nous avons voulu voir si les patients décédés lors de l'étude avaient pris un anticoagulant dans les 3 mois précédant le décès.

2.7. INDICATEURS DE LA DÉLIVRANCE DES ANTICOAGULANTS

Deux indicateurs de la délivrance ont été utilisés pour étudier l'évolution de la délivrance des anticoagulants : la dose délivrée journalière et le nombre de patients traités. Ils ont été étudiés tous les mois pendant la durée de l'étude.

2.7.1. DOSE DÉLIVRÉE JOURNALIÈRE

La Dose Délivrée Journalière (DDJ) ou Defined Daily Dose en anglais (DDD) est une unité définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour comparer la consommation de médicaments entre différentes populations. La DDD est équivalente à une journée de traitement à la dose de référence.

La liste des DDD des anticoagulants étudiés est présentée dans l'Annexe 4, p60.

Pour calculer le nombre de DDD, il fallait disposer de la quantité en milligrammes (mg) du médicament sur une période de temps donnée, et diviser cette quantité par la valeur de la DDD en milligrammes pour ce même médicament. Ce qui donnait l'équation suivante :

$$\frac{[(\text{Nombre de boîtes délivré à chaque unité de temps}) \times (\text{Nombre de gélules, comprimés, sachets, etc. contenus dans chaque boîte}) \times (\text{dose en mg des gélules, comprimés, sachets, etc.})]}{\text{Divisé par}} \\ \text{DDD en mg de cette spécialité}$$

Le nombre de DDD de chaque spécialité d'AOD délivrée par mois était déterminé par la somme des nombres de DDD associés à toutes les types de boîtes de cette spécialité délivrées par mois. Chaque type de boîte étant défini par un Code CIP.

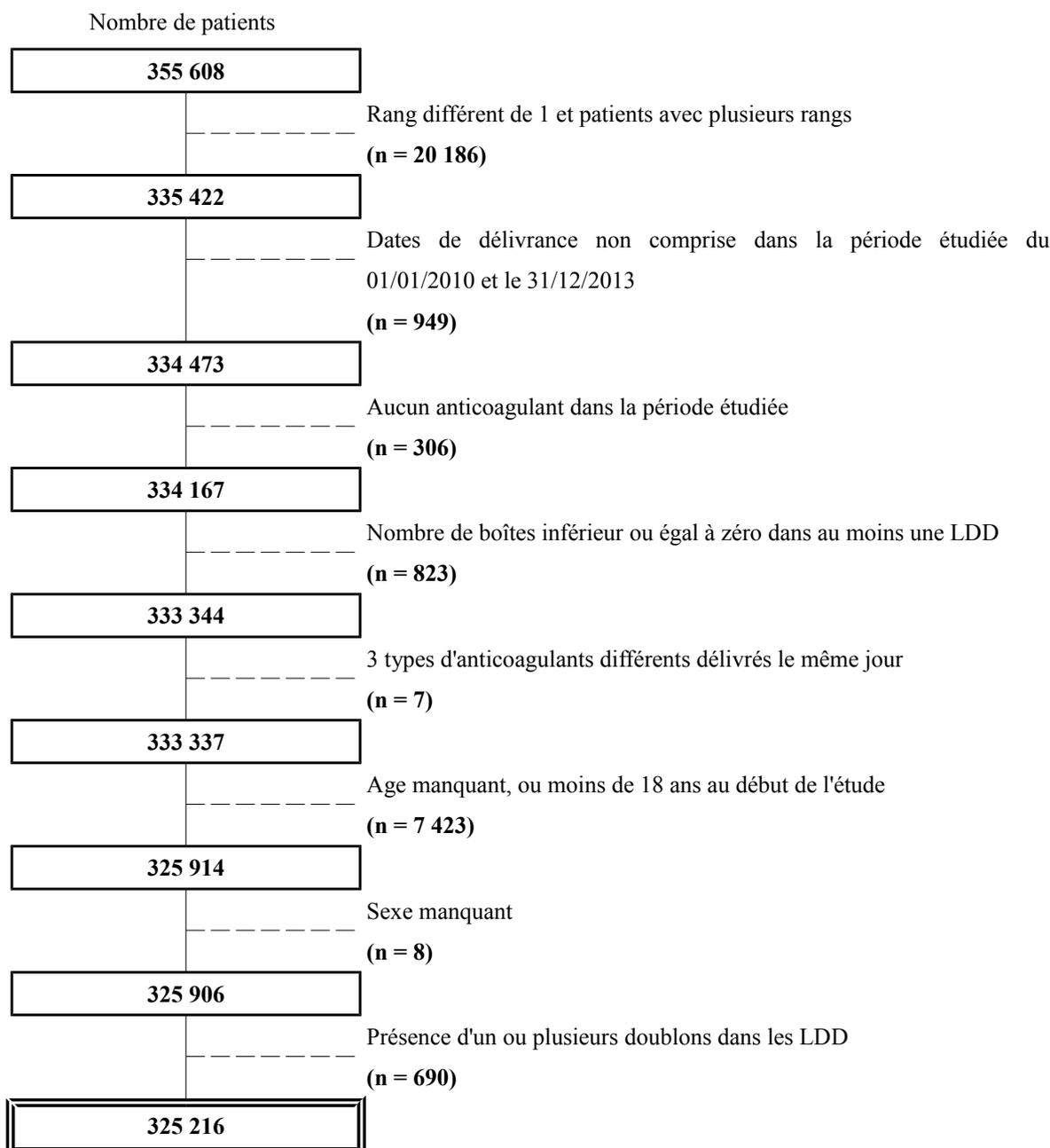
2.7.2. NOMBRE DE PATIENTS TRAITÉS

Le nombre de patients traités par mois a été utilisé en complément du nombre de DDD qui permettait d'évaluer la quantité de médicaments délivrés à une période de temps donné, mais n'était pas informatif sur le nombre de patients exposés à ces médicaments.

3. RÉSULTATS

3.1. POPULATION

Tableau 4 : Flow chart



Parmi les 355 608 patients identifiés, 325 216 (91,5%) ont été inclus, et 30 392 (8,5%) ont été exclus.

3.1.1. PATIENTS AYANT REÇU AU MOINS UNE DOSE D'ANTICOAGULANT (POPULATION DE L'ÉTUDE)

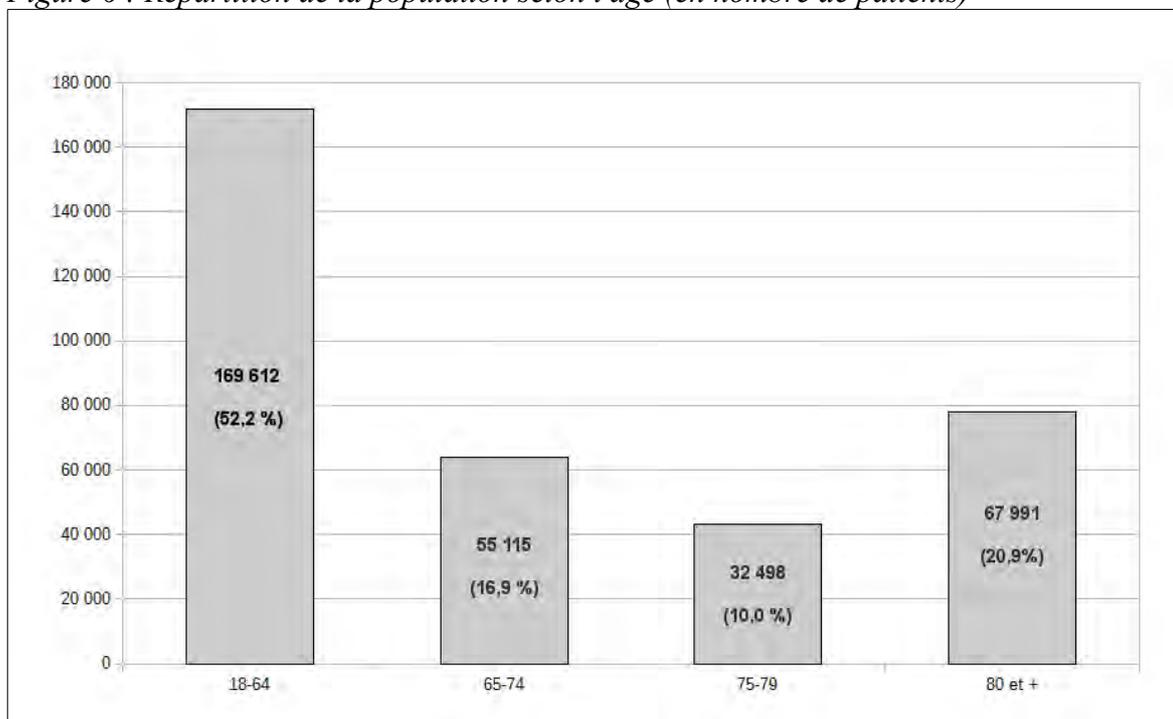
Les patients inclus avaient tous reçu au moins une délivrance d'un anticoagulant (que ce soit un AVK, un AOD ou une héparine ou apparenté).

Il y avait 183 351 femmes (soit 56,4 %) et 141 865 hommes (soit 43,6 %).

Les patients de 18-64 ans étaient les plus nombreux (169 612 ; 52,2 %). Les patients de 75-79 ans étaient les moins nombreux et représentaient 10,0 % de la population.

La répartition de la population selon l'âge est décrite dans la Figure 6 (cf. infra.)

Figure 6 : Répartition de la population selon l'âge (en nombre de patients)



Le détail des caractéristiques de la population est indiqué dans l'Annexe 5, p61.

3.1.2. PATIENTS AYANT REÇU AU MOINS UNE DOSE D'AOD

Les patients qui s'étaient vu délivrer au moins une dose d'un AOD étaient au nombre de 22 142 (6,8 % de la population). Ce qui représentait 434 474 LDD (5,5 %, dont 129 804 contenaient un AOD) et 23 187 GDD (4,1%).

Chez ces patients :

- 39,1 % (8 652 patients) s'étaient vu délivrer des AOD dans une indication orthopédique (GI n°1)
- 46,5 % (10 303 patients) dans une indication cardiologique (GI n°2)
- 16,1 % (3 568 patients) dans une indication indéterminée (GI n°3)

La part des femmes et des hommes à recevoir un AOD a semblé équivalente, 10 974 (49,6 %) et 11 168 (50,4 %) respectivement. Les patients de 75-79 ans étaient les moins nombreux et représentaient 15,6 % des patients ayant pris au moins un AOD.

Le détail des caractéristiques des patients s'étant vu délivrer au moins un AOD est indiqué dans l'Annexe 5, p61.

3.2. OBJECTIF PRINCIPAL

3.2.1. TYPES DE PRESCRIPTION DES AOD

Les patients ayant reçu au moins une délivrance d'AOD étaient au nombre de 22 142, ce qui représentait 129 804 LDD et 23 187 GDD contenant un AOD.

Parmi ceux-ci, 22 058 patients (99,6 %) ont reçu au moins un AOD en primo-prescription, en switch ou en reverse-switch, ce qui représentait 29 649 LDD (22,8 %) et 23 089 GDD (99,6 %). Ils se répartissaient ainsi :

- 15 172 patients (68,7 %) ont reçu au moins un AOD en primo-prescription
- 7 770 patients (35,2 %) en switch
- 3 995 patients (18,1 %) en reverse-switch

Le type de prescription du premier AOD des 84 patients restants (0,4 %) était indéterminé.

Parmi les 129 804 LDD contenant un AOD :

- 17 504 (13,5 %) ont concerné la première délivrance d'un GDD et 112 300 (86,5 %) ont concerné une autre délivrance d'un GDD. Leur type de prescription est indiqué dans les Annexes 6 (p62) et 7 (p63).
- La majorité (77,2 %) n'étaient ni en primo-prescription, ni en switch, ni en

reverse-switch. Il s'agissait soit de la continuation ou d'un changement d'AOD, soit de la dernière délivrance d'un GDD, soit d'une prescription indéterminée.

Les primo-prescriptions seules ont représenté 12,6 % des LDD. Les autres types de prescription représentaient moins de 10 % chacune (cf. Tableau 5, infra).

Tableau 5 : Répartitions des Lignes de délivrance selon le type de prescription

Type de prescription	LDD	%
<i>Aucun</i>	100 155	77,2
<i>Primo-prescription seule</i>	16 356	12,6
<i>Switch seul</i>	8 408	6,5
<i>Reverse-switch seul</i>	2 879	2,2
<i>Switch + reverse-switch</i>	1 107	0,9
<i>Primo-prescription + reverse-switch</i>	899	0,7
Total	129 804	100,0

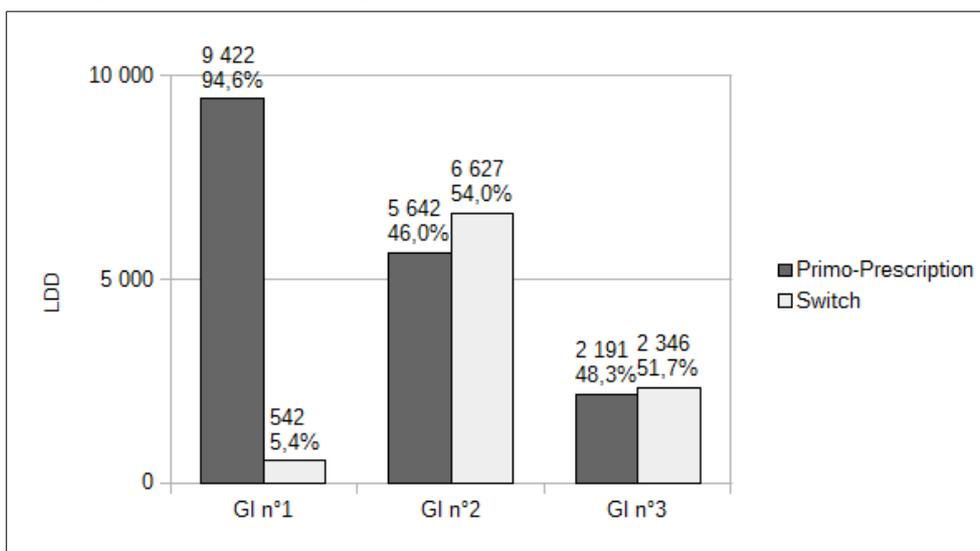
3.2.1.1. CARACTÉRISTIQUES DES LDD D'AOD SELON LE GI, LE TYPE DE PRESCRIPTION, LE SEXE, L'ÂGE, L'AOD ET LE PRESCRIPTEUR

Dans ce chapitre, les primo-prescriptions et les switches ont été décrits séparément des reverse-switches car ils ne pouvaient pas être comparés (une LDD en reverse-switch pouvant également être en primo-prescription ou en switch).

Contrairement aux switches, les primo-prescriptions ont été significativement plus nombreuses dans le GI n°1 (9 422 LDD ; 94,6 %) que dans le GI n°2 (5 642 LDD ; 46,0 %) (Test du Chi2, $p < 0,0001$).

La répartition des primo-prescriptions et des switches en fonction du GI est détaillée dans la Figure 7 (cf. infra)

Figure 7 : Répartition des Primo-prescriptions et des switches selon le GI



3.2.1.1.1. GI N°1 : INDICATION ORTHOPÉDIQUE

Les proportions des femmes et des hommes n'ont pas été significativement différentes entre les primo-prescriptions et les switches (Test du Chi2, $p=0,29$).

Les primo-prescription et les switches ont été plus nombreux dans la catégorie d'âge des 18-64 ans (40,4 % et 49,4 % respectivement) que dans les autres catégories d'âge. Il existait un lien significatif entre les catégories d'âge et le type de prescription (Test du Chi2, $p<0,0001$).

Le rivaroxaban était l'AOD le plus délivré en primo-prescription (72,7 % des LDD) et en switch (81,0 % des LDD). Il existait un lien significatif entre les différentes molécules d'AOD et le type de prescription (Test du Chi2, $p<0,0001$).

Les généralistes étaient à l'origine de la majorité des primo-prescriptions et des switches. Leur part dans les prescription a été significativement plus importante dans les switches (70,5 %) que dans les primo-prescriptions (48,2 %).

La part des chirurgiens orthopédiques a été significativement plus importante dans les primo-prescriptions (28,1 %) que dans les switches (5,0 %), contrairement à celle des cardiologues (6,4 % et 14,2 % respectivement).

(Test du Chi2 comparant le type de prescription et le prescripteur, $p<0,0001$).

Les reverse-switches ont semblé plus nombreux chez les femmes (56,2 %) et chez les patients de 18-64 ans (42,1%). Ils ont concerné le rivaroxaban dans 83,1 % des cas. Les

généralistes ont prescrit 48,0 % des reverse-switches et les chirurgiens orthopédiques 30,9 %.

Le détail des LDD du GI n°1 est indiqué dans l'Annexe 8, p64

3.2.1.1.2. GI N°2 : INDICATION CARDIOLOGIQUE

Les proportions des femmes et des hommes n'ont pas été significativement différentes entre les primo-prescriptions et les switches (test du Chi2, p=0,20).

Les primo-prescriptions et les switches ont été plus nombreux dans la catégorie d'âge des 80 ans et plus (37,7 % et 37,9 % des LDD respectivement). Il existait un lien significatif entre les catégories d'âge et le type de prescription (test du Chi2, p=0,01).

Le dabigatran était l'AOD le plus délivré en primo-prescription et en switch (55,2 % et 51,0 %). Il existait un lien significatif entre les différents AOD et le type de prescription (test de Fisher, p<0,0001).

Les généralistes étaient à l'origine de plus de primo-prescriptions et de switches que les autres prescripteurs. Leur part dans les prescriptions était significativement supérieure dans les switches (67,8 %) par rapport aux primo-prescriptions (48,5 %).

La part des cardiologues a été significativement plus importante dans les primo-prescriptions (41,1 %) que dans les switches (25,0 %)

(Test du Chi2 comparant le type de prescription et le prescripteur, p<0,0001).

Les reverse-switches ont semblé plus nombreux chez les hommes (50,7 %) et chez les patients de 80 ans et plus (38,4 %). Il ont concerné le dabigatran dans 55,4 % des cas. Les généralistes avaient prescrit 81,4 % des reverse-switches et les cardiologues 13,7 %.

Le détail des LDD du GI n°2 est indiqué dans l'Annexe 9, p65.

3.2.1.1.3. GI N°3 : INDICATION INCONNUE

Le GI n°3 concernait 2 191 primo-prescriptions, 2 346 switches et 1 036 reverse-switches. Le détail des LDD du GI n°3 est indiqué dans l'Annexe 10, p66.

3.2.1.2. SUIVI DES RECOMMANDATIONS POUR LES DIFFÉRENTS TYPES DE PRESCRIPTION

Recommandations respectées :

Les recommandations ont été respectées selon nos critères dans 9 972 LDD (47,3 %).

GI n°1 : La totalité des LDD (n = 9 964) respectaient les recommandations, soit toutes les primo-prescriptions (9422 LDD ; 94,6 %) et tous les switches (542 LDD ; 5,4 %).

GI n°2 : 0,1 % des switches (n = 8 LDD) respectaient les recommandations et avaient remplacé un traitement AVK mal équilibré.

Recommandations non respectées :

Les recommandations n'ont pas été respectées selon nos critères dans 11 118 LDD (52,7 %).

GI n° 2 : Toutes les primo-prescriptions étaient par définition considérées comme hors recommandations soit 5 642 LDD.

Concernant les switches, 99,8 % (n = 5 476) ne respectaient pas les recommandations :

- 72,5 % (n = 3 974) avaient remplacé un traitement AVK de durée insuffisante pour le déclarer mal équilibré et concernaient 3 968 patients.
- 1,5 % (n = 81) avaient remplacé un traitement AVK bien équilibré et concernaient 81 patients.
- 25,9 % (n = 1 421 LDD) avaient concerné une héparine ou une molécule apparentée.

Le sexe (test de Fischer, p=1), l'âge (test de Fischer, p=0,61) et le prescripteur (test de Fischer, p=1) n'ont pas eu d'impact sur le respect de nos critères de recommandation.

Le détail de la répartition des switches selon le respect des recommandations est présenté dans l'Annexe 11, p67.

3.2.2. FONCTION RÉNALE

Les recommandations concernant la fonction rénale ont été respectées chez la majorité des patients (62,3 %).

Le sexe n'a pas eu d'impact sur le respect des recommandations (test du Chi2, p=0,08).

La proportion des patients de 80 ans et plus a été plus importante lorsque les recommandations étaient respectées (30,8 %) que lorsqu'elles n'étaient pas respectées (23,7 %). En revanche, la proportion des patients de 18-64 ans a été moins importante lorsque les recommandations étaient respectées (24,9 %) que lorsqu'elles n'étaient pas respectées (35,9 %) (test du Chi2, p<0,0001).

Le détail de la répartition des patients selon le respect des recommandations sur la fonction rénale est présenté dans l'Annexe12, p67.

3.2.3. RECOMMANDATIONS ET RISQUES HÉMORRAGIQUES SELON L'ÂGE

3.2.3.1. PATIENTS DE 75 ANS OU PLUS SOUS DABIGATRAN POUR UNE INDICATION ORTHOPÉDIQUE

Parmi les 852 patients de 75 ans ou plus qui avaient reçu au moins une délivrance de dabigatran dans le GI n°1 :

- 304 patients (35,7 %) respectaient les recommandations (dose de 75 mg uniquement) ce qui représentait 395 LDD (35,0 %).

- 548 patients (64,3 %) ne respectaient pas les recommandations (au moins une dose de 110 mg) ce qui représentait 733 LDD (65,0 %). Aucune dose de 150 mg n'avait été délivré.

Les LLD de dabigatran concernant des patients de 75 ans et plus ont majoritairement concerné des femmes. La part des femmes a été significativement plus importante dans le suivi des recommandations (70,1 %) que hors des recommandations (59,3 %) (test du Chi2, p=0,02)

La part des généralistes et des cardiologues a été significativement plus importante pour les

LDD hors recommandations (63,6 % et 15,8 % respectivement) que pour celles respectant les recommandations (58,5 % et 3,0 % respectivement), contrairement à celle des chirurgiens orthopédiques (8,7 % hors recommandations et 13,9 % selon les recommandations) (test du Chi2, $p < 0,0001$).

Le détail de ces délivrances est présenté dans l'Annexe 13, p68.

3.2.3.2. PATIENTS DE 80 ANS OU PLUS SOUS DABIGATRAN POUR UNE INDICATION CARDIOLOGIQUE

Parmi les 2 470 patients de 80 ans ou plus qui avaient reçu au moins une délivrance de dabigatran dans le GI n°2 :

- 2052 patients (83,1 %) respectaient les recommandations (dose de 110 mg uniquement) ce qui représentait 21 389 LDD (90,5 %).
- 418 patients (16,9 %) ne respectaient pas les recommandations :
 - Dont 248 (59,3 %) avaient reçu au moins une dose de 75 mg ce qui représentait 1 299 LDD (5,5 %).
 - Dont 182 (43,5 %) avaient reçu au moins une dose de 150 mg ce qui représentait 942 LDD (4,0 %).

Les LLD de dabigatran concernant des patients de 80 ans et plus ont majoritairement concerné des femmes, que les recommandations soient suivies (60,9 % de femmes) ou non (63,4 % de femmes) (test du Chi2, $p = 0,02$).

Les LLD hors recommandation à la dose de 75 mg ont significativement plus concerné les femmes (70,2 %) que celles à la dose de 150 mg (54,2 %) (test du Chi2, $p < 0,001$)

La part des LDD respectant les recommandations et prescrites par les chirurgiens orthopédiques était significativement inférieure à celle des autres spécialités de prescripteurs (40,0 % versus 90,4 % pour les médecins généralistes et 91,7 % pour les cardiologues). (test de Fisher, $p < 0,0001$)

Le détail de ces délivrances est présenté dans l'Annexe 14, p68.

3.2.3.3. PATIENTS DE 75 À 79 ANS SOUS DABIGATRAN POUR UNE INDICATION CARDIOLOGIQUE

Parmi les 1 185 patients de 75-79 ans qui avaient reçu au moins une délivrance de dabigatran dans le GI n°2 :

- 850 (71,7 %) n'avaient pas reçu de dose potentiellement à risque hémorragique (dose reçue de 110 mg uniquement) et représentaient 8 170 (78,3%) LDD.
- 335 (28,3 %) avaient reçu au moins une dose potentiellement à risque hémorragique (dose de 150 mg) et représentaient 2 270 (21,7 %) LDD.

La part des femmes a été significativement plus importante pour les LDD ne présentant pas de risque hémorragique lié à la dose (50,4 %), que pour celles à risque hémorragique (45,6 %) (test du Chi2, $p < 0,0001$).

La répartition des LDD présentant un risque hémorragique dû à la dose et de celles ne présentant pas de risque n'a pas été impactée par la spécialité du prescripteur (test de Fisher, $p = 0,05$).

Le détail de ces délivrances est présenté dans l'Annexe 15, p69 .

3.2.3.4. PATIENTS DE 80 ANS ET PLUS SOUS APIXABAN POUR UNE INDICATION CARDIOLOGIQUE

Parmi les 5 patients de 80 ans et plus qui avaient reçu au moins une délivrance d'apixaban dans le GI n°2, aucun n'avait eu de dose de 5mg à risque d'hémorragie. Les hommes ont eu plus de LDD (15 ; 88,2 %) que les femmes (2 ; 11,8 %). 14 LDD avaient été prescrites par des généralistes et 3 par une spécialité autre (ni cardiologue ni chirurgien orthopédique).

3.2.4. RECOMMANDATIONS ET RISQUES HÉMORRAGIQUES SELON LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

3.2.4.1. DABIGATRAN ET VÉRAPAMIL

3.2.4.1.1. DANS LE GI N°1 :

Parmi les 22 patients ayant reçu concomitamment du dabigatran et du vérapamil pour une indication orthopédique :

- 4 patients (18,2 %) respectaient les recommandations (dose de 75 mg uniquement) ce qui représentait 7 (25 %) LDD.
- 18 patients (81,8 %) ne respectaient pas les recommandations (au moins une dose de 110 mg) ce qui représentait 21 (75 %) LDD.

Le sexe et l'âge n'ont pas eu d'impact sur le respect des recommandations (test de Fisher, $p=1$ et $p=0,28$ respectivement)

La part des généralistes et des cardiologues a été significativement supérieure pour les LDD hors recommandations (76,2 % et 19,0 % respectivement) par rapport à celle des LDD respectant les recommandations (28,6 % et 14,3 % respectivement) (test de Fisher, $p=0,004$).

Une seule délivrance avait été prescrite par un chirurgien orthopédique et ne respectait pas les recommandations.

Le détail de ces délivrances est présenté dans l'Annexe 16, p70.

3.2.4.1.2. DANS LE GI N°2 :

Parmi les 118 patients ayant reçu concomitamment du dabigatran et du vérapamil pour une indication cardiologique :

- 93 patients (78,8%) respectaient les recommandations (uniquement à la dose de 110 mg), ce qui représentait 502 LDD (77,8 %).
- 37 patients (31,4 %) ne respectaient pas les recommandations :
 - Dont 6 (16,2 %) avaient reçu au moins une dose de 75 mg, ce qui

représentait 31 LDD (4,8 %).

- Dont 31 (83,8 %) avaient reçu au moins une dose de 150 mg, ce qui représentait 112 LDD (17,4 %).

La part des femmes a été significativement plus importante dans les LDD respectant les recommandations (53,2 %) que dans celles hors recommandations (35,0 %) (test du Chi2, $p=0,0001$). Concernant les LDD ne respectant pas les recommandations, la part des femmes a été significativement plus importante à la dose de 75 mg (74,2 %) qu'à la dose de 150 mg (24,1%) (test du Chi2, $p<0,0001$).

Contrairement aux autres catégories d'âge, la part des 18-64 a été significativement plus importante dans les LDD hors recommandations (toutes doses confondues) (36,4 %) que dans celles respectant les recommandations (9,2 %) (test du Chi2, $p<0,0001$). Il y avait un lien significatif entre les catégories d'âge et la dose des LDD ne respectant pas les recommandations (test du Chi2, $p<0,0001$).

La part des différents prescripteurs n'a pas été différente selon que les recommandations ont été suivies ou non (test de Fisher, $p=0,50$)

Le détail de ces délivrances est présenté dans l'Annexe 17, p71.

3.2.4.2. DABIGATRAN ET AMIODARONE

Parmi les 250 patients ayant reçu concomitamment du dabigatran et de l'amiodarone pour une indication orthopédique :

- 22 patients (8,8 %) respectaient les recommandations (uniquement à la dose de 75 mg) et représentaient 35 LDD (10,6 %).

- 228 patients (91,2 %) ne respectaient pas les recommandations et ont reçu au moins une dose de 110 mg. Ils représentaient 294 LDD (89,4%).

Le sexe, l'âge et le prescripteur n'ont pas eu d'impact sur le respect des recommandations (test du Chi2, $p=0,15$; test de Fisher, $p=0,08$; test de Fisher, $p=0,15$ respectivement).

Le détail de ces délivrances est présenté dans l'Annexe 18, p72.

3.2.4.3. DABIGATRAN ET QUINIDINIQUE

Seul un patient a reçu deux délivrances de dabigatran concomitantes à une délivrance d'un quinidinique (hydroquinidine) dans une indication orthopédique et qui ne respectaient pas les recommandations (dose de 110 mg au lieu de 75 mg). Il s'agissait d'une femme dont l'âge était compris entre 75 et 79 ans. L'une des délivrances était prescrite par un cardiologue, l'autre par un généraliste.

3.2.4.4. ANTICOAGULANTS ET ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

Parmi les 129 804 LDD d'AOD, 7,1 % (n = 9 165) étaient associées à un antiagrégant plaquettaire :

- 6,8 % (n = 818) des LDD du GI n°1
- 7,9 % (n = 7 624) des LDD du GI n°2

La part des hommes dans les LDD a été significativement plus importante lorsqu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant à l'AOD qu'en son absence :

- **GI n°1** : 61,0 % contre 47,1 % (test du Chi2, p<0,0001)
- **GI n°2** : 70,4 % contre 49,7 % (test du Chi2, p<0,0001)

Concernant les catégories d'âge :

- **GI n°1** : la catégorie d'âge des 65-74 ans a été la plus importante lorsqu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant à l'AOD (32,2 %) alors qu'il s'agissait de celle des 18-64 ans en son absence (42,8 %).

Il y avait un lien significatif entre les catégories d'âge et le fait qu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant à un AOD ou non (test du Chi2, p<0,0001).

- **GI n°2** : la catégorie d'âge des 80 ans et plus a été la plus importante qu'un antiagrégant plaquettaire soit concomitant (38,6 %) ou non (41,0 %).

Il y avait un lien significatif entre les catégories d'âge et le fait qu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant à un AOD ou non (test du Chi2, p<0,0001).

Il y avait un lien significatif entre les catégories d'âge et le fait qu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant à un AOD ou non. (test du Chi2, p<0,0001).

Concernant les spécialités des prescripteurs :

- La part des généralistes était majoritaire. Dans le GI N°1, elle a été plus importante lorsqu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant (57,2 %) qu'en son absence (52,7 %). Dans le GI n°2, elle a été plus importante lorsqu'il n'y avait pas d'antiagrégant plaquettaire concomitant (87,7 % contre 84,5 %).

- Dans les GI (n°1 et 2), la part des cardiologues était plus importante lorsqu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant à l'AOD (13,0 % et 12,0 % respectivement) qu'en son absence (6,3 % et 9,5 % respectivement).

- Dans le GI n°1, la part des chirurgiens orthopédiques a été moins importante lorsqu'un antiagrégant plaquettaire était concomitant à l'AOD (12,8 %) qu'en son absence (25,3 %). Dans le GI n°2, elle a été équivalente qu'un antiagrégant plaquettaire soit concomitant à l'AOD (0,1 %) ou non (0,1 %).

(test du Chi2, $p < 0,0001$ pour les GI n°1 et n°2)

Le détail de ces délivrances est présenté en annexe (p73 Annexe 19 : Caractéristiques des LDD d'AOD concomitants ou non à des antiagrégants plaquettaires (AAP)).

3.2.5. DÉCÈS

Au cours de la période étudiée, 22 patients sont décédés (1 patient avait été exclu car il avait reçu une délivrance après son décès) dont :

- 5 (22,7 %) avaient reçu un anticoagulant pour raison orthopédique

- 1 femme et 4 hommes de 80 ans ou plus.

- Leur dernier anticoagulant était un AOD (le dabigatran chez 2 patients et le rivaroxaban chez 3 patients)

- 13 (53,1 %) pour raison cardiologique

- 6 femmes et 7 hommes.

- 1 patient avait 75 à 79 ans, les 12 autres 80 ans ou plus.

- Leur dernier anticoagulant était un AOD chez 11 d'entre-eux (le dabigatran pour 7 patients, le rivaroxaban pour 4 patients) et une héparine ou apparenté pour les 2 autres (enoxaparine et tinzaparine).

Il n'y avait pas de lien significatif entre l'indication, le sexe, l'âge des patients, et le dernier anticoagulant utilisé (test de Fischer, $p \geq 0,05$).

Le détail des caractéristiques de ces décès comprenant le GI n°3 est présenté dans l'Annexe 20, p74.

Parmi ces 22 patients décédés, 6 (27,3 %) avaient respecté toutes les recommandations, et 16 (72,7%) n'en avaient pas respecté au moins une. Il n'y avait pas de différence significative entre le respect des recommandations et le fait d'être décédé ou non (test du Chi2, $p=0,2$).

Le respect des recommandations des patients décédés ou non est présenté dans l'Annexe 21, p74.

Au total :

Les patients ayant reçu au moins un AOD et qui avaient respecté toutes les recommandations étaient 9 309 (42,0 %). Les 12 833 (58,0 %) autres patients n'en avaient pas respecté au moins une.

Ces résultats sont présentés sous forme de tableau dans l'Annexe 21, p74.

3.3. OBJECTIF SECONDAIRE

Du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2013, 100 714 090,14 doses journalières d'anticoagulants ont été délivrées.

Les Figure 8 et 9 (cf. infra) décrivent l'évolution mensuelle de la délivrance et des patients sous AVK, AOD et héparines et apparentés.

Figure 8 : Evolution mensuelle de la délivrance des AVK, AOD et héparines et apparentés

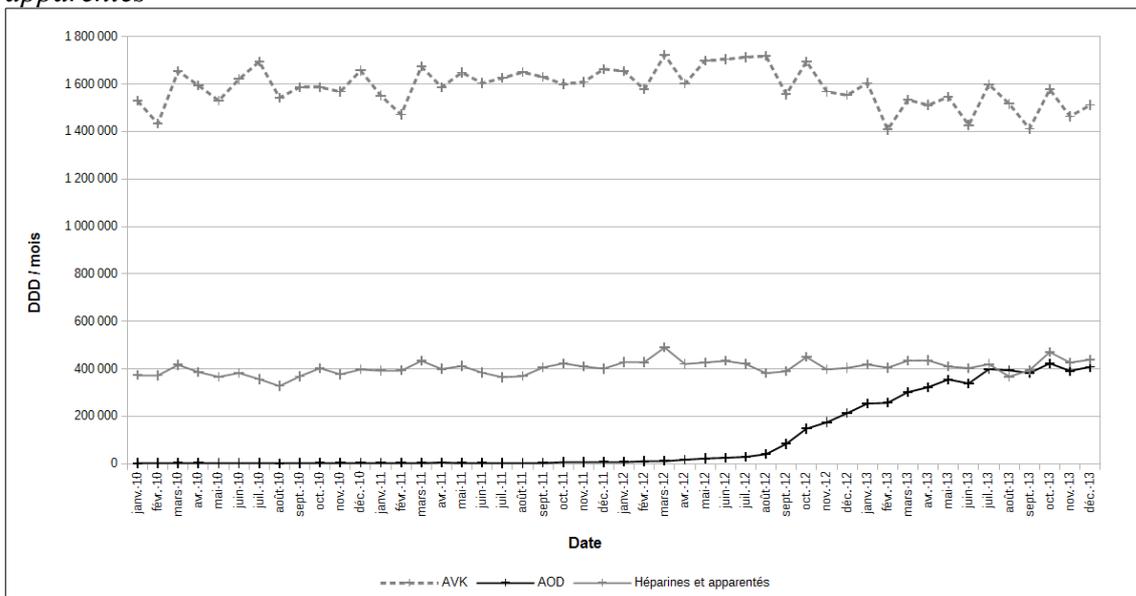
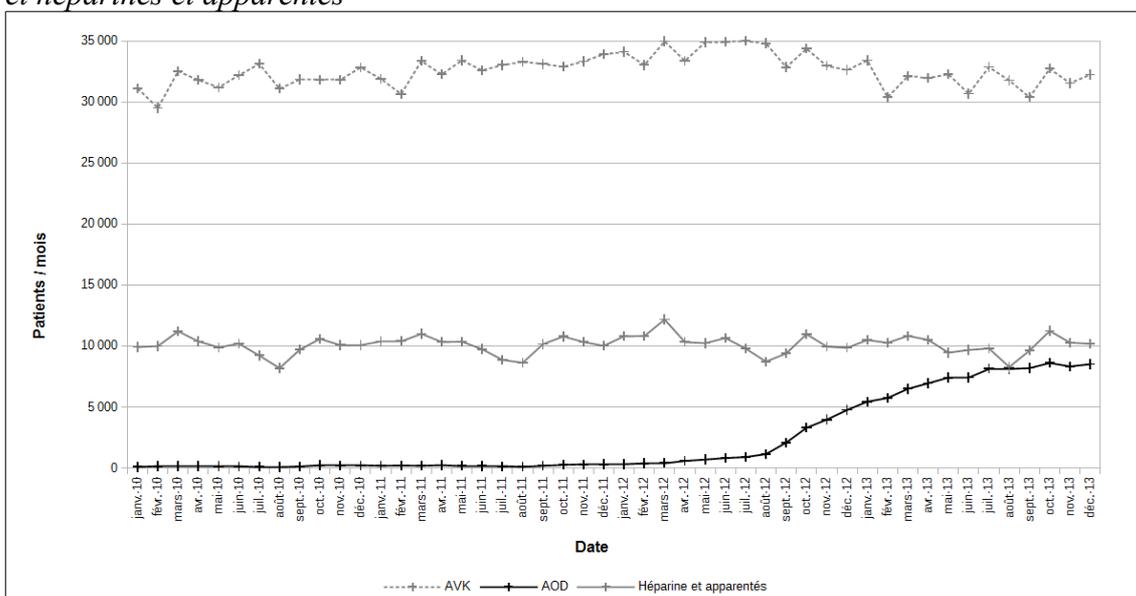


Figure 9 : Evolution mensuelle du nombre de patients s'étant vu délivrer des AVK, AOD et héparines et apparentés



Les courbes des délivrances mensuelles et du nombre de patients mensuels ont suivi la même évolution.

De janvier 2010 à août 2012, les délivrances et le nombre de patients prenant des AVK, des AOD et des héparines et apparentés sont restés stables :

- Environ 1 600 000 (80 %) DDD/mois et 32 000 (75 %) patients/mois pour les AVK.
- Environ 380 000 (20 %) DDD/mois et 10 100 (24 %) patients/mois pour les héparines et apparentés.
- Entre 2 000 et 5 000 (moins de 1 %) DDD/mois et 300 (1 %) patients/mois pour les AOD.

A partir de septembre 2012, que ce soit du point de vue de la délivrance ou des patients, la part des AOD a augmenté régulièrement au dépend de celle des AVK jusqu'à quasiment atteindre celle des héparines et apparentés.

En décembre 2013 les délivrances et le nombre de patients étaient respectivement de :

- 1 511 633,0 (64,1 %) DDD/mois et 32 234 (63,3 %) patients/mois pour les AVK.
- 438 867,6 (18,6 %) DDD/mois et 10 183 (20,0 %) patients/mois pour les Héparines et apparentés.
- 408 628,1 (17,3 %) DDD/mois et 8 509 (16,7 %) patients/mois pour les AOD.

Les Figures 10 et 11 (cf. infra) dérivent l'évolution mensuelle de la délivrance et des patients sous dabigatran etexilate, rivaroxaban et apixaban.

Figure 10 : Evolution de la délivrance mensuelle des AOD

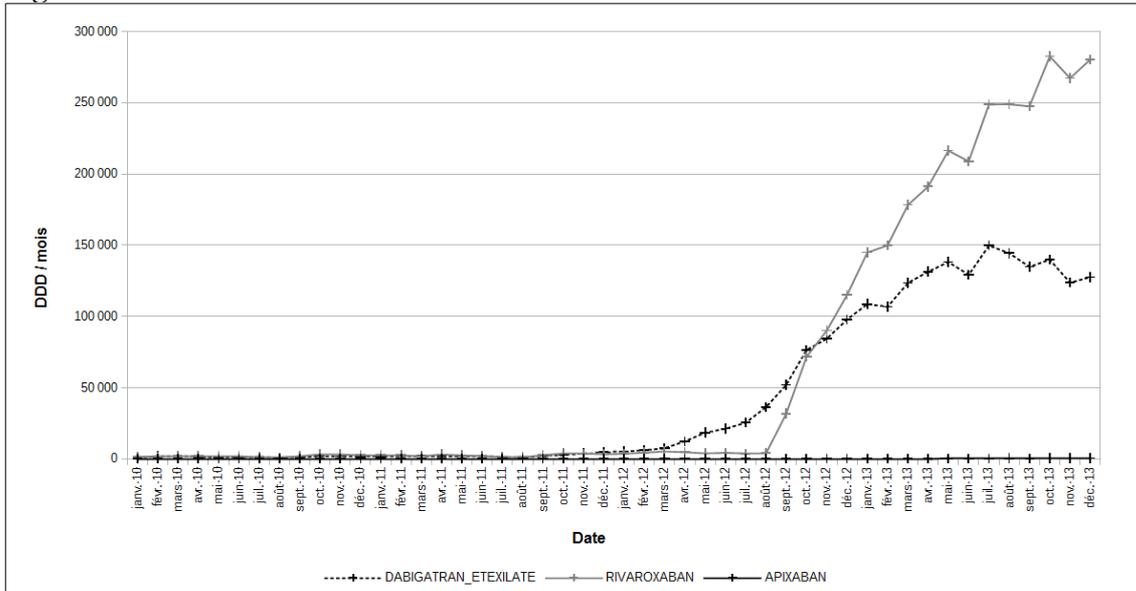
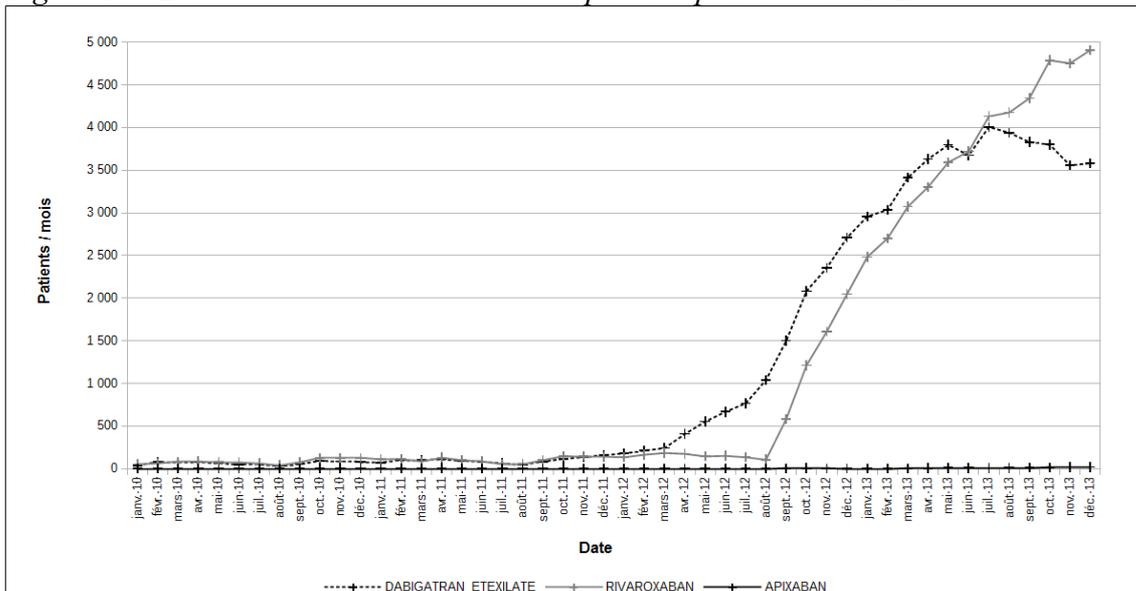


Figure 11 : Evolution du nombre mensuel de patients prenant des AOD



Jusqu'en novembre 2011, la délivrance des AOD a été très faible. Le dabigatran et le rivaroxaban avaient chacun une délivrance comprise entre 1 500 et 3 000 DDD/mois, ce qui représentait un peu moins de 150 patients par mois.

A partir de décembre 2011, la délivrance du dabigatran ainsi que le nombre de patients qui en prenaient ont augmenté progressivement tandis que ceux du rivaroxaban restaient stable.

La délivrance du rivaroxaban et le nombre de patients qui en prenaient ont augmenté

rapidement à partir de septembre 2012. La délivrance du rivaroxaban a dépassé celle du dabigatran en novembre 2012, tandis que le nombre de patients prenant du rivaroxaban a dépassé celui des patients prenant du dabigatran plus tardivement, en juin 2013.

En décembre 2013, la délivrance du dabigatran était de 127 660,05 DDD/mois (31,2 % des AOD), et représentait 3 583 patients (42,1 % des patients sous AOD). La délivrance du rivaroxaban était de 280 473 DDD/mois (68,6 % des AOD) et représentait 4 908 patients (57,7 % des patients sous AOD).

La délivrance et le nombre de patients sous apixaban ayant été très faibles (inférieurs aux autres AOD), leurs évolutions ont été détaillées dans les Figures 12 et 13 (cf. p48).

Figure 12 : Evolution de la délivrance de l'apixaban

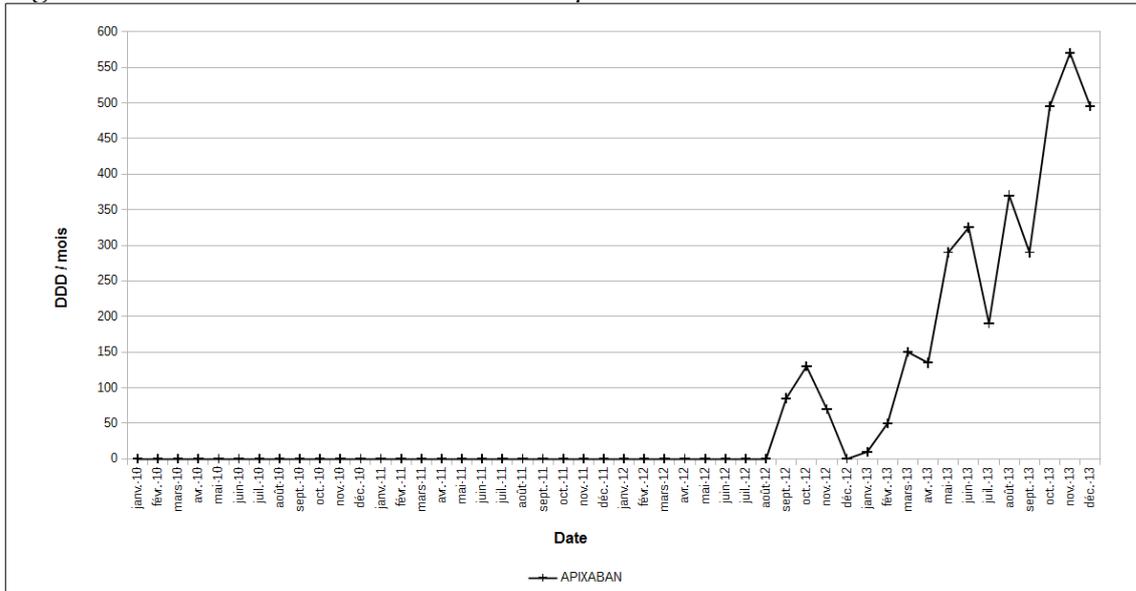
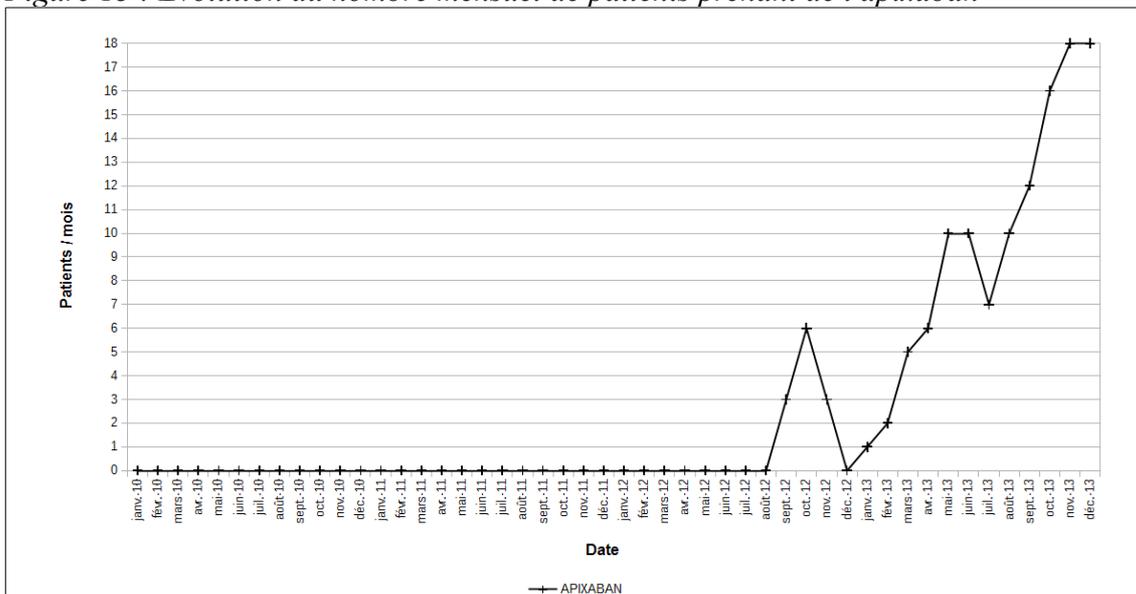


Figure 13 : Evolution du nombre mensuel de patients prenant de l'apixaban



Il n'y a pas eu de patient sous apixaban jusqu'en août 2012. Le nombre de patients a ensuite augmenté irrégulièrement pour passer de 3 en septembre 2012 à 18 (0,2 % des patients sous AOD) en décembre 2013, ce qui représentait 495 DDD/mois (0,2 % des AOD).

L'évolution mensuelle de la délivrance et des patients prenant les différents AVK et les différentes héparines et apparentés sont indiquée dans les Annexes 22 (p75), 23 (p75), 24 (p76) et 25 (p76).

4. DISCUSSION

La majorité des patients inclus a reçu au moins une délivrance avec un non respect des recommandations selon les critères de notre étude.

Les recommandations concernant la fonction rénale ont été majoritairement suivies, surtout chez les patients de 80 ans et plus.

Concernant les indications orthopédiques, toutes les délivrances ont par définition respecté les recommandations portant sur le type de prescription. Dans la majorité des cas, les recommandations concernant les autres critères d'évaluation n'ont pas été suivies. Concernant deux critères (patients de 75 ans ou plus sous dabigatran et prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires), les orthopédistes ont significativement mieux respecté les recommandations que les autres prescripteurs.

Concernant les indications cardiologiques, seuls 0,1 % des switches respectaient les recommandations. Les cardiologues ont eu plus tendance à initier des primo-prescriptions (hors recommandations) que les autres prescripteurs. Les recommandations concernant les autres critères d'évaluation ont été majoritairement suivis. Les cardiologues ont significativement plus respecté les recommandations que les autres prescripteurs chez les patients de 80 ans ou plus sous dabigatran. En revanche ils ont significativement prescrit plus d'AOD concomitants à des antiagrégants plaquettaires que les autres prescripteurs.

Dans les deux catégories d'indications, les médecins généralistes ont été les principaux prescripteurs. Ceci peut s'expliquer par le fait que la plupart du temps les autres spécialistes initient le médicament (première délivrance) et les généralistes le renouvellent (majorité des délivrances suivantes). Ils ont globalement autant respecté les recommandations que les cardiologues, sauf qu'ils ont moins prescrit d'antiagrégant concomitant à un AOD dans les indications cardiologiques.

Il n'y a pas eu de délivrance d'apixaban à la dose de 5 mg pour les patients de 80 ans et plus. La raison peut en être sa commercialisation tardive pour des indications cardiologiques à cette dose (juin 2013), et le trop faible nombre de patients (5).

Les patients décédés lors de l'étude étaient au nombre de 22. Il n'y avait pas eu de différence significative entre ceux dont le dernier anticoagulant avait été prescrit pour un

indication orthopédique et ceux pour une indication cardiologique.

Après une stagnation jusqu'en août-septembre 2012, la délivrance des AOD et le nombre de patients sous AOD en Midi-Pyrénées ont fortement augmenté au dépend des AVK. Suite à des plaintes de patients mi-2013, l'ANSM a été amenée à diffuser des mises en garde concernant l'utilisation hors AMM des AOD et en particulier le dabigatran etexilate. Ces événements ont semblé impacter la délivrance du dabigatran etexilate qui a ralenti à la mi-année 2013 puis a diminué, alors que les délivrances du rivaroxaban et de l'apixaban n'ont pas semblé en pâtir.

Limites de notre étude :

Certaines données issues de la base SNIIRAM étaient manquantes ou aberrantes. Il a pu y avoir des erreurs de codage ou de saisie en amont. C'est pour cela que nous avons choisi de les retirer.

Du fait des contraintes de la base de données (absence des résultats de biologie, absence des antécédents médicaux des patients, etc.), l'indication du traitement anticoagulant n'était pas certaine. Elle ne pouvait qu'être supposée grâce à des critères indirects comme la durée du traitement, la dose et les co-prescriptions. De plus, une délivrance ne signifiait pas forcément une prise du médicament par le patient.

Les patients qui avaient moins de 18 ans au début de l'étude ont été exclus. Ceux qui ont eu 18 ans au cours de l'étude n'ont donc pas été pris en compte, même s'ils s'étaient vu délivrer des anticoagulants.

Les données fournies par la base SNIIRAM n'ont concerné que les délivrances en officine de ville. Nous n'avons pas eu accès aux délivrances hospitalières et nous n'avons pas pu prendre en compte les initiations de traitement de prescriptions hospitalières.

La définition des trois groupes d'indication a été complexe. Nous nous sommes basés sur la durée maximale de prescription recommandée (par exemple 35 jours dans la prévention des événements thrombo-embolique dans la chirurgie programmée de la hanche, c'est-à-dire pour le GI n°1), en sachant que celle-ci n'était pas toujours respectée (1,3,5). La dose a été exclue de la définition du GI n°2 car les doses ajustées ou non ne permettaient pas forcément de déterminer le groupe précisément.

Les bornes des GDD, trois mois sans anticoagulant, ont été choisies car certains

conditionnements d'AOD permettent une durée de prise de 3 mois.

Dans la littérature, il n'existe pas de définition claire et consensuelle d'un traitement AVK mal équilibré. Selon les recommandations, les INR doivent être faits tous les 2-4 jours en phase d'équilibrage, mais en situation réelle ils sont plutôt réalisés tous les 5-6 jours. Cependant, la fréquence des contrôles de l'INR au-delà duquel l'AVK peut être considéré comme « non équilibré » s'avère imprécise. (32)

Nous avons considéré qu'une durée d'exposition aux AVK précédant un switch inférieure à 2 mois était insuffisante pour déterminer l'atteinte ou non de l'équilibre souhaité, et donc était considérée comme « non suivi des recommandations ». Il est possible qu'une fraction des switches inappropriés soit due à la survenue d'effets indésirables mais nous avons supposé qu'elles représentaient une très faible part de ces situations.

La liste des médicaments cardiologiques n'est pas exhaustive. Nous avons recherché les médicaments recommandés dans la FA, les TVP et les EP, ainsi que les médicaments cardiologiques les plus utilisés. L'aspirine n'a été incluse qu'à dose cardiologique.

Avantages de notre étude :

L'utilisation de la base de données SNIIRAM nous a permis d'avoir accès à un grand nombre de patients (325 216), permettant une puissance statistique satisfaisante. De même, étant donné le faible nombre d'exclusions (<10 %), l'échantillon peut être considéré comme représentatif de la population de Midi-Pyrénées. Ces données étant objectives et non déclaratives, des biais de déclaration ou de mémorisation ont pu être écartés.

La longue période étudiée, 4 années complètes, a permis de suivre l'évolution de la délivrance des AOD, incluant les deux premières années où les AOD ont été indiquées dans les pathologies cardiovasculaires.

Les DDD, références pour quantifier la délivrance des médicaments par l'OMS, peuvent permettre de comparer des travaux étudiant les délivrances quelque soit le pays.

Plusieurs études, publiées alors que notre travail était en cours, ont porté sur la délivrance des AOD en France. Une étude de l'Assurance Maladie (28) a été publiée le 27 novembre 2013, alors que la récupération des données de ce travail de thèse était en préparation. Cette étude qui utilisait les bases de données du SNIIRAM et du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), avait une thématique et une méthode proches

de ce travail. Elle concernait les conditions de prescription et d'utilisation des AOD dans toute la France. La période d'étude s'étendait du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013. Elle portait donc sur une période quatre fois plus courte que celle de ce travail, avec des résultats concordants. Comme dans notre travail, elle a mis en évidence un large recours aux AOD en primo-prescription, avec près d'un patient sur deux débutant un traitement anticoagulant avec un AOD (les cardiologues le faisant dans 73 % des cas, et les généralistes dans 35 % des cas). Près de 100 000 patients avaient abandonné l'AVK qu'ils utilisaient pour le remplacer par un AOD. L'augmentation des prescriptions d'AOD s'est infléchi au printemps 2013 (ce qui a été constaté dans notre travail, essentiellement pour le dabigatran). Les données du dernier trimestre 2012 ont montré que dans 15 % des cas, les AOD étaient prescrits conjointement à des antiagrégants plaquettaires (7,1 % des LDD dans notre travail), et 21 % à l'amiodarone (non comparable avec notre étude qui n'a pris en compte l'amiodarone que pour l'indication orthopédique). Les auteurs ont estimé que 5 à 10 % des prescriptions d'AOD correspondaient à des indications non validées ou dangereuses. Près de 10 % des patients qui débutaient un traitement par AOD n'avaient pas de surveillance de la fonction rénale et avaient plus de 80 ans (8,9 % dans notre étude).

Une autre étude de l'ANSM (33) a étudié l'évolution des ventes des AOD ainsi que des AVK de janvier 2008 à septembre 2013 en utilisant les données de ventes annuelles que recevait l'ANSM des laboratoires pharmaceutiques et les données de ventes issues de la société Celtipharm qui provenaient de 3004 officines représentatives de l'ensemble des officines françaises. Elle a montré que la vente des AOD a connu une forte augmentation depuis 2009, et surtout depuis 2012 avec l'extension des indications aux pathologies cardiovasculaires. La part du dabigatran et du rivaroxaban dans la vente totale des anticoagulants oraux est passée de 2,8 % au deuxième trimestre 2012 à 29,3 % au troisième trimestre 2013. Depuis 2012, la part des AVK a diminué, passant à 70,7 % des ventes. Que ce soit pour les AVK ou les AOD, leur consommation augmente avec l'âge du patient. Ces résultats sont concordants avec ceux de notre étude.

L'étude observationnelle PETRA demandée par la commission de la transparence de la HAS, et l'étude de cohorte internationale XAMOS ont montré que le dabigatran et le rivaroxaban ont souvent été prescrits plus longtemps que ce qu'indique leur Résumé des Caractéristiques du Produit dans les indications orthopédiques (1,3). Ainsi, une partie des GDD appartenant au GI n°3 de notre étude pouvaient être des prescriptions liées à une

indications orthopédique mais ayant dépassé la durée maximale recommandée de 35 jours.

Malgré les affaires du Mediator® et des glitazones survenues quelques années plus tôt, les agences de régulation ont une nouvelle fois paru en retard vis-à-vis des événements, ne faisant preuve de prudence qu'après commercialisation des médicaments, là où elle aurait dû demander des études complémentaires ou des études de meilleure qualité avant d'octroyer l'AMM.

Nous pouvons nous interroger sur les critères du choix des recommandations à suivre car celles-ci sont nombreuses. Elles diffèrent parfois, surtout lorsqu'il n'y a pas d'attitude consensuelle entre les agences nationales de santé (ANSM, HAS), les sociétés françaises ou européennes de spécialistes (par exemple la SFC et l'ESC) et les revues médicales (revue Prescrire). Les agences nationales de santé (ANSM et HAS) sont dépendantes de l'État et du Ministère chargé de la Santé, et sont donc influencées par leurs choix politiques et leurs exigences budgétaires. Leurs experts peuvent toujours avoir des liens d'intérêt avec les firmes pharmaceutiques. Les sociétés de spécialistes (par exemple la SFC et l'ESC dans notre sujet) soulèvent le même problème avec des soutiens ou des financements par l'industrie pharmaceutiques (expertise, conseils, congrès, financement d'études etc.) (34,35). La revue Prescrire, financée par ses abonnés et n'ouvrant pas ses pages à la publicité propose un point de vue plus objectif. Elle pose le problème d'être la seule revue française indépendante de l'industrie pharmaceutique et de la publicité.

Nos résultats nous font nous interroger sur l'importance des interactions médicamenteuses des les AOD, leur prescription hors AMM (chez les mineurs, qui n'ont pas été inclus dans cette étude, pour la chirurgie autre que les PTG et PTH) et sur l'évolution du respect des recommandations dans le temps. Ces questions pourraient nécessiter de nouveaux travaux, plus précis et avec une méthode différente du fait des limites des données du SNIIRAM.

CONCLUSION

Parmi les patients ayant reçu au moins une délivrance d'AOD, 58 % avaient reçu au moins une délivrance ne respectant pas les recommandations.

Les recommandations ont été plus souvent suivies chez les femmes et chez les patients âgés de 80 ans et plus.

Chirurgiens orthopédiques et cardiologues ou médecins vasculaires ont eu plus tendance à respecter les recommandations dans leurs indications respectives. Les médecins généralistes ont eu tendance à respecter les recommandations dans les mêmes proportions que les cardiologues mis à part le type de prescription et la prescription concomitante des AOD avec des antiagrégants plaquettaires qu'ils ont mieux respectées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE THESE

5. BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Pradaxa : Avis du 17 décembre 2014 [Internet]. 2014 [cité 27 janv 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190_PRA-DAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf
2. EMA. Pradaxa : Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 mars 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
3. HAS. Xarelto : Avis du 17 décembre 2014 [Internet]. 2014 [cité 27 janv 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13565_XARELTO_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13565.pdf
4. EMA. Xarelto : Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 7 juill 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
5. HAS. Eliquis : Avis du 17 décembre 2014 [Internet]. [cité 29 janv 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/eliquis_pic_reev_avis3_modifiele16012015_ct13857.pdf
6. EMA. Eliquis : Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 3 mars 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
7. HAS. Mini-Sintrom et Sintrom_Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. [Internet]. 2010 [cité 10 févr 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/mini-sintrom_sintrom_-_ct-8343.pdf
8. HAS. Coumadine 2mg et 5mg_Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. [Internet]. 2012 [cité 10 févr 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/coumadine_01022012_avis_ct10032.pdf
9. HAS. Previscan 20mg_Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. [Internet]. 2001 [cité 10 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020834.pdf>
10. Wautrecht J. Les anticoagulants. [Internet]. 2007 [cité 7 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.ulb-ibc.be/anticoagulants.pdf>
11. ANSM. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) [In-

- ternet]. 2009 [cité 28 janv 2013]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e41e9188c8a23330bc0f0461821d691.pdf
12. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants non AVK [Internet]. 2013 [cité 20 août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf
 13. Bouvenot G, Bounhoure J-P, Montastruc J-L, Vacheron A. Académie nationale de médecine : les anticoagulants oraux directs (AOD). [cité 18 août 2014]; Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/06/aod2805.pdf>
 14. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance [Internet]. 2012 [cité 4 sept 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf
 15. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. Les traitements par anticoagulants oraux de type anti-vitamine K [Internet]. [cité 7 avr 2014]. Disponible sur: http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours_en_ligne/hemato/avk-texte.html
 16. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *N Engl J Med*. 19 févr 2009;360(8):753-64.
 17. UMVF, Société Française d'Hématologie. Prescription et surveillance d'un traitement anti-thrombotique. [Internet]. 2006 [cité 10 nov 2014]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/ECN/Hemato/175_UMVF-Traitement%20Antithrombotique.pdf
 18. Prescrire Redaction. Intéractions des antivitamine K avec des aliments et des médicaments. *Rev Prescrire*. mars 2013;33(353):193-4.
 19. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 29 août 2014;ehu283.
 20. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 1 nov 2012;33(21):2719-47.
 21. ANSM. Bulletin des vigilances. janv 2014 [cité 10 juin 2014];(60). Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ac56f790203c5bd571246465e087e8de.pdf
 22. ANSM. Point info sur les nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire [Internet]. 2012 [cité 17 janv 2013]. Disponible sur: <https://docs.google.com/view>

wer?a=v&q=cache:m8DzhpyA0PwJ:www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f9403ce137ac4edc80960924401fb716.pdf+&hl=fr&gl=fr&pid=bl&srcid=ADGEEShStmFAhXZBkZgSzIy5mrFd--2GMtyG_EZjmgIbeIN-CrwxTS70rFh6czHQll1j4PhzVIxW3Sm7OcwPobKywcP3HXD29_cUFPCTQXIYg-q8L_eaLMuz8AntjVGwykD1DmLYv4h6NZ&sig=AHIEtbR1wOSw2ffstJcT_yn-Z7L9tiZ5Zw

23. Chevalier P. MINERVA Revue d’Evidence-Based Medicine > Articles [Internet]. [cité 7 mai 2013]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/thematicfile.asp?id=2>
24. Pernod G, Elias A, Gouin I, Gaillard C, Nguyen P, Ouvry P, et al. Questions – réponses sur l’utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc.* déc 2012;37(6):300-10.
25. McLellan AJA, Schlaich MP. Dabigatran elimination : Is haemodialysis effective ? [Internet]. 2013 [cité 18 févr 2013]. Disponible sur: <http://www.schattauer.de/en/magazine/subject-areas/journals-a-z/thrombosis-and-haemostasis/contents/archive/issue/special/manuscript/19272/download.html>
26. Prescrire Redaction. Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. Pas d’antidote et peu d’expérience clinique. *Rev Prescrire.* mars 2013;33(353):202-6.
27. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
28. CNAMTS. 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]. 2013 [cité 25 mars 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>
29. Hernandez I, Baik S, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* [Internet]. 3 nov 2014 [cité 7 déc 2014]; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5398>
30. HAS. Réévaluation du Service Médical Rendu de l’Arixtra [Internet]. 2013 [cité 20 nov 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12536_ARIXTRA_Reev_curatif_Avis3m_CT12536.pdf
31. Assurance Maladie. Base des médicaments et Informations tarifaires. [Internet]. [cité 8 avr 2014]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AME-LI
32. HAS. Evaluation de l’autosurveillance de l’INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. oct 2008 [cité 18 sept 2014]; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf
33. ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à

septembre 2013.

34. ESC. Declaration of Interest of the experts involved in the elaboration of « Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism » [Internet]. 2014 [cité 25 févr 2015]. Disponible sur: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/DOI_Summary_2014_Acute%20PE.pdf
35. ESC. Declaration of Interest of the experts involved in the elaboration of « Guidelines on Management of Atrial Fibrillation Focused Update (2012) » [Internet]. [cité 25 févr 2015]. Disponible sur: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/DOI_AFIB_%202012.pdf
36. Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Presse Med.* 2006 Dec;35:1797-803.

6. ANNEXES

Annexe 1 : Codes ATC des médicaments

Code ATC	DCI	Classe	Code ATC	DCI	Classe
B01AA03	Warfarine	AVK	C01BC04	Flécaine	Flécainide
B01AA07	Acenocoumarol		C01BD01	Amiodarone	Amiodarone
B01AA12	Fluindione		C07AA03	Pindolol	Béta-bloquant
B01AB01	Héparine calcique	Héparine ou apparenté / Héparine	C07AA05	Propranolol	
	Héparine sodique	Non fractionnée (HNF)	C07AA07	Sotalol	
B01AB04	Dalteparine	Héparine ou apparenté / Héparine	C07AA12	Nadolol	
B01AB05	Enoxaparine	Héparine ou apparenté / Héparine	C07AB02	Metoprolol	
B01AB06	Nadroparine	de Bas Poids Moléculaire (HBPM)	C07AB03	Atenolol	
B01AB10	Tinzaparine		C07AB04	Acebutolol	
B01AX05	Fondaparinux	Héparine ou apparenté / Fondaparinux	C07AB05	Betaxolol	
B01AC04	Clopidogrel	Antiagrégant plaquettaire	C07AB08	Celiprolol	
B01AC06	Acetylsalicylate		C07AB12	Nebivolol	
B01AC22	Prasugrel		C07AG02	Carvedilol	
B01AC24	Ticagrelor		C07BB	Nebivolol/ Hydrochlorothiazide	Béta-bloquant + Diurétique
B01AE07	Dabigatran etexilate	AOD	C07BB02	Metoprolol/Chlortalidone	
B01AF02	Apixaban		C07BB07	Bisoprolol/ Hydrochlorothiazide	
B01AX06	Rivaroxaban		C07CA03	Pindolol/Clopamide	
C01AA04	Digitoxine	Digitalique	C07FB02	Metoprolol/Felodipine	Béta-bloquant + Inhibiteur calcique
C01AA05	Digoxine		C07FB03	Atenolol/Nifédipine	
C01BA01	Hydroquinidine	Quinidinique	C08DA01	Vérapamil	Inhibiteur calcique
C01BC03	Propafénone	Propafénone	C08DB01	Diltiazem	

Annexe 2 : Codes des analyses biologiques

Code	Analyse biologique	
127	INR	
407	Clairance de la créatinine	Fonction rénale
592	Créatininémie	
593	Urée et créatininémie	

Annexe 3 : Codes des spécialités de médecins

Code	Spécialité
1	Médecine générale
22	
23	
3	Pathologie cardio-vasculaire
41	Chirurgie orthopédique, traumatologie

Annexe 4 : Liste des doses délivrées journalières (DDD)

Anticoagulant (DCI)	DDD
Dabigatran	220 mg
Rivaroxaban	10 mg
Apixaban	5 mg
Warfarine	7,5 mg
Fluindione	13,4 mg*
Acenocoumarol	5 mg
Enoxaparine	2 000 U.I.
Tinzaparine	3 500 U.I.
Dalteparine	2 500 U.I.
Nadroparine	2 850 U.I.
Fondaparinux	2,5 mg

* La fluindione n'a pas de DDD définie. Nous l'avons déterminée à partir d'une étude de 2006, reprise par la commission de la transparence de la HAS du 20 juillet 2011, qui définit la dose médiane de fluindione à 0,67 comprimés par jour, soit 13,4 mg (36).

Annexe 5 : Caractéristiques de la population et des patients ayant reçu au moins une délivrance d'AOD

	Population		Patients avec au moins 1 ADO	
	N	%	N	%
Sexe				
Femme	183 351	56,4	10 974	49,6
Homme	141 865	43,6	11 168	50,4
Total	325 216	100,0	22 142	100,0
Age*				
18-64	169 612	52,2	6 435	29,1
65-74	55 115	16,9	6 017	27,2
75-79	32 498	10,0	3 457	15,6
80+	67 991	20,9	6 233	28,2
Total	325 216	100,0	22 142	100,0
Département*				
Inconnu	3 601	1,1	89	0,4
09 (Ariège)	17 307	5,3	1 578	7,1
12 (Aveyron)	33 322	10,2	2 199	9,9
31 (Haute-Garonne)	128 524	39,5	8 582	38,8
32 (Gers)	23 873	7,3	1 763	8,0
46 (Lot)	21 780	6,7	1 464	6,6
65 (Hautes-Pyrénées)	25 829	7,9	1 855	8,4
81 (Tarn)	43 652	13,4	2 611	11,8
82 (Tarn et Garonne)	27 328	8,4	2 001	9,0
Total	325 216	100,0	22 142	100,0

* Un patient pouvait entrer dans plusieurs catégories d'âge et avoir plusieurs départements de résidence et plusieurs prescripteurs du fait de la durée de l'étude.

Annexe 6 : Type de prescription en cas de première délivrance du GDD avec effectifs

<i>D est la 1ère délivrance d'1 GDD</i>		<i>Définition de AOD1 à D</i>	<i>N</i>	<i>N total</i>
<i>D</i>	<i>D+1</i>			
AOD1*	rien	Primo-prescription, Fin du GDD	7 634	17 226
AOD1	AOD1	Primo-prescription	8 124	
AOD1	AOD2	Primo-prescription	595	
AOD1	AOD1 + AOD2	Primo-prescription	1	
AOD1	nonAOD	Primo-prescription + reverse switch	843	
AOD1	nonAOD + AOD1	Primo-prescription + reverse switch	27	
AOD1	nonAOD + AOD2	Primo-prescription	2	
AOD1 + AOD2*	rien	Indéterminé, Fin du GDD	4	4
AOD1 + AOD2	AOD1	Changement AOD	0	
AOD1 + AOD2	AOD2	Primo-prescription	0	
AOD1 + AOD2	AOD1 + AOD2	Indéterminé	0	
AOD1 + AOD2	nonAOD	Indéterminé	0	
AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD1	Indéterminé	0	
AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD2	Indéterminé	0	
nonAOD + AOD1*	rien	Indéterminé, Fin du GDD	106	274
nonAOD + AOD1	AOD1	Switch	121	
nonAOD + AOD1	AOD2	Indéterminé	18	
nonAOD + AOD1	AOD1 + AOD2	Indéterminé	0	
nonAOD + AOD1	nonAOD	Primo-prescription + reverse switch	29	
nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD1	Indéterminé	0	
nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD2	Indéterminé	0	

* l'AOD était l'unique délivrance du GDD

Annexe 7 : Type de prescription hors première délivrance du GDD avec effectifs

Quelque soit le moment de D dans 1 GDD			Définition de AOD1 à	N	N total
D-1	D	D+1	D		
-	AOD1*	rien	Fin du GDD	13 572	111 694
-	AOD1	AOD1	Continuation AOD	93 417	
-	AOD1	AOD2	Changement AOD	1 080	
-	AOD1	AOD1 + AOD2	Changement AOD	7	
-	AOD1	nonAOD	Reverse switch	3 310	
-	AOD1	nonAOD + AOD1	Reverse switch	297	
-	AOD1	nonAOD + AOD2	Indéterminé	11	
AOD1	AOD1	-	Continuation AOD	101 544	111 694
AOD2	AOD1	-	Changement AOD	1 048	
AOD1 + AOD2	AOD1	-	Changement AOD	9	
nonAOD	AOD1	-	Switch	8 602	
nonAOD + AOD1	AOD1	-	Switch	475	
nonAOD + AOD2	AOD1	-	Indéterminé	16	
-	AOD1 + AOD2*	rien	Fin du GDD	18	18
-	AOD1 + AOD2	AOD1	Changement AOD	0	
-	AOD1 + AOD2	AOD2	Changement AOD	0	
-	AOD1 + AOD2	AOD1 + AOD2	Indéterminé	0	
-	AOD1 + AOD2	nonAOD	Indéterminé	0	
-	AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD1	Indéterminé	0	
-	AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD2	Indéterminé	0	
AOD1	AOD1 + AOD2	-	Changement AOD	16	18
AOD2	AOD1 + AOD2	-	Changement AOD	0	
AOD1 + AOD2	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé	2	
nonAOD	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé	0	
nonAOD + AOD1	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé	0	
nonAOD + AOD2	AOD1 + AOD2	-	Indéterminé	0	
-	nonAOD + AOD1*	rien	Fin du GDD	67	588
-	nonAOD + AOD1	AOD1	Switch	354	
-	nonAOD + AOD1	AOD2	Indéterminé	14	
-	nonAOD + AOD1	AOD1 + AOD2	Indéterminé	0	
-	nonAOD + AOD1	nonAOD	Reverse switch	143	
-	nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD1	Indéterminé	10	
-	nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD2	Indéterminé	0	
AOD1	nonAOD + AOD1	-	Reverse switch	324	588
AOD2	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé	13	
AOD1 + AOD2	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé	0	
nonAOD	nonAOD + AOD1	-	Switch	241	
nonAOD + AOD1	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé	10	
nonAOD + AOD2	nonAOD + AOD1	-	Indéterminé	0	

- Peu important le type d'anticoagulant

* l'AOD était la dernière délivrance du GDD

Annexe 8 : Primo-prescriptions, switches et reverse-switches du GI n°1

	GI n°1					
	Primo-prescription		Switch		Reverse-switch*	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	4 932	52,3	271	50,0	200	56,2
Homme	4 490	47,7	271	50,0	156	43,8
Total	9 422	100,0	542	100,0	356	100,0
Age						
18-64	3 811	40,4	268	49,4	150	42,1
65-74	3 002	31,9	111	20,5	93	26,1
75-79	1 231	13,1	47	8,7	45	12,6
80+	1 378	14,6	116	21,4	68	19,1
Total	9 422	100,0	542	100,0	356	100,0
AOD						
Apixaban	105	1,1	1	0,2	4	1,1
Dabigatran Etexilate	2 469	26,2	102	18,8	56	15,7
Rivaroxaban	6 848	72,7	439	81,0	296	83,1
Total	9 422	100,0	542	100,0	356	100,0
Prescripteur						
Autre	1 634	17,3	56	10,3	48	13,5
Cardiologue et médecin vasculaire	600	6,4	77	14,2	27	7,6
Chirurgien orthopédique	2 651	28,1	27	5,0	110	30,9
Généraliste	4 537	48,2	382	70,5	171	48,0
Total	9 422	100,0	542	100,0	356	100,0

* Les reverse-switches ne pouvaient pas être comparé aux autres types de prescription, car une LDD en reverse-switch pouvait être aussi en primo-prescription ou en switch.

Annexe 9 : Primo-prescriptions, switches et reverse-switches du GI n°2

	GI n°2					
	Primo-prescription		Switch		Reverse-switch*	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	2 739	48,5	3 140	47,4	1 721	49,3
Homme	2 903	51,5	3 487	52,6	1 772	50,7
Total	5 642	100,0	6 627	100,0	3 493	100,0
Age						
18-64	982	17,4	1 015	15,3	507	14,5
65-74	1 491	26,4	1 801	27,2	937	26,8
75-79	1 041	18,5	1 300	19,6	707	20,2
80+	2 128	37,7	2 511	37,9	1 342	38,4
Total	5 642	100,0	6 627	100,0	3 493	100,0
AOD						
Apixaban	4	0,1	5	0,1	5	0,1
Dabigatran Etexilate	3 113	55,2	3 382	51,0	1 936	55,4
Rivaroxaban	2 525	44,8	3 240	48,9	1 552	44,4
Total	5 642	100,0	6 627	100,0	3 493	100,0
Prescripteur						
Autre	550	9,7	435	6,6	144	4,1
Cardiologue et médecin vasculaire	2 321	41,1	1 655	25,0	478	13,7
Chirurgien orthopédique	33	0,6	43	0,6	27	0,8
Généraliste	2 738	48,5	4 494	67,8	2 844	81,4
Total	5 642	100,0	6 627	100,0	3 493	100,0

* Les reverse-switches ne pouvaient pas être comparé aux autres types de prescription, car une LDD en reverse-switch pouvait être aussi en primo-prescription ou en switch.

Annexe 10 : Primo-prescriptions, switches et reverse-switches du GI n°3

	GI n°3					
	Primo-prescription		Switch		Reverse-switch*	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	964	44,0	1 089	46,4	462	44,6
Homme	1 227	56,0	1 257	53,6	574	55,4
Total	2 191	100,0	2 346	100,0	1 036	100,0
Age						
18-64	923	42,1	1 036	44,2	416	40,2
65-74	488	22,3	427	18,2	210	20,3
75-79	251	11,5	256	10,9	133	12,8
80+	529	24,1	627	26,7	277	26,7
Total	2 191	100,0	2 346	100,0	1 036	100,0
AOD						
Apixaban	3	0,1	1	0,0	3	0,3
Dabigatran Etxilate	739	33,7	513	21,9	286	27,6
Rivaroxaban	1 449	66,1	1 832	78,1	747	72,1
Total	2 191	100,0	2 346	100,0	1 036	100,0
Prescripteur						
Autre	232	10,6	148	6,3	54	5,2
Cardiologue et médecin vasculaire	420	19,2	259	11,0	81	7,8
Chirurgien orthopédique	102	4,7	49	2,1	51	4,9
Généraliste	1 437	65,6	1 890	80,6	850	82,0
Total	2 191	100,0	2 346	100,0	1 036	100,0

* Les reverse-switches ne pouvaient pas être comparé aux autres types de prescription, car une LDD en reverse-switch pouvait être aussi en primo-prescription ou en switch.

Annexe 11 : Recommandations des switches du GI n°2 (en nombre de LDD)

	Reco. Suivies		Reco. Non Suivies				Total	
	AVK non équilibré		AVK < 2 mois		AVK équilibré			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexe								
Femme	4	50,0	1 916	48,2	34	42,0	1 954	48,1
Homme	4	50,0	2 058	51,8	47	58,0	2 109	51,9
Total	8	100,0	3 974	100,0	81	100,0	4 063	100,0
Age								
18-64	1	12,5	552	13,9	13	16,0	566	13,9
65-74	2	25,0	1 042	26,2	14	17,3	1 058	26,0
75-79	3	37,5	813	20,5	16	19,8	832	20,5
80+	2	25,0	1 567	39,4	38	46,9	1 607	39,6
Total	8	100,0	3 974	100,0	81	100,0	4 063	100,0
Prescripteur								
Autre	0	0	236	5,9	9	11,1	245	6,0
Cardiologue								
Médecin vasculaire	2	25,0	1 109	27,9	19	23,5	1 130	27,8
Chirurgien orthopédique	0	0	20	0,5	0	0	20	0,5
Généraliste	6	75,0	2 609	65,7	53	65,4	2 668	65,7
Total	8	100,0	3974	100,0	81	100,0	4 063	100,0

Annexe 12 : Recommandations sur la fonction rénale

	Fonction rénale					
	Reco. suivies		Reco. non suivies		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	6 910	50,0	4 064	48,8	10 974	49,6
Homme	6 904	50,0	4 264	51,2	11 168	50,0
Total	13 814	100,0	8 328	100,0	22 142	100,0
Age						
18-64	3 442	24,9	2 993	35,9	6 435	29,1
65-74	3 793	27,5	2 224	26,7	6 017	27,2
75-79	2 320	16,8	1 137	13,7	3 457	15,6
80+	4 259	30,8	1 974	23,7	6 233	28,2
Total	13 814	100,0	8 328	100,0	22 142	100,0

Annexe 13 : Recommandations chez les patients de 75 ans ou plus prenant du dabigatran pour une indication orthopédique (en nombre de LDD)

	Reco. Suivies (dose 75 mg)		Reco. Non suivies (dose 110 mg)		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	277	70,1	435	59,3	712	63,1
Homme	118	29,9	298	40,7	416	36,9
Total	395	100,0	733	100,0	1 128	100,0
Prescripteur						
Autre	97	24,6	87	11,9	184	16,3
Cardiologue						
Médecin vasculaire	12	3,0	116	15,8	128	11,3
Chirurgien orthopédique	55	13,9	64	8,7	119	10,6
Généraliste	231	58,5	466	63,6	697	61,8
Total	395	100,0	733	100,0	1 128	100,0

Annexe 14 : Recommandations chez les patients de 80 ans ou plus prenant du dabigatran pour une indication cardiologique (en nombre de LDD)

	Reco. Suivies (110 mg)		Reco. Non suivies				Total	
	N	%	(150 mg)		(75mg)		N	%
			N	%	N	%		
Sexe								
Femme	13 020	60,9	521	54,2	912	70,2	14 453	61,1
Homme	8 369	39,1	441	45,8	387	29,8	9 197	38,9
Total	21 389	100,0	962	100,0	1 299	100,0	23 650	100,0
Prescripteur								
Autre	530	2,5	35	3,6	26	2,0	591	2,5
Cardiologue								
Vasculaire	1 474	6,9	62	6,4	72	5,5	1608	6,8
Chirurgien orthopédique	4	<0,1	3	0,3	3	0,2	10	<0,1
Généraliste	19 381	90,6	862	89,6	1 198	92,2	21 441	90,7
Total	21 389	100,0	962	100,0	1 299	100,0	23 650	100,0

Annexe 15 : Risque hémorragique chez les patients de 75-79 ans prenant du dabigatran pour une indication cardiologique (en nombre de LDD)

	Absence de risque hémorragique dû à la dose (110 mg)		Risque hémorragique dû à la dose (150 mg)		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	4 115	50,4	1 035	45,6	5 150	49,3
Homme	4 055	49,6	1 235	54,4	5 290	50,7
Total	8 170	100,0	2 270	100,0	10 440	100,0
Prescripteur						
Autre	198	2,4	50	2,2	248	2,4
Cardiologue Vasculaire	726	8,9	182	8,0	908	8,7
Chirurgien orthopédique	7	0,1	7	0,3	14	0,1
Généraliste	7 239	88,6	2 031	89,5	9 270	88,8
Total	8 170	100,0	2 270	100,0	10 440	100,0

Annexe 16 : Recommandations chez les patients prenant concomitamment du dabigatran et du vérapamil pour une indication orthopédique (en nombre de LDD)

	Reco. Suivies (75 mg)		Reco. non suivies (110 mg)		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	3	42,9	11	52,4	14	50,0
Homme	4	57,1	10	47,6	14	50,0
Tout	7	100,0	21	100,0	28	100,0
Age						
18-64	2	28,5	6	28,6	8	28,6
65-74	0	0	7	33,3	7	25,0
75-79	3	42,9	3	14,3	6	21,4
80+	2	28,6	5	23,8	7	25,0
Tout	7	100,0	21	100,0	28	100,0
Prescripteur						
Autre	4	57,1	0	0	4	14,3
Cardiologue Vasculaire	1	14,3	4	19,0	5	17,8
Chirurgien orthopédique	0	0,0	1	4,8	1	3,6
Généraliste	2	28,6	16	76,2	18	64,3
Tout	7	100,0	21	100,0	28	100,0

Annexe 17 : Recommandations chez les patients prenant concomitamment du dabigatran et du vérapamil pour une indication cardiologique (en nombre de LDD)

	Reco. suivie (110 mg)		Reco. Non suivie (150 mg)		Reco. Non suivie (75 mg)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexe								
Femme	267	53,2	27	24,1	23	74,2	317	49,1
Homme	235	46,8	85	75,9	8	25,8	328	50,9
Total	502	100,0	112	100,0	31	100,0	645	100,0
Age								
18-64	46	9,2	52	46,4	0	0	98	15,2
65-74	130	25,9	30	26,8	6	19,4	166	25,7
75-79	137	27,3	21	18,8	17	54,8	175	27,1
80+	189	37,6	9	8,0	8	25,8	206	31,9
Total	502	100,0	112	100,0	31	100,0	645	100,0
Prescripteur								
Autre	17	3,4	3	2,7	1	3,2	21	3,3
Cardiologue et Vasculaire	62	12,4	13	11,6	0	0	75	11,6
Chirurgien orthopédique	0	0	0	0	0	0	0	0
Généraliste	423	84,3	96	85,7	30	96,8	549	85,1
Total	502	100,0	112	100,0	31	100,0	645	100,0

Annexe 18 : Recommandations chez les patients prenant concomitamment du dabigatran et de l'amiodarone pour une indication orthopédique (en nombre de LDD)

	Reco. suivie (75 mg)		Reco. non suivie (110mg)		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Femme	21	60,0	139	47,3	160	48,6
Homme	14	40,0	155	52,7	169	51,4
Total	35	100,0	294	100,0	329	100,0
Age						
18-64	6	17,1	33	11,2	39	11,9
65-74	3	8,6	58	19,7	61	18,5
75-79	2	5,7	47	16,0	49	14,9
80+	24	68,6	156	53,1	180	54,7
Total	35	100,0	294	100,0	329	100,0
Prescripteur						
Autre	2	5,7	21	7,1	23	7,0
Cardiologue et Vasculaire	7	20,0	104	35,4	111	33,7
Chirurgien orthopédique	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Généraliste	26	74,3	169	57,5	195	59,3
Total	35	100,0	294	100,0	329	100,0

Annexe 19 : Caractéristiques des LDD d'AOD concomitants ou non à des antiagrégants plaquettaires (AAP)

	<i>GI n°1</i>				<i>GI n°2</i>				<i>GI n°3</i>			
	<i>AOD sans AAP</i>		<i>AOD + AAP</i>		<i>AOD sans AAP</i>		<i>AOD + AAP</i>		<i>AOD sans AAP</i>		<i>AOD + AAP</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Sexe												
Femme	5 953	52,9	319	39,0	44 450	50,3	2 260	29,6	9 602	45,6	187	25,9
Homme	5 298	47,1	499	61,0	43 873	49,7	5 364	70,4	11 463	54,4	536	74,1
Total	11 251	100,0	818	100,0	88 323	100,0	7 624	100,0	21 065	100,0	723	100,0
Age												
18-64	4 820	42,8	155	18,9	12 236	13,9	966	12,7	6 753	32,1	102	14,1
65-74	3 431	30,5	263	32,2	22 967	26,0	2 146	28,1	3 875	18,4	181	25,0
75-79	1 374	12,2	160	19,6	16 943	19,2	1 572	20,6	2 575	12,2	124	17,2
80+	1 626	14,5	240	29,3	36 177	41,0	2 940	38,6	7 862	37,3	316	43,7
Total	11 251	100,0	818	100,0	88 323	100,0	7 624	100,0	21 065	100,0	723	100,0
Prescripteur												
Autre	1 762	15,7	139	17,0	2 375	2,7	261	3,4	808	3,8	31	4,3
Cardiologue et Vasculaire	712	6,3	106	13,0	8 402	9,5	914	12,0	1 180	5,6	65	9,0
Chirurgien orthopédique	2 852	25,3	105	12,8	125	0,1	6	0,1	199	0,9	7	1,0
Généraliste	5 925	52,7	468	57,2	77 421	87,7	6 443	84,5	18 878	89,6	620	85,7
Total	11 251	100,0	818	100,0	88 323	100,0	7 624	100,0	21 065	100,0	723	100,0

Annexe 20 : Caractéristiques des patients décédés

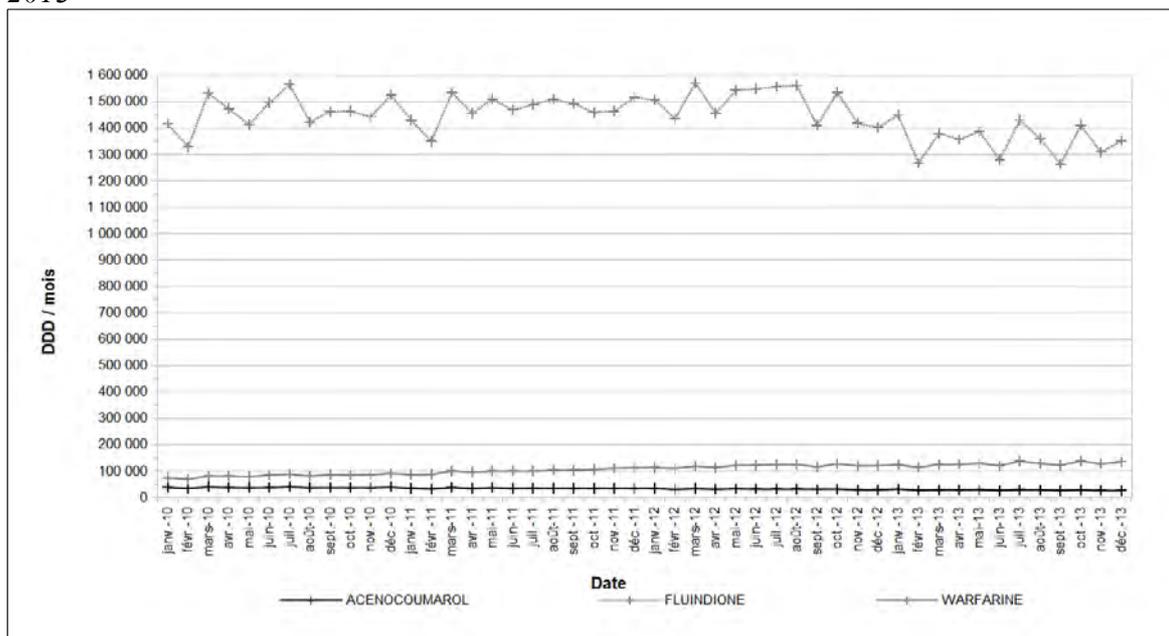
	GI n°1		GI n°2		GI n°3		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexe								
Femme	1	20,0	6	46,2	3	75,0	10	45,5
Homme	4	80,0	7	53,8	1	25,0	12	54,5
Total	5	100,0	13	100,0	4	100,0	22	100,0
Age								
75-79	0	0,0	1	7,7	0	0,0	1	4,5
80+	5	100,0	12	92,3	4	100,0	21	95,5
Total	5	100,0	13	100,0	4	100,0	22	100,0
Dernier anticoagulant								
Dabigatran	2	40,0	7	53,8	2	50,0	11	50,0
Enoxaparine	0	0,0	1	7,7	0	0,0	1	4,5
Rivaroxaban	3	60,0	4	30,8	2	50,0	9	40,9
Tinzaparine	0	0,0	1	7,7	0	0,0	1	4,5
Total	5	100,0	13	100,0	4	100,0	22	100,0

Annexe 21: Respect des recommandations des patients décédés ou non

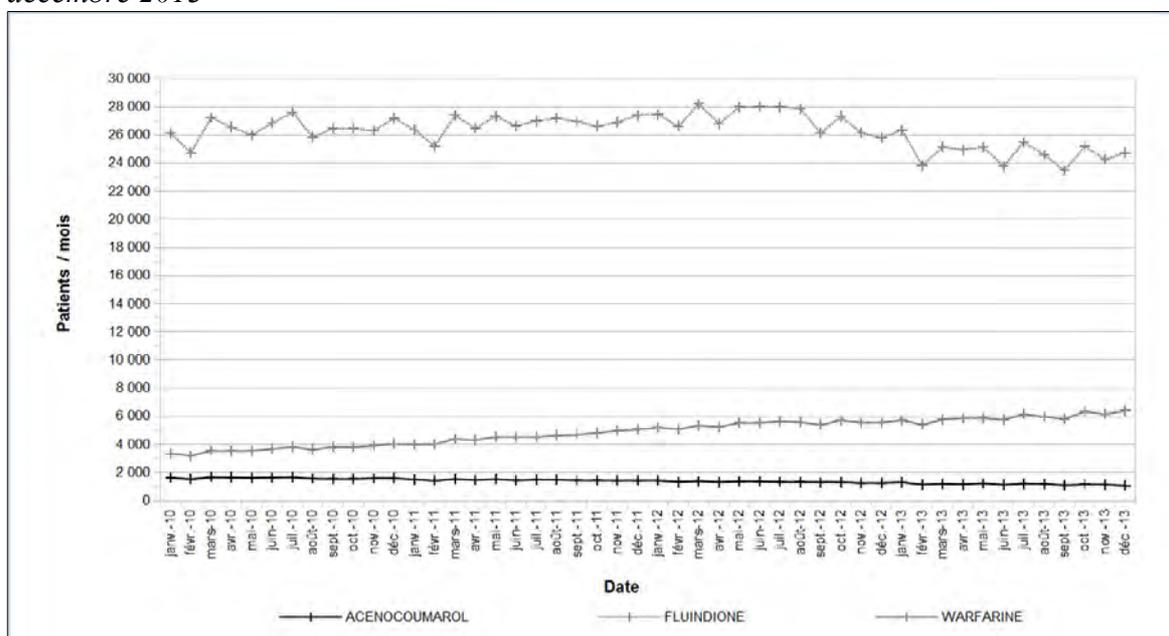
	Décédés				Total	
	Non		Oui		N	%
	N	%	N	%		
Reco. suivies	9 303	42,1	6	27,3	9 309	42,0
Reco. Non suivies*	12 817	57,9	16	72,7	12 833	58,0
Total	22 120	100,0	22	100,0	22 142	100,0

* Au moins une recommandation non suivie.

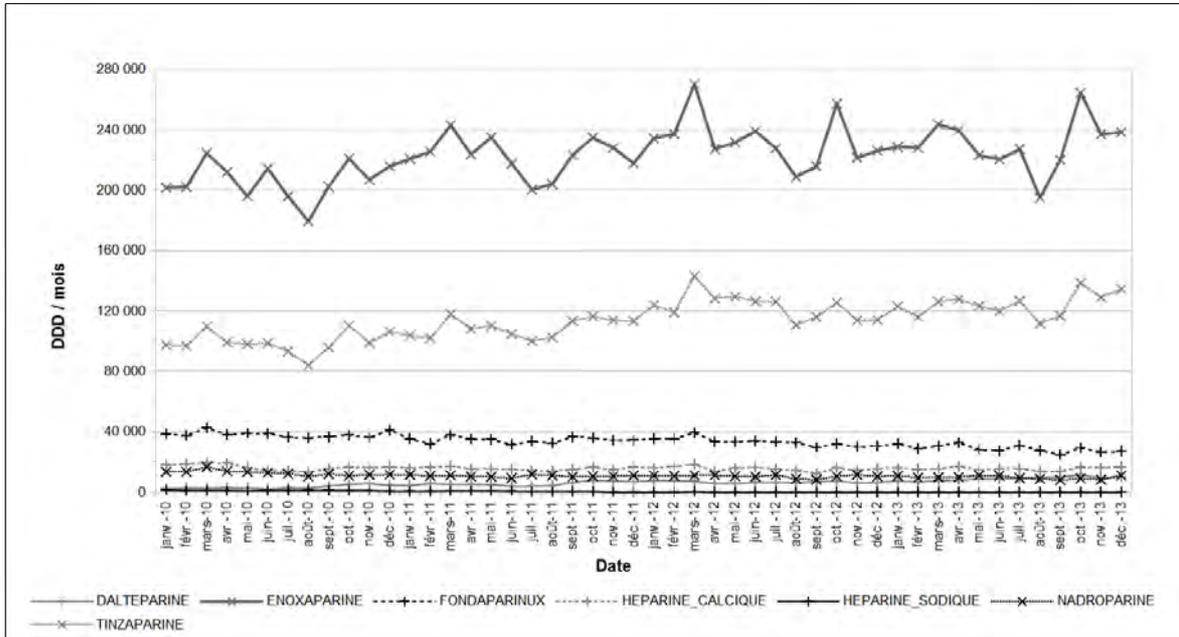
Annexe 22 : Evolution de la délivrance des différents AVK de janvier 2010 à décembre 2013



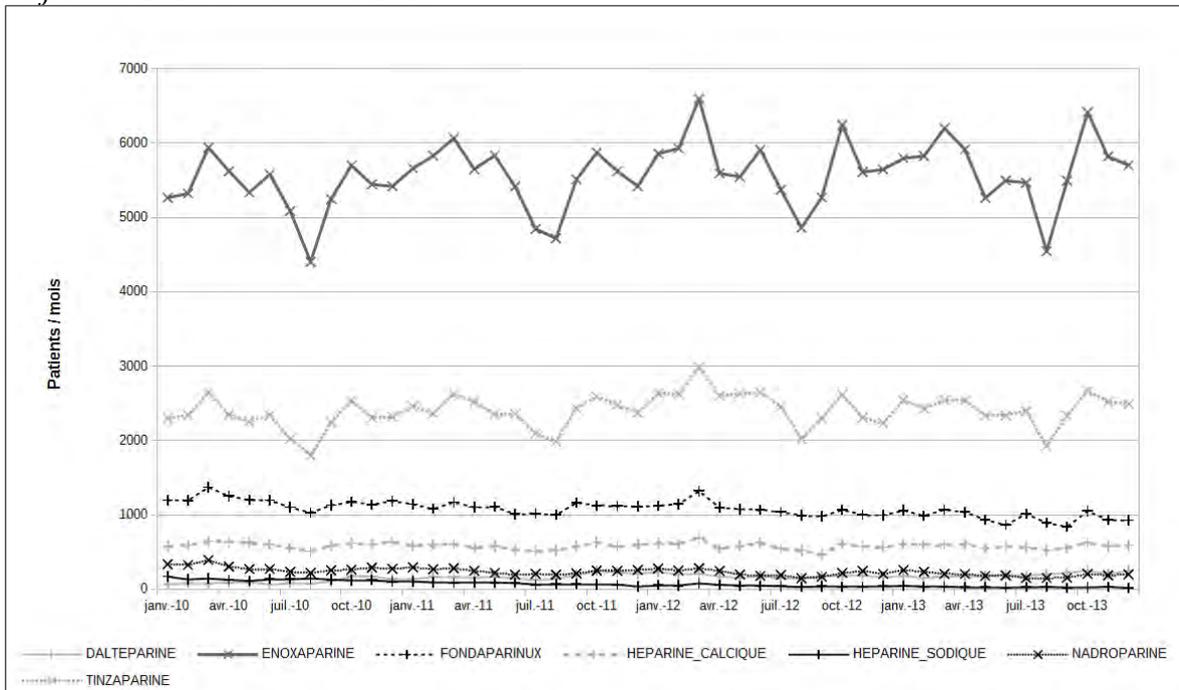
Annexe 23 : Evolution du nombre de patients sous les différents AVK de janvier 2010 à décembre 2013



Annexe 24 : Evolution de la délivrance des différentes héparines et apparentés de janvier 2010 à décembre 2013



Annexe 25 : Evolution du nombre de patients sous les différentes héparines et apparentés de janvier 2010 à décembre 2013



Characteristics and evolution of Directs Oral AntiCoagulants (DOAC) dispensing, in Midi-Pyrenees (France) on the 2010-2013 period.

Toulouse - June 2 2015

Objective: Studying characteristics and evolution of DOAC dispensing according to guidelines.

Methods: a cross-sectional quantitative, descriptive and retrospective study, based on data from SNIRAM (National inter-schema information system on health insurance), was conducted between January 1, 2010 and December 31, 2013. Patients included were adults, living in Midi-Pyrenees with at least one anticoagulant box dispensing during the study timeframe.

The primary evaluation criterion was the respect of HAS (Haute Autorité de Santé) guidelines in orthopedics or cardiology indications: Prescription type (First-prescription, switch, reverse-switch), renal function measurement, risk factor of bleeding (dependig on age and drug interactions).

The secondary criterion was the follow-up of anticoagulants dispensation (DOAC included), according to Defined Daily Doses (DDD) and the number of treated patients each month.

Results: In total 325 216 patients were included ; 22 142 received at least one delivery of DOAC. In 57.9% of them, at least one delivery didn't respect guidelines. A significant difference ($p < 0.05$) was found accordinf to the indications (sex, age, DOAC, prescriber) compared to the guidelines.

Over the period of the study, the delivery of DOAC grew from less of 1% to 17.3% of the sum of monthly DDD, at the expense of VKA.

Conclusions: Specialists tend to better respect recommendations in their indications, especially for women and old people. The part of dispensation of DOAC increases at the expense of VKA.

Key-words : Direct Oral Anticoagulant – Vitamine K Antagonist – Guidelines adherence.

Nom : DIAZ

Prénom : Hugo

Numéro thèse :

Caractéristiques et évolution de la délivrance des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) en Midi-Pyrénées sur la période 2010-2013.

Toulouse - 02 juin 2015

Objectif : Étudier la conformité de la délivrance des AOD selon les recommandations et son évolution.

Matériel et méthodes : Une étude transversale, quantitative, descriptive et rétrospective basée sur les données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie) a été réalisée du premier janvier 2010 au 31 décembre 2013. Les patients inclus étaient majeurs, résidaient en Midi-Pyrénées, et avaient reçu au moins une boîte d'anticoagulant durant cette période.

Le critère principal d'évaluation était le respect des recommandations de la HAS dans les indications orthopédiques ou cardiologiques : Type de prescription (primo-prescription, switch, reverse-switch), mesures de la fonction rénale, situations à risque hémorragique (selon l'âge et les interactions médicamenteuses). Le critère secondaire d'évaluation était le suivi de l'évolution de la délivrance des anticoagulants (AOD compris) grâce aux doses délivrées journalières (DDD) et au nombre de patients traités mensuellement.

Résultats : Un total de 325 216 patients a été inclus ; 22 142 avaient reçu au moins une délivrance d'AOD. Parmi ceux-ci, 57,9 % avaient reçu au moins une délivrance hors recommandation. Pour chaque recommandation, il existe des différences statistiquement significatives ($p < 0,05$) selon l'indicateur utilisé (sexe, âge, AOD ou type de prescripteur) par rapport à la prescription et à la délivrance des AOD.

Sur la période étudiée, la délivrance des AOD est passée de moins de 1 % à 17,3 % de la somme des DDD mensuelles au dépens des AVK.

Conclusion : Les spécialistes ont eu tendance à mieux respecter les recommandations dans leurs indications respectives, surtout chez les femmes et les personnes âgées. La part de la délivrance des AOD a augmenté au dépens des AVK.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Mots clés : Anticoagulant Oral Direct – Anti-Vitamine K – Respect des recommandations

Rangueil - 133, route de Narbonne - 31062 Toulouse

Directeurs de thèse : BAGHERI Haleh et BIREBENT Jordan
