

Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation

Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch
Etude NACORA-Switch

Jun 2014

**Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels
liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K
(AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus
nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles
d'utilisation**

Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch

Etude NACORA-Switch

Rapport

Version du 26 juin 2014

Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales

Pôle Epidémiologie des Produits de Santé

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

En collaboration avec le Département des Études en Santé Publique, Caisse Nationale d'Assurance
Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)

Déclaration de conflit d'intérêts

L'étude NACORA-Switch fait partie du projet « Nouveaux anticoagulants et risques associées (NACORA) » réalisé en collaboration avec le Département des Etudes en santé publique de la CNAMTS pour l'élaboration du protocole (dont les algorithmes d'identification des pathologies) et l'interprétation des résultats.

Le protocole a été discuté lors d'une séance de groupe de travail « Etudes épidémiologiques des produits de santé » de l'ANSM qui a eu lieu le 26 septembre 2013. Sa version finale ainsi que les résultats finaux de l'étude ont été validés par un comité d'experts issus de ce groupe de travail.

Les analyses de cette étude ainsi que la rédaction de ce rapport ont été réalisées au sein du Pôle Epidémiologie des Produits de Santé de la Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales de l'ANSM. Les auteurs de ce document sont des salariés de l'ANSM et n'ont pas de conflit d'intérêts avec les laboratoires pharmaceutiques concernés dans ce rapport.

Résumé

Contexte

Les anticoagulants oraux directs (AOD), dont le dabigatran et le rivaroxaban, disponibles sur le marché depuis le second semestre 2012 en France, présentent une alternative aux AVK dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique artériel (accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique/embolie systémique (ES)) et veineux. Les patients sous AVK peuvent donc passer d'un traitement par AVK à un traitement par AOD au cours de suivi. Le risque lié à ce changement est peu connu.

Objectifs

L'objectif principal est de comparer, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV) ou une thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire (TVP/EP), le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) (groupe « switch ») et ceux qui restent sous AVK (groupe « non-switch ») dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments. Le risque d'AVC ischémique/ES, d'infarctus du myocarde (IDM) et d'évènements « composites » (hémorragie, AVC ischémique/ES, IDM et décès) est également étudié.

Méthodes

Une étude longitudinale rétrospective appariée de type « exposé/non exposé » est réalisée à partir des données médico-administratives du SNIIR-AM chaînées aux données d'hospitalisations du PMSI. Les individus du groupe « switch » ont été appariés aux individus « non-switch » (ratio 1:2) sur les 8 critères suivants : sexe, âge, antécédent d'AVC ischémique/ES, antécédent de cardiopathie ischémique, indication de traitement par AVK, type d'AVK, durée de traitement avant la date index (date de switch chez les individus du groupe « switch ») et nombre d'INR. Les comparaisons de risque sont effectuées en utilisant le modèle de Cox conditionnel. Les résultats sont présentés sous la forme d'un hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les variables d'appariement, de comorbidités et de comédications ont été créées à partir des données d'hospitalisation, d'affection de longue durée (ALD), de remboursement des médicaments, des actes diagnostiques et thérapeutiques, et des consultations médicales. Le risque de saignement et d'IDM est étudié dans toute la population d'étude et le risque d'AVC ischémique/ES seulement chez les individus qui ont une FANV.

Résultats

La population d'étude est constituée de 24 820 personnes (9 520 individus « switch » et 15 300 individus « non-switch »). Les individus ont été classés selon l'indication de traitement par AVK : FANV (70,2%), TVP/EP (9,2%) et indéterminée (20,5%).

A quatre mois de suivi après la date index et après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque d'hémorragie majeure dans le groupe « switch » n'est pas significativement différent de celui du groupe « non-switch » (HR=0,91 [0,60-1,39] ; p=0,66). Lorsque le groupe « switch » est séparé en 2 groupes selon le type d'AOD, on n'observe ni de différence significative entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Il ne ressort, non plus, aucune différence significative dans la survenue d'AVC ischémique/embolie systémique (HR=0,91 [0,50-1,66] ; p=0,76) ni dans la survenue d'IDM initial/récurrente (HR=1,21 [0,79-1,85] ; p=0,38).

Lorsque l'on considère les événements « composites », on n'observe pas non plus d'augmentation de risque entre les groupes « switch » et « non-switch », ni entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Conclusion

Cette étude montre, qu'à 4 mois de suivi, on n'observe pas d'augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement par AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique/ES, d'IDM ou d'évènements composites. Nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature.

Cependant, il sera important de mettre en place des études de surveillance des risques liés à l'utilisation d'AOD. En effet, les résultats actuels sont basés sur un suivi court et ne reflètent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD ; il se peut, par exemple, que le comportement de prescription et d'utilisation des AOD change au cours du temps. De plus, la puissance de cette étude n'est pas assez suffisante pour détecter une faible augmentation de risque. L'utilisation des anticoagulants oraux et les risques qui leur sont associés continueront donc à faire l'objet d'une étroite surveillance à l'ANSM.

Table des matières

Déclaration de conflit d'intérêts	3
Résumé.....	4
Table des matières	6
Liste des tableaux	8
Liste des figures.....	9
Liste des annexes.....	10
Liste des abréviations	11
1 Introduction.....	12
2 Matériels et méthodes.....	14
2.1 Schéma de l'étude.....	14
2.2 Population d'étude.....	15
2.2.1 Sources de données et période d'inclusion	15
2.2.2 Critères d'inclusion, de non-inclusion et de fin de suivi.....	16
2.2.3 Appariement de type exposé/non-exposé.....	17
2.3 Description et mesure des variables utilisées.....	20
2.3.1 Critères de non-inclusion.....	21
2.3.2 Variables d'appariement	22
2.3.3 Critères de jugements	24
2.3.4 Covariables	25
3 Analyses statistiques.....	30
3.1 Exposition	30
3.2 Analyses descriptives.....	31
3.3 Analyses principales	31
3.4 Analyses de sensibilité.....	33
3.5 Facteurs d'interaction	33
3.6 Logiciel.....	33
4 Résultats	33
4.1 Sélection de la population d'étude	33
4.2 Description des variables d'appariement pour les groupes « switch » et « non-switch »....	34
4.3 Comparaison des caractéristiques à la date index entre les groupes « switch » et « non-switch »	34
4.4 Etude de risques à 4 mois.....	39
4.4.1 Nombre d'évènements survenant à 4 mois.....	39

4.4.2	Résultats de comparaison de risque pour les évènements d'intérêt entre les groupes « switch » et « non-switch ».....	40
5	Discussion	51
5.1	Résumé des principaux résultats.....	51
5.2	Limites de l'étude	51
5.2.1	Représentativité de l'échantillon et généralisabilité des résultats	51
5.2.2	Biais de l'étude	52
5.2.3	Validité des données	52
5.3	Comparaison avec les données de la littérature.....	53
5.4	Perspectives.....	55
6	Conclusion	56
	Références	57
	Annexes	59

Liste des tableaux

Tableau 1. Définition de l'instabilité d'anticoagulation.....	30
Tableau 2. Description des variables d'appariement pour les groupes « switch » et « non-switch » dans la population d'étude (N=24 820)	37
Tableau 3. Description des caractéristiques de la population d'étude à la date index (N=24 820) .	38
Tableau 4. Nombre d'évènements survenant à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)	39
Tableau 5. Description des variables d'appariement en fonction de la survenue d'évènements hémorragiques survenant à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820).....	40
Tableau 6. Description des caractéristiques de la population d'étude (N=24 820) à la date index en fonction de la survenue d'évènements hémorragiques survenant à 4 mois de suivi	41
Tableau 7. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820).....	44
Tableau 8. Relation entre le statut de switch et le risque d'AVC ischémique/embolie systémique à 4 mois de suivi dans le groupe FA non-valvulaire (N=17 410).....	45
Tableau 9. Relation entre le statut de switch et le risque d'IDM initial/récidive à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)	46
Tableau 10. Relation entre le statut de switch et le risque d'IDM initial à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)	46
Tableau 11. Description des variables d'appariement en fonction de la survenue d'évènements composites survenant à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820).....	47
Tableau 12. Description des caractéristiques de la population d'étude (N=24 820) à la date index en fonction de la survenue d'évènements composites survenant à 4 mois de suivi	48
Tableau 13. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)	50
Tableau 14. Comparaison avec les données de la littérature pour le risque de saignement.....	54
Tableau 15. Comparaison avec les données de la littérature pour le risque d'AVC ischémique/embolie systémique	54
Tableau 16. Comparaison avec les données de la littérature pour le risque d'infarctus du myocarde	55

Liste des figures

Figure 1. Définition de la période de l'inclusion	16
Figure 2. Schéma de l'étude	18
Figure 3. Création de la variable « nombre d'INR »	19
Figure 4. Procédure d'appariement en 3 temps	20
Figure 5. Diagramme de flux décrivant la sélection de la population d'étude	36

Liste des annexes

Annexe 1. Comparaisons entre les antivitamines K et les nouveaux anticoagulants.....	60
Annexe 2. Marqueurs des items constituant le score de prédiction du risque thromboembolique CHA2DS2-VASc ²	62
Annexe 3. Marqueurs des items constituant le score de prédiction du risque hémorragique HAS-BLED ¹⁰	63
Annexe 4. Caractéristiques des anticoagulants oraux directs.....	64
Annexe 5. Algorithme d'identification des évènements hémorragiques	67
Annexe 6. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 4 mois de suivi : sans ajustement sur les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED	68
Annexe 7. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques au cours du suivi (sans censure à 4 mois)	69
Annexe 8. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 3 mois de suivi	70
Annexe 9. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 4 mois de suivi chez les sujets ayant une FA non valvulaire (N=17 410).....	71
Annexe 10. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques ou décès à 4 mois de suivi	72
Annexe 11. Etudes d'interaction	73
Annexe 12. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites à 4 mois de suivi : sans ajustement sur les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED.....	80
Annexe 13. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites au cours du suivi (sans censure à 4 mois).....	81
Annexe 14. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites à 3 mois de suivi.....	82

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de longue durée
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulant oral direct
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique (classification)
ATCD	Antécédent
AVC	Accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	Antivitamine K
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CHA2DS2-VASc	Score de prédiction du risque thromboembolique artériel chez les individus ayant une fibrillation auriculaire (voir Annexe 2)
CIM-10	Classification internationale des maladies version 10
CIP	Club inter-pharmaceutique
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
DCIR	Données consommation inter-régimes
DP/ DR/ DA	Diagnostic principal/ diagnostics reliés/ diagnostics associés du PMSI
EP	Embolie pulmonaire
ET	Ecart-type
FA	Fibrillation auriculaire
HAS	Haute autorité de santé
HAS-BLED	Score de prédiction du risque hémorragique chez les individus ayant une fibrillation auriculaire (voir Annexe 3)
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HR	Hazard ratio
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IDM	Infarctus du myocarde
INR	International normalised ratio
MTEV	Maladies thromboemboliques veineuses
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NACO	Nouveaux anticoagulants
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
SNIIR-AM	Système national d'informations inter régimes d'assurance maladie
TVP	Thromboses veineuses profondes

1 Introduction

Les antivitamines K (AVK) sont le traitement anticoagulant au long cours de référence (≥ 3 mois) dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique artériel et veineux : la fibrillation auriculaire (FA) et les maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) regroupant les thromboses veineuses profondes (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Le tableau de l'Annexe 1 présente une synthèse du résumé des caractéristiques des anticoagulants oraux. Actuellement, 3 types d'AVK sont disponibles en France : la fluindione, la warfarine, et l'acénocoumarol. La fluindione est l'AVK le plus utilisé. En effet, en 2012, 80,5% des nouveaux utilisateurs d'AVK ont commencé leur traitement anticoagulant par la fluindione, 10,9% par la warfarine et 8,6% par l'acénocoumarol.^a

Ce traitement permet de prévenir la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique chez un patient ayant une FA. En effet, ce risque est augmenté de 4 fois en présence d'une FA.¹ Le risque d'AVCi et de thromboembolisme artériel est évalué par le score CHA2DS2-VASc.² Les marqueurs de chaque item sont décrits dans l'Annexe 2. La décision de la mise sous anticoagulation à long terme en dérive.

Dans la prise en charge d'une MTEV, le traitement par un AVK est recommandé au moins 6 mois lorsqu'elle est idiopathique, et plus de 6 mois lorsqu'il y a un facteur de risque persistant et de récurrence proximale.³ Le traitement diminue ainsi le risque d'insuffisance veineuse chronique,⁴ d'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique⁵ et de mortalité.^{6,7}

Cependant ces médicaments, qui sont aussi associés à un risque élevé d'hémorragies, ont une marge thérapeutique étroite (international normalised ratio (INR) entre 2 et 3)⁸ nécessitant une surveillance par un contrôle fréquent d'INR. Ils présentent également des interactions avec de nombreux médicaments, les aliments riches en vitamines K et, en cas de consommation excessive d'alcool, nécessitent un ajustement de dose.⁹ Compte tenu de ces interactions, la dose nécessaire d'AVK est variable pour chaque patient et doit être ajustée selon les résultats de l'INR. Le risque de saignement lors de la mise en place d'un traitement anticoagulant est évalué par le score HAS-BLED.¹⁰ Ce critère est important puisqu'il est pris en compte dans la décision de mise sous traitement anticoagulant à long terme. Les marqueurs de chaque composant de ce score sont décrits dans l'Annexe 3. Toutes les observations décrites ci-dessus pourraient limiter l'utilisation d'AVK chez les sujets à risque d'AVC ischémique/embolie systémique élevé, en particulier chez les personnes âgées ayant une polymédication.¹¹ De ce fait, un traitement alternatif moins contraignant et plus commode était attendu.

Les alternatives d'AVK appelées « anticoagulants oraux directs » (AOD) (également appelées nouveaux anticoagulants (NACO)) sont disponibles en France depuis le début du 2^{ème} semestre 2012 dans le traitement de la FA non valvulaire (dabigatran, rivaroxaban) et des TVP/EP

^aANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Rapport ANSM. Avril 2014. <http://ansm.sante.fr/>

(rivaroxaban). Un 3^{ème} AOD, l'apixaban, appartenant à la même classe thérapeutique que le rivaroxaban, est également indiqué dans la prise en charge de la FA non-valvulaire depuis juin 2013 ; cependant, compte tenu de son indication récente, cette substance ne sera pas incluse dans cette étude. Contrairement aux AVK qui sont des inhibiteurs non spécifiques des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X), les AOD le sont. Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa) et le rivaroxaban un inhibiteur direct du facteur Xa. Les résumés des caractéristiques de ces produits sont synthétisés dans les Annexes 1 et 4. Ces médicaments sont prescrits à dose fixe, sans surveillance de la coagulation. Deux dosages existent pour le dabigatran (110 mg et 150 mg) et pour le rivaroxaban (15 mg et 20 mg). Concernant le dabigatran, le dosage le plus faible (soit 110 mg, 2 fois par jour) est prescrit aux patients âgés de 75 à 80 ans qui ont un risque thromboembolique faible ou un risque hémorragique élevé, mais également aux patients âgés de 80 ans ou plus, ou encore à ceux qui sont atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 30 et 50 mL/min). Dans le cas d'une insuffisance rénale sévère (ClCr) < 30 mL/min), le dabigatran est contre-indiqué.^a Quant au rivaroxaban, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. La plus petite dose (15 mg, 1 fois par jour) est recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr comprise entre 15 à 49 mL/min). Chez les patients ayant une ClCr < 15 mL/min, l'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée. Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS),^a la prescription des AOD ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK en raison d'un manque de tests mesurant le degré d'anticoagulation, de la brièveté de leur demi-vie et de l'absence d'antidote en cas de surdosage.

L'efficacité ainsi que la sécurité du dabigatran et du rivaroxaban ont été évaluées par rapport à la warfarine dans la FA non-valvulaire via les essais randomisés de phase III : RE-LY¹² et ROCKET-AF¹³ respectivement. Le critère de jugement principal est la combinaison d'AVC ischémique, hémorragique ou d'embolie systémique. Ces essais ont montré que, pour une efficacité similaire, le risque d'hémorragie intracrânienne était plus faible sous AOD que sous AVK. En revanche, le risque d'hémorragie gastro-intestinale était plus élevé sous AOD. Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) était plus élevé avec le dabigatran uniquement. Les principaux résultats de ces essais sont présentés dans l'Annexe 4.

Au moment de la rédaction de ce rapport, seul le rivaroxaban a une indication dans le traitement curatif de MTEV. L'efficacité et la sécurité du rivaroxaban ont été évaluées également dans les études EINSTEIN-DVT¹⁴ et EINSTEIN-PE.¹⁵ Dans ces 2 études, le critère de jugement principal était la survenue de thromboembolies veineuses récurrentes. Elles ont montré la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en relais de l'énoxaparine. Le risque d'hémorragie majeure était similaire dans l'étude EINSTEIN-DVT¹⁴ et moins important sous rivaroxaban dans l'étude EINSTEIN-PE.¹⁵

^a HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitaminé K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) ? Fiche bon Usage des Médicaments. Juillet 2013. <http://www.has-sante.fr>

La transposabilité des résultats de ces essais en vie réelle n'est pas garantie. L'absence de contrôle biologique de routine pour surveiller le surdosage et l'absence d'antidote pour les AOD pourraient modifier le risque d'hémorragie en conditions réelles d'utilisation. De plus, alors que la warfarine est le principal - voire le seul - anticoagulant utilisé dans les pays anglo-saxons, deux autres AVK (la fluindione et l'acénocoumarol) sont prescrits en France, la fluindione étant l'anticoagulant le plus utilisé. Par ailleurs, depuis la mise sur le marché des AOD, les patients déjà traités par un AVK peuvent remplacer leur traitement par un AOD au cours de leur suivi. Les raisons de ce changement sont diverses ; elles peuvent s'expliquer par un attrait pour ce nouveau médicament, un refus de prises de sang, une survenue d'effets secondaires ou indésirables (par exemple un saignement), un échec thérapeutique (par exemple un AVC ischémique) ou encore une instabilité d'INR. Le risque de survenue d'évènement lié à ce changement est peu connu dans la littérature. Compte tenu de ces observations, il nous a semblé nécessaire de mettre en place une étude observationnelle en ciblant particulièrement les individus qui « switchent » d'un AVK vers un AOD.

L'objectif principal de cette étude est de comparer, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une FA non-valvulaire ou une TVP/EP, le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui « switchent » de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) et ceux qui demeurent sous AVK.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

Entre les individus qui « switchent » et ceux qui restent sous AVK :

1. Comparer le risque d'AVC ischémique/embolie systémique chez les patients atteints de FA non-valvulaire (étude d'efficacité) ;
2. Comparer le risque d'infarctus du myocarde (IDM) chez les patients atteints de FA non-valvulaire ou une TVP/EP (étude de risque).

2 Matériels et méthodes

2.1 Schéma de l'étude

Etude longitudinale rétrospective appariée de type « exposé/non exposé » (ratio 1:2) de patients initiant pour la première fois une anticoagulation par un AVK à long terme dans le cadre de la prise en charge d'une FA non-valvulaire ou d'une TVP/EP entre janvier 2011 et novembre 2012.^a

^a Au moment de la rédaction du synopsis, les données du PMSI sont disponibles jusqu'au 31 décembre 2012.

2.2 Population d'étude

2.2.1 Sources de données et période d'inclusion

Cette étude a été réalisée en utilisant les données médico-administratives du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) en particulier celles du datamart de consommation inter-régimes (DCIR)¹⁶ chaînées aux données des hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

DCIR

Le DCIR contient les données individuelles de remboursements de soins effectués en ville et en établissement à l'échelle nationale. Par « soins », on parle d'éléments suivants :

- consultations des médecins généralistes ou spécialistes ;
- actes médicaux codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM) ;
- actes biologiques codés selon la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) ;
- affections de longue durée (ALD), chaque affection étant codée en utilisant la classification internationale de maladies version 10 (CIM-10) ;
- médicaments identifiés selon le code club inter-pharmaceutique (CIP) et celui de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).

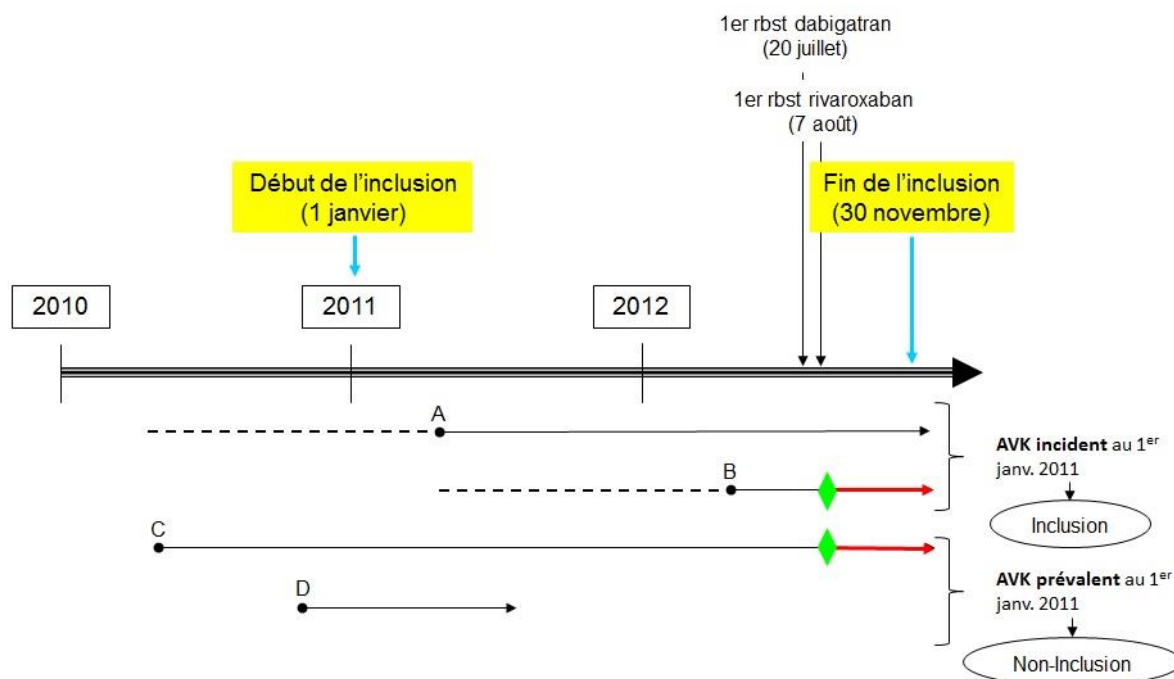
Les données socio-démographiques contenues dans le DCIR sont limitées puisque nous ne disposons que de l'âge, du sexe et de l'indice de désavantage social.¹⁷

L'historique de données exhaustives autorisé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) est de 3 ans plus l'année en cours.^a Compte tenu de cette contrainte, le début de période de notre étude a été fixé au 1^{er} janvier 2011, ce qui nous a permis d'avoir au moins un an de recul (janvier 2010 au décembre 2010) pour déterminer les individus « incidents » en ce qui concerne leur utilisation d'AVK au 1^{er} janvier 2011 ainsi que pour repérer les antécédents médicaux survenus au cours de l'année précédant le début d'utilisation d'AVK (Figure 1).

Les analyses ont été conduites uniquement chez les individus appartenant au régime général car certaines informations importantes telles que le décès et l'ALD ne sont pas disponibles pour les personnes appartenant aux autres régimes.

^a Il est possible de travailler avec les données antérieures après l'obtention d'un accord de la CNIL. Au début de la réalisation de l'étude, l'autorisation d'accès à ces données n'était pas obtenue.

Figure 1. Définition de la période de l'inclusion



La date de changement d'un AVK vers un AOD est représentée par le symbole en forme de diamant vert.

La ligne horizontale rouge représente l'utilisation d'AVK.

La ligne horizontale en pointillée représente un an de recul.

Rbst : remboursement dans la prise en charge d'une fibrillation auriculaire.

PMSI

Les données d'hospitalisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) collectées par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) sont chaînées et intégrées en routine à celles du SNIIR-AM. Les données du PMSI comportent notamment les éléments suivants :

- motif d'hospitalisation : diagnostic principal, diagnostics associés (codes CIM-10) ;
- actes médicaux et biologiques (codes CCAM et NABM).

Au moment de la réalisation de cette étude, les données de PMSI étaient disponibles jusqu'à fin décembre 2012. Par conséquent, afin d'avoir un suivi d'au moins 1 mois après la première utilisation d'AVK, la fin de période d'inclusion a été fixée au 30 novembre 2012 (Figure 1).

2.2.2 Critères d'inclusion, de non-inclusion et de fin de suivi

2.2.2.1 Critères d'inclusion

Individus âgés de 18 ans et plus à l'instauration d'AVK, n'ayant eu aucun traitement AVK un an avant la période d'inclusion qui s'étend du 1 janvier 2011 au 30 novembre 2012 et ayant eu au moins 1 délivrance d'AVK (Figure 1).

2.2.2.2 Critères de non-inclusion

Les individus répondant à l'un des critères suivants ont été exclus de l'étude :

- une première anticoagulation par un AOD,
- un switch d'un AVK vers un autre AVK,
- un remboursement de 2 anticoagulants oraux différents au cours de suivi y compris le jour de l'inclusion,
- une prise d'un AVK durant la période de l'étude pour un motif autre que la FA non valvulaire ou la MTEV (cela concerne les personnes ayant des antécédents récents de chirurgie orthopédique du membre inférieur comme les prothèses totales du genou ou de la hanche),
- une démence.

Ont été exclus également les individus présentant une contre-indication à un traitement par un AOD dans l'année précédant la première utilisation d'AVK, soit :

- une maladie ou chirurgie des valves cardiaques ;
- un cancer « actif »,
- une insuffisance rénale terminale nécessitant des séances de dialyse,
- une maladie hématologique ou du système immunitaire,
- une cirrhose, fibrose ou insuffisance hépatique,
- un ulcère gastrique ou duodéal récent.

2.2.2.3 Critères de fin de suivi

La survenue de l'un des événements suivants ou du premier de l'un d'entre eux a déterminé la date de fin de suivi :

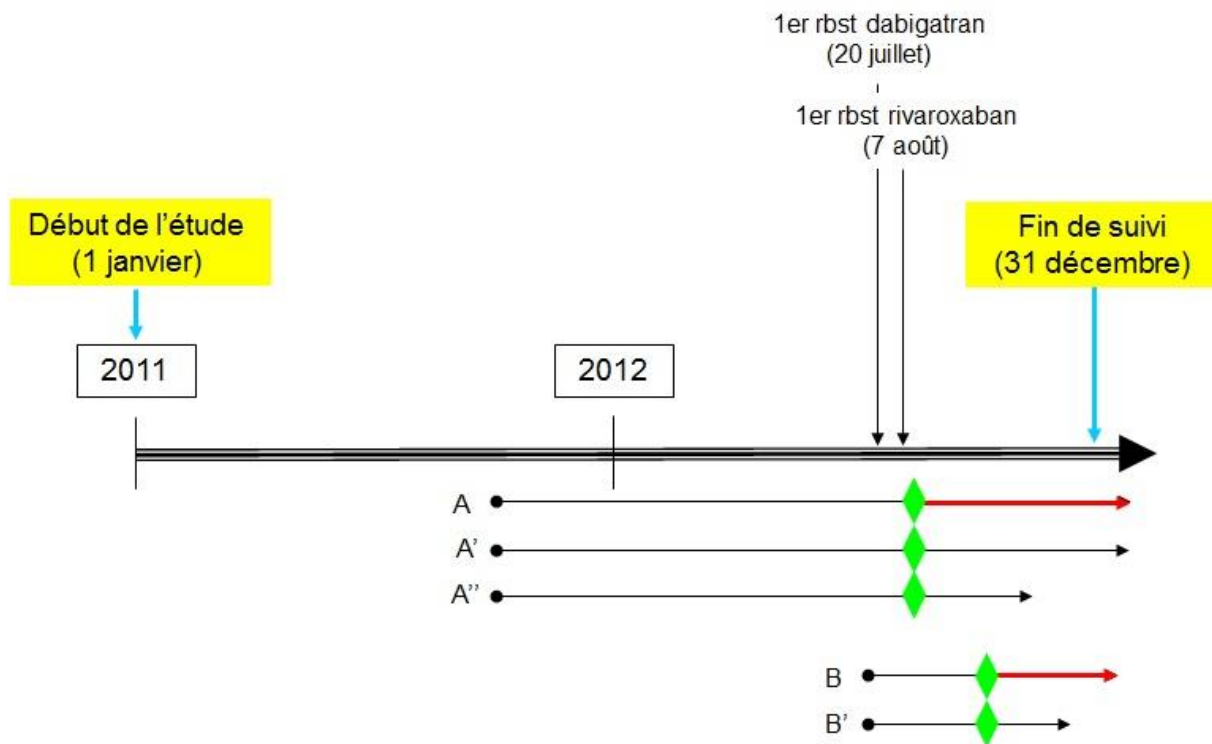
- pour les individus décédés, la date de fin de suivi est celle du décès ;
- pour les individus ayant un événement d'intérêt au cours du suivi, la date de fin de suivi est la date d'hospitalisation pour cet événement ;
- pour les individus vivants « switchant » une seconde fois, la date de fin de suivi est celle du début de traitement du 2nd switch ;
- pour les autres individus, la date de fin de suivi est la date de la dernière délivrance d'un traitement anticoagulant plus 90 jours. Si cette date survient après le 31 décembre 2012, la date de fin de suivi est fixée au 31 décembre 2012.

2.2.3 Appariement de type exposé/non-exposé

Les groupes « switch » et « non-switch » ont été appariés (ratio 1:2) en fonction des critères suivants (Figure 2) :

- année de naissance (+/- 2 ans) ;
- sexe ;
- motif de mise sous AVK (FA hospitalisée, FA probable, TVP/EP hospitalisées, TVP/EP probable ou indéterminée) ;
- antécédent d'AVC ischémiques/embolies systémiques ;
- antécédent de cardiopathies ischémiques ;
- type d'AVK (fluindione, warfarine ou acénocoumarol) ;
- date de début de l'AVK (± 7 jours) et durée d'utilisation d'AVK avant le switch ;
- nombre d'INR sur 30 jours sous AVK, 15 jours avant la date index (Figure 3).

Figure 2. Schéma de l'étude



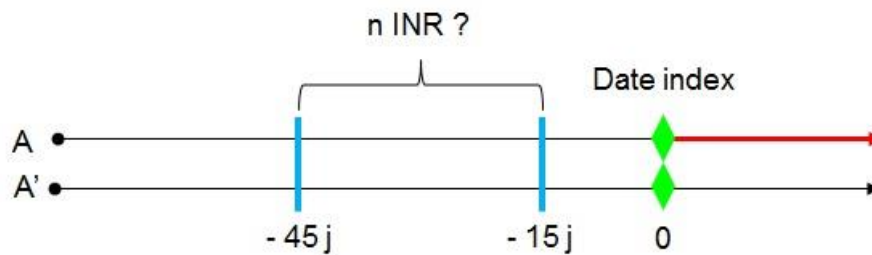
Patients A/A'A'' (ratio 1/2) et B/B' (ratio 1/1) sont appariés, **date index** étant représentée par le symbole en forme de diamant.

Patients A et B appartiennent au groupe « switch ».

Patients A' et B' appartiennent au groupe « non switch ».

Rbst : remboursement dans la prise en charge d'une fibrillation auriculaire.

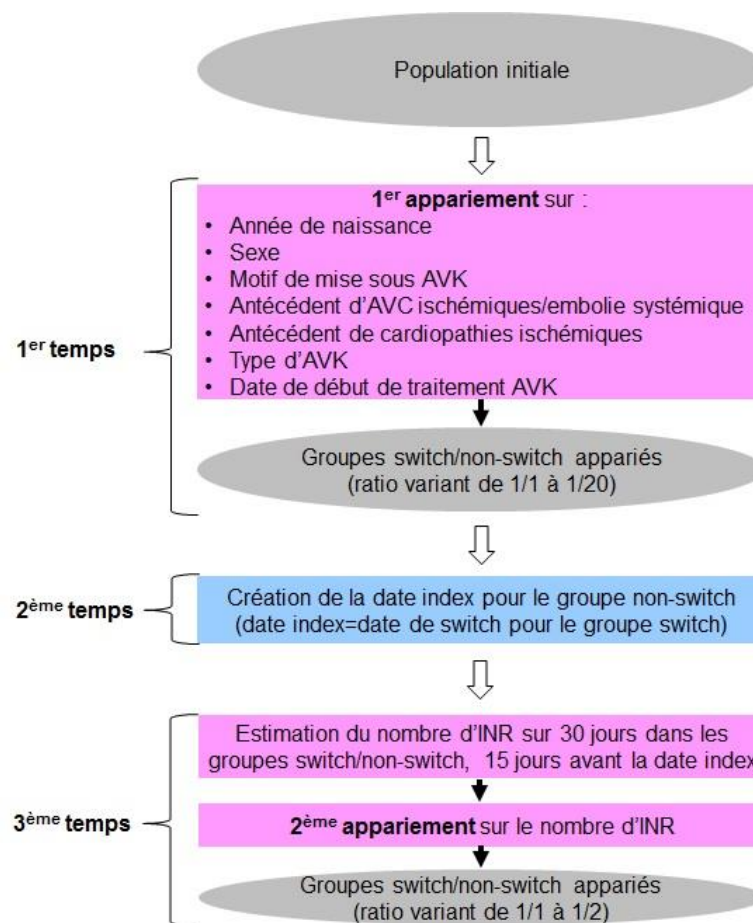
Figure 3. Création de la variable « nombre d'INR »



Etant donné que la date index, qui est la date de switch dans le groupe « switch », n'est pas immédiatement disponible pour le groupe « non-switch », l'appariement a été réalisé en 3 temps successifs (Figure 4) :

- 1^{er} temps visant à appairer 1 individu « switch » jusqu'à 20 individus « non-switch » selon les sept critères suivants : année de naissance, sexe, motif de mise sous AVK, antécédent d'AVC ischémiques/embolies systémiques, antécédent de cardiopathies ischémiques, type d'AVK et date de début de l'AVK ;
- 2^{ème} temps permettant de déterminer une date index pour tous les individus « non-switch » à partir de leur date de début d'AVK à laquelle a été ajoutée la durée de traitement par AVK des individus « switch » auxquels ils ont été appariés lors de l'étape précédente. Suite à cette opération, ont été exclus tous les individus « non-switch » ayant une durée totale de traitement AVK (différence entre la date du dernier remboursement AVK + 30 jours et la date du premier remboursement AVK) inférieure à la durée de traitement AVK des individus « switch » correspondant ;
- 3^{ème} temps permettant de calculer le nombre d'INR sur 30 jours, 15 jours avant la date index et effectuer un second appariement sur ce nombre afin d'obtenir, si possible, le ratio d'un individu « switch » pour 2 individus « non-switch ».

Figure 4. Procédure d'appariement en 3 temps



2.3 Description et mesure des variables utilisées

Les algorithmes des différentes pathologies (antécédents ou comorbidités, critères de jugements) et des comédications définies ci-dessous ont été créés en utilisant les bases de données suivantes :

- celles des hospitalisations du PMSI en recherchant :
 - les codes CIM-10 (maladies) qui correspondent à la pathologie étudiée ;
 - les codes CCAM (actes diagnostiques et thérapeutiques) qui peuvent être des marqueurs de cette pathologie ;
- celles de la base de données ALD (maladies) du SNIIR-AM dans laquelle on trouve également les pathologies codées en CIM-10 ;
- celles des consommations de soins recueillies dans le SNIIR-AM :
 - les codes CCAM (actes diagnostiques et thérapeutiques) qui peuvent être des marqueurs d'une pathologie donnée en utilisant les mêmes codes CCAM du PMSI

- les codes ATC de médicaments qui peuvent être des marqueurs d'une pathologie donnée
- les types de consultation (prise en charge de la dépendance au tabac et à l'alcool).

La présence d'une pathologie ou d'une comédication est définie en fonction du délai entre la date du début de traitement par un AVK (pour les critères de non-inclusion et ceux d'appariement) ou la date index (pour les critères de jugements et les covariables) et les dates suivantes :

- la date d'hospitalisation,
- la date d'obtention d'une ALD,
- la date de réalisation d'un acte codé en CCAM,
- la date de délivrance d'un médicament,
- la date de consultation d'un médecin.

Ce délai varie en fonction de la pathologie étudiée.

L'ensemble des codes CIM-10, CCAM, ATC utilisés dans la construction de ces algorithmes sont décrits dans un document de travail qui n'est pas inclus dans ce rapport.

2.3.1 Critères de non-inclusion

Ces variables ont été créées par rapport à la date de début de traitement par un AVK

Les critères de non-inclusion, qui nécessitent d'être définis, sont les pathologies contre-indiquant l'utilisation d'un AOD et les démences.

Maladie ou chirurgie des valves cardiaques

Cette variable a été créée à partir des données du PMSI disponibles lors de l'année précédant le début de traitement par un AVK.

Les codes CIM-10 correspondant aux maladies des valves cardiaques sont indiqués via le diagnostic principal (DP), les diagnostics reliés (DR) et les diagnostics associés (DA) du PMSI.

Les codes CCAM correspondent aux actes thérapeutiques sur les valves cardiaques.

Cancer « actif »

Cette variable a été créée à partir des données du PMSI et des ALD disponibles dans l'année précédant le début de traitement par un AVK.

Les codes CIM-10 correspondant aux cancers ou à leur prise en charge sont indiqués via les DP/ DR du PMSI ainsi que dans les tables de données des ALD.

Les codes CCAM correspondent aux activités de radiothérapie dans les établissements privés.

Insuffisance rénale terminale nécessitant des séances de dialyse

Cette variable a été créée à partir des données du PMSI dans l'année précédant le début de traitement par un AVK en utilisant les codes de forfait des séances de dialyse qui sont différents selon le type d'établissement (public/privé).

Maladie hématologique ou du système immunitaire

Cette variable a été créée à partir des données du PMSI et des ALD disponibles dans l'année précédant le début de traitement par un AVK.

Les codes CIM-10 correspondant à ces maladies sont indiqués via les DP/ DR / DA du PMSI et dans les tables de données des ALD.

Cirrhose, fibrose ou insuffisance hépatique

Cette variable a été créée à partir des données du PMSI et des ALD disponibles dans l'année précédant le début de traitement par un AVK.

Les codes CIM-10 correspondant à ces maladies sont indiqués via les DP/ DR/ DA du PMSI ainsi que dans les tables de données des ALD.

Ulçère gastrique ou duodéal hémorragique

Cette variable a été créée à partir des données du PMSI disponibles dans l'année précédant le début de traitement par un AVK.

Les codes CIM-10 correspondant à ces maladies sont indiqués via les DP/ DR/ DA du PMSI.

Actes orthopédiques du membre inférieur

Cette variable a été créée à partir des données du PMSI disponibles dans les 6 semaines précédant le début de traitement par un AVK. Les codes CCAM correspondant à ces actes ont été recherchés.

Démences

Individus possédant l'un des critères suivants :

- avoir été hospitalisé (DP, DR, DA) dans l'année précédant la date index avec les codes CIM-10 suivants : F00, F01, F02, F03, G30 ;
- être en ALD avec les mêmes codes CIM-10 que ci-dessus ;
- avoir consommé dans l'année précédant la date index au moins une fois un médicament psychoanaleptique (N06DA02, N06DA03, N06DA04, N06DX01).

2.3.2 Variables d'appariement

Ces variables ont été créées par rapport à la date de début de traitement par un AVK.

Deux parmi les huit variables d'appariement ont déjà été définies dans la Section 2.2.3 : la date index et le nombre d'INR. Trois autres variables nécessitent d'être définies : l'indication de mise

sous AVK (FA ou TVP/EP),^a l'antécédent d'AVC ischémique/embolie systémique et l'antécédent de cardiopathies ischémiques.^b

Indication de mise sous AVK

FA confirmée

Une FA est dite « confirmée » si l'individu possède l'un des critères suivants :

- Hospitalisation pour cette pathologie (CIM-10 : I48 en DP, DR, ou DAS) au moins une fois dans l'année précédant le début de traitement par un AVK ;
- Obtention d'une ALD avec le même code que ci-dessus dans l'année précédant ou 30 jours après le début de traitement par un AVK (une FA peut être reconnue comme une ALD après le premier remboursement d'un anticoagulant et on admet arbitrairement un délai de 30 jours pour la régularisation) ;
- Antécédent d'actes de cardioversion ou ablation de la FA par radiofréquence (PMSI) au moins une fois dans l'année précédant le début de traitement par un AVK.

FA probable

Une FA est dite « probable » si l'individu possède l'un des critères suivants 6 semaines avant ou 2 semaines après le début de traitement par un AVK :

- Avoir un holter ECG (CCAM du PMSI ou ville) ;
- Prise d'un médicament antiarythmique.

TVP/EP confirmée

Une TVP/EP est dite « confirmée » si l'individu a été hospitalisé dans les 6 semaines précédant le début de traitement par un AVK avec les codes CIM-10 suivants :

- thromboses veineuses profondes : I80 (sauf I80.0), I81, I82
- embolie pulmonaire : I26.

TVP/EP probable

Une TVP/EP est dite « probable » si l'individu a eu au moins l'un des actes suivants (CCAM de ville et du PMSI) dans les 6 semaines avant ou 2 semaines après le début de traitement par un AVK : échographie-doppler des veines des membres inférieurs, angioscanner ou IRM pulmonaire ou des membres inférieurs et/ou scintigraphie pulmonaire.

Indication indéterminée

L'indication de la mise sous AVK est dite « indéterminée » si un individu ne suit aucun des critères diagnostiquant une FA confirmée/probable ou une TVP/EP confirmée/probable.

^a Le motif de mise sous AVK est une variable d'appariement important car elle a un impact direct sur les critères de jugement (par exemple, on attend qu'il y ait plus d'évènements AVC ischémiques chez un individu prenant un AVK pour une FA que pour une TVP/EP).

^b Un antiagrégant plaquettaire est indiqué dans la prise en charge de ces pathologies.

Antécédent d'AVC ischémique/embolie systémique

Individus ayant l'un des critères suivants dans l'année précédant le début de traitement par un AVK :

- Avoir été hospitalisé pour AVC ischémique avec les codes CIM-10 suivants :^a
 - I63 en DP (infarctus cérébral sauf I63.6) ;
 - G46 (syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébro-vasculaires) en DP associé à I63 (sauf I63.6) en DR ou DAS ;
 - I69.3 en DP (séquelles AVC) ;
- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) pour embolies et thromboses artérielles (I74) ;
- Etre en ALD avec les codes I63 ou I74.

Antécédent de cardiopathies ischémiques

Individus ayant l'un des critères suivants :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR ou DAS) pour cardiopathies ischémiques (codes CIM-10 : I20 à I25) dans l'année précédant le début de traitement par un AVK ;
- Etre en ALD avec les codes CIM-10 ci-dessus dans l'année précédant le début de traitement par un AVK ;
- Avoir eu au moins une délivrance de médicaments « dérivés nitrés » dans les 4 mois précédant le début du traitement par un AVK.

2.3.3 Critères de jugements

Les critères de jugements sont des évènements survenant après la date index qui correspond à la date de début de suivi dans cette étude. Ils regroupent les évènements suivants :

- Evénements hémorragiques dits « majeurs » car ils ont nécessité une hospitalisation pour leur prise en charge ;
- Evénements thromboemboliques artériels regroupant l'AVC ischémique et l'embolie systémique ;
- Infarctus du myocarde ;
- Evénements composites regroupant tous les évènements cités ci-dessus plus le décès.

Evénements hémorragiques majeurs

Ils regroupent les évènements ayant les codes CIM-10 suivants :

- Hémorragies intra-crâniennes :

^a de Peretti C, Chin F, Tuppin P, Béjot Y, Giroud M, Schnitzler A, Woimant F. Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. Bull Epidemiol Hebd 2012;10-11: 125-30.

I60, I61, I62, S063, S064, S065, S066

- Hémorragies gastro-intestinales :

K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K920, K921, K922, I850, K625

- Autres hémorragies :

N02, R31, D62, R58 J942, R040, R041, R042, R048, R049, K661, M250, N920, N921, N924, N938, N939, N920, N950, H113, H356, H431, H450, H922, I322

Les libellés des codes CIM-10 sont détaillés dans l'Annexe 5.

Événements thromboemboliques artériels

Ces événements comprennent les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les embolies systémiques.

Ils regroupent les événements avec les codes CIM-10 suivants :

- pour AVC ischémique : I63 (Infarctus cérébral sauf I636) ;
- pour embolies et thromboses artérielles : I74.

Infarctus du myocarde

Les codes CIM-10 d'infarctus du myocarde utilisés sont compris entre I21 et I25.

Événements composites

Ce critère inclut les 3 groupes d'événements décrits ci-dessus ainsi que les décès.

2.3.4 Covariables

2.3.4.1 Indice de désavantage social¹⁷

L'indice de désavantage social permet de mesurer les inégalités de santé en France. Cet indice est défini en utilisant les données disponibles à l'échelle des communes sur l'ensemble du territoire : le recensement de la population de 1999 (données INSEE) et les données de déclarations d'impôt de 2001. Pour le construire, 4 critères ont été retenus : le revenu médian par ménage, le pourcentage de bacheliers dans la population de plus de 15 ans, le pourcentage d'ouvriers dans la population active et le taux de chômage. L'indice a d'abord été calculé à l'échelle des communes, puis a été agrégé aux échelles des cantons et des régions en calculant la moyenne pondérée par les populations des communes. L'indice a par la suite été divisé en quintiles (Q) : Q1 représente environ 20% de la population la plus favorisée et Q5 20% de la population la moins favorisée.^a

^a Rey G, Rican S, Jouglu E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. *Bul Epidemiol Hebd* 2011;8-9:87-90.

2.3.4.2 Comorbidités

Les comorbidités qui ont été prises en compte sont survenues avant la date index.

Accident ischémique transitoire

Individus ayant été hospitalisé (DP) avec le code CIM-10 G45 (sauf G45.2 : amnésie globale transitoire) au moins une fois dans l'année précédant la date index.

Insuffisance cardiaque

Individus possédant l'un des critères suivants :

- Avoir été hospitalisé pour insuffisance cardiaque au moins une fois dans l'année précédant la date index selon les codes CIM-10 suivants :^a
 - o DP : code CIM10 I50 ou
 - o DR ou DAS en I50 et un DP en I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81 ;
- Etre en ALD avec le code I50 uniquement dans l'année précédant la date index ;
- Avoir consommé, dans l'année précédant la date index, pour au moins trois mois de bêtabloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque (codes ATC : C07AB02, C07AB03, C07AB04, C07AB05, C07AB07, C07AB08, C07AB12, C07AG01, C07AG02) ; soit à au moins trois dates différentes dans l'année en l'absence de grand conditionnement ou soit à au moins 2 dates différentes si au moins un grand conditionnement de bêtabloquants a été délivré.

Diabète

Individus possédant l'un des critères suivants :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) dans l'année précédant la date index selon les codes CIM-10 allant de E10 à E14 ;
- Etre en ALD dans l'année précédant la date index avec les mêmes codes CIM-10 cités ci-dessus ;
- Avoir consommé, dans l'année précédant la date index, pour au moins trois mois d'antidiabétiques (oraux, insuline ou incrétinomimétiques) ; soit à au moins trois dates différentes dans l'année en l'absence de grand conditionnement ou soit à au moins 2 dates différentes si au moins un grand conditionnement d'antidiabétiques a été délivré.

HTA

Avoir consommé, dans l'année précédant la date index, au moins trois mois de médicaments à visée antihypertensive ; soit à au moins trois dates différentes dans l'année en l'absence de grand conditionnement ou soit à au moins 2 dates différentes si au moins un grand conditionnement a été délivré.

^a Perel C, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Alla F, Juillière Y, de Peretti C. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions 2002-2008, France. Bull Epidemiol Hebd 2012;41:466-70.

Insuffisance rénale chronique

Individus possédant l'un des critères suivants :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR ou DAS) dans l'année précédant la date index selon les codes CIM-10 N18, I12, I13.1, I13.2 ;
- Etre en ALD avec les mêmes codes CIM-10 cités ci-dessus dans l'année précédant la date index.

Hépatite chronique

Individus possédant l'un des critères suivants :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR ou DAS) dans l'année précédant la date index selon les codes CIM-10 K73 (hépatites chroniques non classées ailleurs) ou B18 (hépatites virales chroniques) ;
- Etre en ALD avec les mêmes codes CIM-10 cités ci-dessus dans l'année précédant la date index.

Maladie vasculaire artérielle périphérique

Individus possédant l'un des critères suivants :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) dans l'année précédant la date index selon les codes CIM-10 allant de I70 à I73 ;
- Etre en ALD avec les mêmes codes CIM-10 cités ci-dessus dans l'année précédant la date index.

Antécédent d'évènements hémorragiques majeurs

Mêmes définitions que celles utilisées pour les critères de jugements (Section 2.3.3).

Ethylisme chronique

Individus ayant été hospitalisés dans l'année précédant la date index selon les codes CIM-10 suivants : E244, F10, G312, G621, G721, I426, K292, K70, K860, T51, Z502, Z714, Z721.

Tabagisme

Individus possédant l'un des critères suivants :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) dans l'année précédant la date index selon les codes CIM-10 suivants : F17, Z71.6, Z72.0 ;
- Avoir bénéficié d'au moins une prestation liée aux traitements nicotiques de substitution dans l'année précédant la date index avec les codes prestation suivants : 9566, 9526, 9527.

2.3.4.3 Comédication

La comédication a été définie dans le cas d'au moins un remboursement du médicament d'intérêt dans les 4 mois précédant la date index excepté pour les héparines et apparentés.

Médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement :

Il s'agit des :

- Antiagrégants plaquettaires,
- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens,
- Héparines et les apparentés.

Autres médicaments étudiés :

- Antiarythmiques et hétérosides : leurs codes ATC sont ceux utilisés pour définir une FA probable (Section 2.3.2).
- Dérivés nitrés : leurs codes ATC sont ceux utilisés pour définir une insuffisance cardiaque (Section 2.3.4.2).
- Hypolipémiants : ils regroupent les statines, les fibrates, les chélateurs des acides biliaires, l'acide nicotinique et autres hypolipémiants (probucool, tiadénol, triglycérides oméga 3, ézétimibe).
- Corticoïdes : seuls ceux à usage systémique ont été étudiés.
- Médicaments protecteurs gastriques
- Benzodiazépines et apparentés
- Antihypertenseurs. Leurs codes ATC sont ceux utilisés dans la définition de l'hypertension artérielle (Section 2.3.4.2).

2.3.4.4 Construction de scores de risque modifiés

Les scores de risque CHA2DS2-VASc^{2,18} et HAS-BLED¹⁰ ont été utilisés dans cette étude. Certains items inclus dans ces scores ont été modifiés par rapport à ceux des scores originaux qui ont été créés à partir des données cliniques et des résultats d'examens complémentaires. Les scores originaux sont détaillés dans les Annexes 2 et 3. L'ensemble des items utilisés dans ces scores ont déjà été définis ci-dessus.

Score CHA2DS2-VASc modifié

Le score CHA2DS2-VASc^{2,18} permet d'évaluer le risque d'AVC ischémique et d'embolie systémique (Annexe 2). Les items inclus dans ce score sont les suivants :

- Insuffisance cardiaque (1 point)
- HTA (1 point)
- Age \geq 75 ans (2 points)
- Diabète (1 point)
- AVC ischémique et/ou AIT et/ou embolie systémique (2 points)
- Maladies vasculaires artérielles périphériques et/ou IDM (1 point)

- Age 65-74 ans (1 point)
- Sexe féminin (1 point)

Le score CHA2DS2-VASc varie de 0 à 9. Le traitement antithrombotique sera proposé en fonction de ce score :

- **Score 0** : rien (pas de traitement antithrombotique). Il s'agit de patient homme ou femme de moins de 65 ans avec une FA idiopathique et sans facteur de risque.
- **Score 1** : un traitement anticoagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou par un inhibiteur direct de la thrombine, ou par un inhibiteur du facteur Xa oral doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.
- **Score ≥ 2** : un traitement anticoagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou par un inhibiteur direct de la thrombine, ou par un inhibiteur du facteur Xa oral.

Score HAS-BLED modifié

Le score HAS-BLED¹⁰ permet d'évaluer le risque de saignement lors de la mise en place d'un traitement anticoagulant (Annexe 3). Les items composant ce score sont les suivants :

- HTA (1 point)
- Insuffisance rénale et/ou hépatite chronique (1 ou 2 points)
- Antécédent d'AVC ischémique (1 point)
- Antécédent d'hémorragie sévère (1 point)
- INR instable (défini dans le Tableau 1) (1 point)
- Age > 65 ans (1 point)
- Consommation concomitante de médicaments (antiagrégants plaquettaires et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS))/alcool (1 ou 2 points)

Le score HAS-BLED varie de 0 à 9. Lorsque ce score est ≥ 3 , la mise en place d'un traitement par un anticoagulant oral doit être discutée au cas par cas avec une surveillance clinique rigoureuse.

Tableau 1. Définition de l'instabilité d'anticoagulation

Mois du traitement	Fréquence d'INR attendue en 1 mois	Instabilité si
1 ^{er}	8 (2 fois par semaine)	≥ 10
2 ^{ème}	4 (1 fois par semaine)	≥ 6
3 ^{ème}	2 (1 fois toutes les 2 semaines)	≥ 4
4 ^{ème}	2 (1 fois toutes les 2 semaines)	≥ 4
5 ^{ème}	2 (1 fois toutes les 2 semaines)	≥ 4
6 ^{ème}	2 (1 fois toutes les 2 semaines)	≥ 4
7 ^{ème}	1	≥ 2
8 ^{ème}	1	≥ 2
9 ^{ème}	1	≥ 2

La période durant laquelle le nombre d'INR a été estimé a été définie dans la section 2.3.2.

3 Analyses statistiques

3.1 Exposition

Le groupe « comparateur », « non-switch » ou « AVK », est composé d'individus qui restent sous AVK au cours de l'étude.

Le groupe « exposé », « switch » ou « AOD », est composé d'individus qui ont changé d'anticoagulant, passage d'un AVK à un AOD, qu'il s'agisse du dabigatran ou du rivaroxaban.

L'exposition a été définie selon le statut de switch, le type d'anticoagulant après la date index, et le dosage d'AOD contenu dans chaque gélule ou comprimé :

- Définition de l'exposition selon le statut de switch (2 groupes) :
 - groupe « AVK » (ou « non-switch »)
 - groupe « AOD » (ou « switch »)
- Définition de l'exposition selon le type d'anticoagulant utilisé après la date index (3 groupes) :
 - groupe « AVK » (ou « non-switch »)
 - groupe « dabigatran » (« switch »)
 - groupe « rivaroxaban » (« switch »)
- Définition de l'exposition selon le dosage d'AOD contenu dans chaque gélule ou comprimé (5 groupes) :
 - groupe « AVK » (ou « non-switch »)
 - groupe « dabigatran 75-110 mg » (« switch »)

- groupe « dabigatran 150 mg » (« switch »)
- groupe « rivaroxaban 10-15 mg » (« switch »)
- groupe « rivaroxaban 20 mg » (« switch »)

3.2 Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont porté sur les variables d'appariement et les covariables en fonction :

- des différentes définitions de l'exposition décrites ci-dessus ;
- des critères de jugement qui sont les hémorragies sévères et les évènements composites.

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales comporte l'effectif et la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives comporte la moyenne et l'écart type (ET). L'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) est présenté pour les paramètres pertinents.

Les tests suivants seront utilisés :

- Lorsque l'exposition comporte 2 catégories (définition 1) :
 - Chi-2 pour les variables qualitatives ;
 - Fisher pour les variables qualitatives et pour les effectifs théoriques <5 ;
 - Test de tendance Cochran-Mantel-Haenszel pour les variables ordinales ;
 - t-test pour les variables quantitatives ;
- Lorsque l'exposition comporte plus de 2 catégories (définitions 2 et 3) :
 - Chi-2 pour les variables qualitatives ;
 - Fisher pour les variables qualitatives et pour les effectifs théoriques <5 ;
 - Test de tendance Cochran-Mantel-Haenszel pour les variables ordinales ;
 - Analyse de variance pour les variables quantitatives ;

3.3 Analyses principales

Le modèle de Cox conditionnel^{19,20} a été utilisée pour estimer l'augmentation ou la diminution des **risques à 4 mois** après la date index (date de switch chez les individus du groupe « switch ») de saignements majeurs, d'AVC ischémique/embolie systémique, d'infarctus du myocarde et celui des évènements composites des AOD par rapport aux AVK. Ce modèle tient compte de l'appariement entre les individus « switch » et « non-switch ». Les résultats obtenus sont présentés sous la forme d'un hazard ratio (HR) et de son IC 95%.

Plusieurs modèles ont été réalisés :

- **Modèle 1 : Cox conditionnel**

- **Modèle 2 : Cox conditionnel + ajustement sur**

- **l'âge**
- **les covariables** suivantes :
 - indice de désavantage social, ATCD d'AVC ischémique transitoire, d'insuffisance cardiaque, de diabète, de HTA, d'insuffisance rénale, d'hépatite chronique, de maladies vasculaires artérielles, d'hémorragie sévère, consommation d'alcool ou de tabac,
 - scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED,
 - prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire, d'anti-inflammatoire non-stéroïdien, d'anti-arythmique, de digitalique, d'hypolipémiant, de corticoïde, de protecteur gastrique, de benzodiazépine.

- **Modèle 3 : Cox conditionnel + ajustement sur**

- **les variables d'appariement** : sexe, âge, ATCD d'AVC ischémique/embolie systémique et de cardiopathie ischémique, indication de traitement par AVK, type d'AVK, nombre d'INR, durée de traitement avant la date index, date de début de traitement par AVK,
- **les covariables** suivantes :
 - indice de désavantage social, ATCD d'AVC ischémique transitoire, d'insuffisance cardiaque, de diabète, de HTA, d'insuffisance rénale, d'hépatite chronique, de maladies vasculaires artérielles, d'hémorragie sévère, consommation d'alcool ou du tabac,
 - scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED,
 - prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire, d'anti-inflammatoire non-stéroïdien, d'anti-arythmique, de digitalique, d'hypolipémiant, de corticoïde, de protecteur gastrique, de benzodiazépine.

- **Modèle 4 : Cox conditionnel + ajustement sur**

- **l'âge**
- **les covariables** sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant »
- le seuil de sortie du modèle a été fixé à $p = 0,15$.

Dans cette étude, nous considérons les résultats du **modèle 2** comme les résultats principaux.

3.4 Analyses de sensibilité

Pour les critères de jugement « hémorragies majeures » et « évènements composites », les analyses de sensibilité suivantes ont été conduites :

- **Analyse de sensibilité 1** : les analyses multivariées étudiant les risques d'évènements d'intérêt à 4 mois ont été reconduites sans ajustement sur les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED qui sont eux-mêmes construits à partir de covariables déjà incluses dans les analyses principales ; la présence simultanée de ces scores et les variables les constituant pouvant créer une colinéarité dans le modèle ;
- **Analyse de sensibilité 2** : les analyses multivariées ont été effectuées 1) sans imposer de limite à la période de suivi après la date index et 2) pour une période de suivi de 3 mois afin de vérifier que les risques ne varient pas selon le choix de la période de suivi.
- **Analyse de sensibilité 3** : concernant les évènements hémorragiques seulement, analyses effectuées dans le groupe « FA confirmée et FA probable ».
- **Analyse de sensibilité 4** : les analyses multivariées ont été effectuées avec les évènements hémorragiques plus décès.

3.5 Facteurs d'interaction

L'effet de l'interaction entre l'exposition avec ses 3 définitions et les facteurs de confusion suivants a été testé pour les différents critères de jugement : âge (<75 et ≥75 ans), sexe, indication d'AVK en 3 classes (FA « confirmée » ou FA « probable », TVP/EP « confirmée » ou TVP/EP « probable », indéterminée), type d'AVK (acénocoumarol, fluindione, warfarine), score HAS-BLED (<3 et ≥3) et nombre d'INR (≤1 et >1).

3.6 Logiciel

Les analyses statistiques ont toutes été réalisées avec le logiciel SAS® version 9.3 (SAS Institute, North Carolina, USA). Le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à $p = 0,05$ en formulation bilatérale.

4 Résultats

4.1 Sélection de la population d'étude

La Figure 5 décrit les différentes étapes de sélection qui ont permis d'établir la population d'étude. Parmi les 576 647 individus appartenant au régime général et ayant débuté pour la première fois une anticoagulation orale entre janvier 2011 et novembre 2012, 41% (n=237 826) d'entre eux ne

répondent pas aux critères d'inclusion. Plus de la moitié (55%) des individus ont été exclus car ils ont débuté leur anticoagulation par un AOD (n=130 912).

Après la réalisation de la première étape de l'appariement (Section 2.2.3) visant à apparier 1 individu « switch » pour 1 à 20 individus « non-switch », 139 243 d'entre eux ont été retenus dont 18 033 individus « switch ». Après avoir effectué la 2^{ème} étape de l'appariement qui a consisté à créer la date index pour les individus « non-switch » correspondant à celle de leurs individus « non-switch », 95 619 d'entre eux ont été retenus dont 13 781 individus « switch ». Enfin, la dernière étape ayant consisté à réaliser un second appariement sur le nombre d'INR, la population d'étude contient finalement 24 820 personnes dont 9 520 individus « switch ». Parmi les individus « switch », 39% d'entre eux ont été appariés à un seul individu « non-switch » et 61% à 2 individus « non-switch ».

4.2 Description des variables d'appariement pour les groupes « switch » et « non-switch »

Le Tableau 2 montre la qualité de l'appariement entre les groupes « switch » et « non-switch ». On n'observe pas de différence significative pour les 7 sur 8 variables d'appariement. Il existe une différence significative ($p=0,002$) entre les 2 groupes pour le type d'AVK bien que les pourcentages de répartition d'acénocoumarol, de fluindione et de warfarine soient quasiment identiques dans chacun de ces groupes.

4.3 Comparaison des caractéristiques à la date index entre les groupes « switch » et « non-switch »

Le Tableau 3 montre la répartition de l'indice de désavantage social, des comorbidités et des comédications entre les groupes « switch » et « non-switch ». Les individus « switch » sont plus favorisés que les individus « non-switch ». En effet, 20,5% des individus « switch » appartiennent au quartile (Q1) représentant la population la plus favorisée contre 16,7% pour les « non-switch ».

Globalement, les individus « switch » ont moins de comorbidités que ceux qui n'ont pas « switché ». Les pourcentages de diabète, d'hypertension, d'insuffisance rénale chronique, de maladies vasculaires artérielles périphériques et d'éthylisme chronique sont significativement plus faibles dans le groupe « switch » : 17,2% versus 19,8% ($p<0,0001$), 80,3% versus 81,6% ($p=0,008$), 1,7% versus 2,7% ($p<0,0001$), 2,1% versus 2,7% ($p=0,005$), 1,0 versus 1,3% ($p=0,021$), respectivement.

Le score CHA2DS2-VASc est en moyenne moins élevé dans le groupe « switch » que dans le groupe « non-switch » (3,25 versus 3,29 ; $p=0,047$) alors que le score HAS-BLED est en moyenne plus élevé (2,24 versus 2,21 ; $p=0,015$).

Dans l'ensemble, les individus qui « switchent » prennent plus de comédications : pour les antiagrégants plaquettaires (23,5% versus 21,1 ; $p<0,0001$), AINS (9,1% versus 7,5% ;

$p < 0,0001$), antiarythmiques (57,1% versus 47,8% ; $p < 0,0001$), et pour les corticoïdes à usage systémique (10,8% versus 8,9% ; $p < 0,0001$).

Figure 5. Diagramme de flux décrivant la sélection de la population d'étude

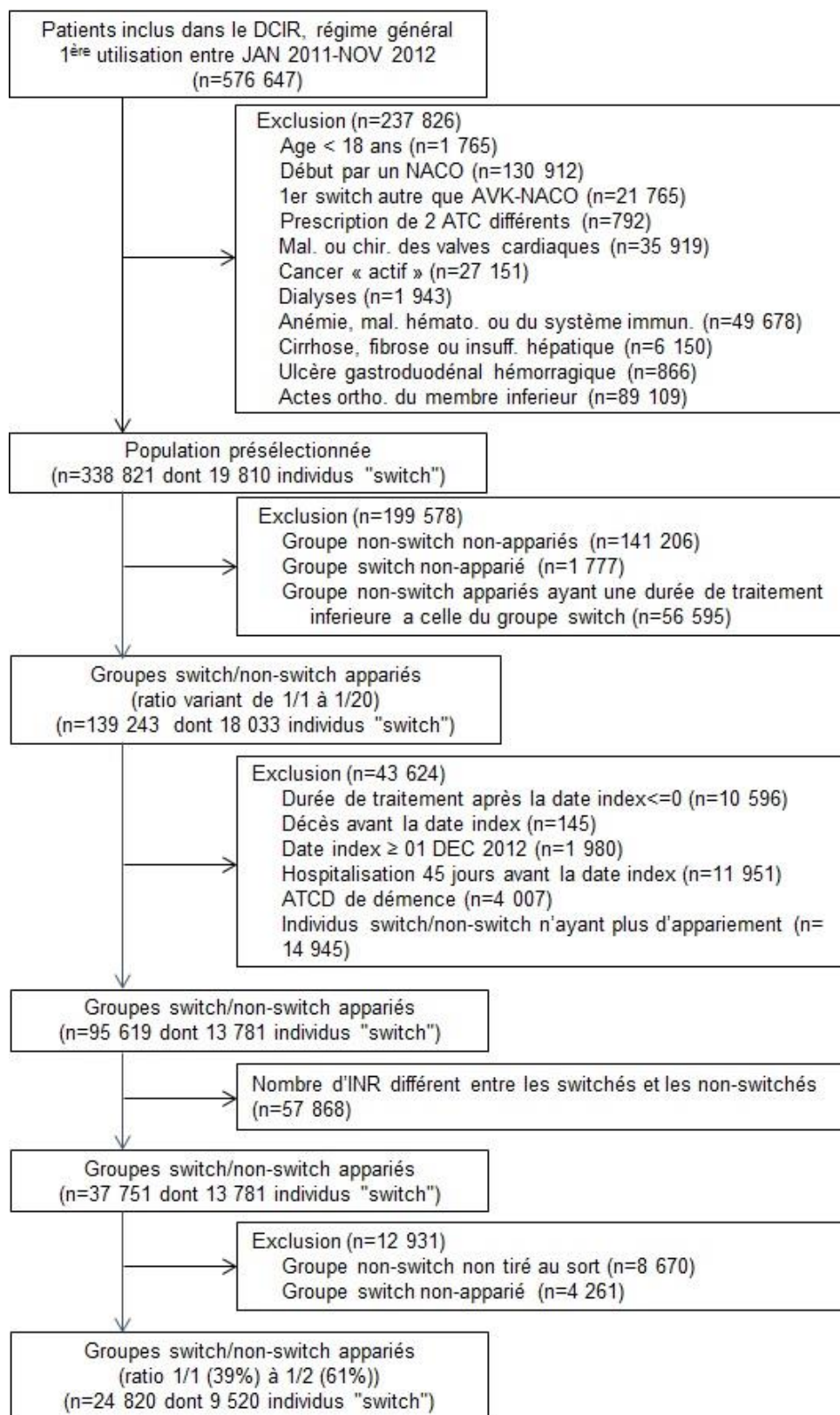


Tableau 2. Description des variables d'appariement pour les groupes « switch » et « non-switch » dans la population d'étude (N=24 820)

	Total	Non-switch	Switch	P
	N=24 820	N=15 300	N=9 520	
Age, moyenne (ET)	72,9 (11,4)	72,9 (11,4)	72,8 (11,5)	0,72 ^a
Femmes, n (%)	11775 (47,4)	7260 (47,5)	4515 (47,4)	0,97 ^b
Indication d'AVK, n (%)				
FA	9478 (38,2)	5843 (38,2)	3635 (38,2)	0,92 ^b
FA probable	7932 (32)	4862 (31,8)	3070 (32,2)	
TVP + EP	802 (3,2)	500 (3,3)	302 (3,2)	
TVP + EP probable	1515 (6,1)	936 (6,1)	579 (6,1)	
Indéterminée	5093 (20,5)	3159 (20,6)	1934 (20,3)	
Type AVK, n (%)				
Acénocoumarol	514 (2,1)	285 (1,9)	229 (2,4)	0,002 ^b
Fluindione	22413 (90,3)	13884 (90,7)	8529 (89,6)	
Warfarine	1893 (7,6)	1131 (7,4)	762 (8)	
AVC ischémique ou embolie systémique, n (%)	752 (3)	443 (2,9)	309 (3,2)	0,12 ^b
Cardiopathie ischémique, n (%)	2538 (10,2)	1548 (10,1)	990 (10,4)	0,48 ^b
Nombre INR sur 30 jours dans les 15 jours précédant la date index, n (%)				
0	3701 (14,9)	2190 (14,3)	1511 (15,9)	0,38 ^c
1	7763 (31,3)	4879 (31,9)	2884 (30,3)	
2	5638 (22,7)	3478 (22,7)	2160 (22,7)	
3 à 5	6962 (28)	4297 (28,1)	2665 (28)	
> 5	756 (3)	456 (3)	300 (3,2)	
Durée de traitement par AVK avant le switch (mois), moyenne (ET)	8,91 (5,9)	8,87 (5,9)	8,97 (5,9)	0,19 ^a

ET : écart-type ; AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation auriculaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire.

^a t-test ; ^b test Chi-2 ; ^c test Cochran–Mantel–Haenszel.

Tableau 3. Description des caractéristiques de la population d'étude à la date index (N=24 820)

	Non-switch N=15 300	Switch N=9 520	P
Indice de désavantage social (hors DOM) en quintile, n (%)			
1er	2321 (16,7)	1766 (20,5)	<0,0001 ^c
2ème	2598 (18,7)	1730 (20,1)	
3ème	2790 (20,1)	1768 (20,6)	
4ème	3001 (21,6)	1649 (19,2)	
5ème	3192 (23)	1684 (19,6)	
DOM-TOM, communes inconnues, n (%)	1211 (7,9)	783 (8,2)	0,38 ^b
Données manquantes, n (%)	187 (1,2)	140 (1,5)	0,095 ^b
Comorbidités			
Accidents ischémiques transitoires, n (%)	138 (0,9)	94 (1)	0,5 ^b
Insuffisance cardiaque, n (%)	6661 (43,5)	4129 (43,4)	0,8 ^b
Diabète, n (%)	3033 (19,8)	1633 (17,2)	<0,0001 ^b
HTA, n (%)	12490 (81,6)	7643 (80,3)	0,008 ^b
Insuffisance rénale chronique, n (%)	415 (2,7)	158 (1,7)	<0,0001 ^b
Hépatites chroniques, n (%)	23 (0,2)	7 (0,1)	0,09 ^b
Maladies vasculaires artérielles périphériques, n (%)	414 (2,7)	203 (2,1)	0,005 ^b
ATCD hémorragies majeures, n (%)	221 (1,4)	155 (1,6)	0,25 ^b
Intracrâniennes, n (%)	26 (0,2)	32 (0,3)	0,008 ^b
Intracrâniennes + I64, n (%)	80 (0,5)	63 (0,7)	0,16 ^b
Gastro-intestinales, n (%)	114 (0,7)	59 (0,6)	0,25 ^b
Autres, n (%)	83 (0,5)	65 (0,7)	0,16 ^b
Ethylisme chronique, n (%)	199 (1,3)	93 (1)	0,021 ^b
Tabagisme, n (%)	343 (2,2)	209 (2,2)	0,81 ^b
CHA2DS2-VASc, moyenne (ET)	3,29 (1,5)	3,25 (1,5)	0,047 ^a
HAS-BLED, moyenne (ET)	2,21 (1)	2,24 (1)	0,015 ^a
Comédications			
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	3232 (21,1)	2241 (23,5)	<0,0001 ^b
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens, n (%)	1146 (7,5)	871 (9,1)	<0,0001 ^b
Antiarythmiques, n (%)	7307 (47,8)	5433 (57,1)	<0,0001 ^b
Hétérosides, n (%)	1629 (10,6)	1098 (11,5)	0,03 ^b
Dérivés nitrés, n (%)	779 (5,1)	500 (5,3)	0,58 ^b
Hypolipémiants, n (%)	6938 (45,3)	4280 (45)	0,55 ^b
Corticoïdes, n (%)	1357 (8,9)	1029 (10,8)	<0,0001 ^b
Protecteurs gastriques, n (%)	5451 (35,6)	3409 (35,8)	0,77 ^b
Benzodiazépines, n (%)	4239 (27,7)	2694 (28,3)	0,31 ^b
Antihypertenseurs, n (%)	12749 (83,3)	7866 (82,6)	0,15 ^b

CHA2DS2-VASc : dysfonction VG ou IC, âge ≥ 75 ans, diabète, AVC/AIT/embole, maladie vasculaire, âge 65-74 ans, sexe féminin.

HAS-BLED : HTA, dysfonction rénale, AVC, saignement, INR labile, âge > 65 ans ; alcool ou médicaments.

^a t-test ; ^b test Chi-2 ; ^c test Cochran-Mantel-Haenszel.

4.4 Etude de risques à 4 mois

A 4 mois après la date index, la durée de suivi moyenne dans la population d'étude est de 2,87 mois, elle est un peu moins élevée dans le groupe « switch » par rapport au groupe « non-switch » : 2,78 mois (ET=1,1) versus 2,93 mois (ET=1,0) ($p < 0,0001$). En revanche, la durée de traitement après la date index dans le groupe « switch » est un peu plus élevée (2,40 mois (ET=1,2) versus 2,36 (ET=1,2) ; $p = 0,002$) (Tableau 4).

4.4.1 Nombre d'évènements survenant à 4 mois

Au cours des 4 mois de suivi, 1,8% (n=446) d'individus ont eu au moins un évènement (hémorragie, AVC ischémique/embolie systémique, IDM initial/récidive ou décès) ; on n'observe pas de différence significative entre les groupes « switch » et « non-switch » (1,6% versus 1,9% ; $p = 0,17$). Lorsque les évènements d'intérêt sont étudiés séparément, on n'observe pas de différence significative entre les 2 groupes pour aucun des évènements suivants : les évènements hémorragiques sévères (incidence de 0,6% (n=139) dans la population d'étude), les AVC ischémiques/embolie systémique (incidence de 0,2% (n=59)), les IDM initiaux/récidives (incidence de 0,4% (n=93)). Seule la survenue de décès est significativement plus élevée dans le groupe « non-switch » : 0,8% (n=123) versus 0,6% (n=55) ($p = 0,04$) (Tableau 4).

Tableau 4. Nombre d'évènements survenant à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)

	Total N=24 820	Non-switch N=15 300	Switch N=9 520	P
Délai de suivi (mois), moyenne, (ET)	2,87 (1)	2,93 (1)	2,78 (1,1)	<0,0001 ^a
Sans évènement	2,90 (1,00)	2,95 (0,95)	2,81 (1,08)	<0,0001 ^a
Avec évènement	1,48 (1,07)	1,51 (1,04)	1,43 (1,11)	0,44 ^a
Durée de traitement (mois), moyenne, (ET)	2,37 (1,2)	2,36 (1,2)	2,4 (1,2)	0,002 ^a
Critères de jugement				
Tout évènement, n (%)	446 (1,8)	289 (1,9)	157 (1,6)	0,17 ^b
Toutes hémorragies majeures, n (%)	139 (0,6)	91 (0,6)	48 (0,5)	0,35 ^b
Intracrâniennes, n (%)	33 (0,1)	24 (0,2)	9 (0,1)	0,19 ^b
Gastro-intestinales, n (%)	48 (0,2)	27 (0,2)	21 (0,2)	0,44 ^b
Autres, n (%)	59 (0,2)	40 (0,3)	19 (0,2)	0,33 ^b
AVC ischémique + embolie systémique, n (%)	59 (0,2)	35 (0,2)	24 (0,3)	0,71 ^b
AVC ischémique, n (%)	35 (0,1)	21 (0,1)	14 (0,1)	0,84 ^b
Embolie systémique, n (%)	24 (0,1)	14 (0,1)	10 (0,1)	0,74 ^b
IDM initial/récidive, n (%)	93 (0,4)	53 (0,3)	40 (0,4)	0,36 ^b
IDM initial, n (%)	22 (0,1)	13 (0,1)	9 (0,1)	0,81 ^b
Décès, n (%)	178 (0,7)	123 (0,8)	55 (0,6)	0,04 ^b

^a t-test ; ^b test Chi-2.

4.4.2 Résultats de comparaison de risque pour les événements d'intérêt entre les groupes « switch » et « non-switch »

4.4.2.1 Événements hémorragiques majeurs

L'incidence d'hémorragie sévère dans le groupe « switch » est de 0,5% (n=48) et dans le groupe « non-switch » de 0,6% (n=91) (Tableau 4).

Les facteurs significativement associés à l'hémorragie sévère sont l'âge, le nombre d'INR et la durée de traitement par AVK avant la date index, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les antécédents d'hémorragies majeures, les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, la prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires et de corticoïdes (Tableaux 5 et 6).

Tableau 5. Description des variables d'appariement en fonction de la survenue d'événements hémorragiques survenant à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)

	Total N=24820	Pas d'hémorragie N=24681	Hémorragie N=139	P
Age, moyenne (ET)	72,9 (11,4)	72,8 (11,4)	77,0 (9,9)	<0,0001 ^a
Femmes, n (%)	11775 (47,4)	11714 (47,5)	61 (43,9)	0,40 ^b
Indication d'AVK, n (%)				
FA	9478 (38,2)	9414 (38,1)	64 (46)	0,21 ^b
FA probable	7932 (32)	7888 (32)	44 (31,7)	
TVP + EP	802 (3,2)	799 (3,2)	3 (2,2)	
TVP + EP probable	1515 (6,1)	1511 (6,1)	4 (2,9)	
Indéterminée	5093 (20,5)	5069 (20,5)	24 (17,3)	
Type AVK, n (%)				
Acénocoumarol	514 (2,1)	512 (2,1)	2 (1,4)	0,85 ^b
Fluindione	22413 (90,3)	22286 (90,3)	127 (91,4)	
Warfarine	1893 (7,6)	1883 (7,6)	10 (7,2)	
AVC ischémique ou embolie systémique, n (%)	752 (3)	745 (3)	7 (5)	0,17 ^b
Cardiopathie ischémique, n (%)	2538 (10,2)	2518 (10,2)	20 (14,4)	0,10 ^b
Nombre INR sur 30 jours dans les 15 jours précédant la date index, n (%)				
0	3701 (14,9)	3685 (14,9)	16 (11,5)	0,043 ^c
1	7763 (31,3)	7727 (31,3)	36 (25,9)	
2	5638 (22,7)	5606 (22,7)	32 (23)	
3 à 5	6962 (28)	6909 (28)	53 (38,1)	
> 5	756 (3)	754 (3,1)	2 (1,4)	
Durée de traitement par AVK avant le switch (mois), moyenne (ET)	8,91 (5,9)	8,92 (5,9)	7,51 (5,4)	0,005 ^a

^a t-test ; ^b test Chi-2 ; ^c test Cochran-Mantel-Haenszel.

Tableau 6. Description des caractéristiques de la population d'étude (N=24 820) à la date index en fonction de la survenue d'évènements hémorragiques survenant à 4 mois de suivi

	Pas d'hémorragie	Hémorragie	P
	N=24681	N=139	
Indice de désavantage social (hors DOM) en quintile, n (%)			
1er	4070 (18,2)	17 (13,7)	0,74 ^c
2ème	4302 (19,2)	26 (21)	
3ème	4534 (20,3)	24 (19,4)	
4ème	4622 (20,7)	28 (22,6)	
5ème	4847 (21,7)	29 (23,4)	
DOM-TOM, communes inconnues, n (%)	1980 (8)	14 (10,1)	0,38 ^b
Données manquantes, n (%)	326 (1,3)	1 (0,7)	-
Comorbidités			
Accidents ischémiques transitoires, n (%)	230 (0,9)	2 (1,4)	0,37 ^d
Insuffisance cardiaque, n (%)	10721 (43,4)	69 (49,6)	0,14 ^b
Diabète, n (%)	4623 (18,7)	43 (30,9)	0,0002 ^b
HTA, n (%)	20013 (81,1)	120 (86,3)	0,12 ^b
Insuffisance rénale chronique, n (%)	563 (2,3)	10 (7,2)	0,0001 ^b
Hépatites chroniques, n (%)	30 (0,1)	0 (0)	-
Maladies vasculaires artérielles périphériques, n (%)	613 (2,5)	4 (2,9)	0,78 ^d
ATCD hémorragies majeures, n (%)	369 (1,5)	7 (5)	0,0007 ^b
Intracrâniennes, n (%)	57 (0,2)	1 (0,7)	0,27 ^d
Intracrâniennes + I64, n (%)	142 (0,6)	1 (0,7)	0,55 ^d
Gastro-intestinales, n (%)	172 (0,7)	1 (0,7)	0,62 ^d
Autres, n (%)	143 (0,6)	5 (3,6)	0,002 ^d
Ethylisme chronique, n (%)	291 (1,2)	1 (0,7)	-
Tabagisme, n (%)	549 (2,2)	3 (2,2)	-
CHA2DS2-VASc, moyenne (ET)	3,28 (1,5)	3,81 (1,4)	<0,0001 ^a
HAS-BLED, moyenne (ET)	2,22 (1)	2,58 (0,9)	<0,0001 ^a
Comédications			
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	5431 (22)	42 (30,2)	0,020 ^b
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens, n (%)	2004 (8,1)	13 (9,4)	0,60 ^b
Antiarythmiques, n (%)	12663 (51,3)	77 (55,4)	0,34 ^b
Hétérosides, n (%)	2713 (11)	14 (10,1)	0,13 ^b
Dérivés nitrés, n (%)	1268 (5,1)	11 (7,9)	0,14 ^b
Hypolipémiants, n (%)	11148 (45,2)	70 (50,4)	0,22 ^b
Corticoïdes, n (%)	2365 (9,6)	21 (15,1)	0,028 ^b
Protecteurs gastriques, n (%)	8805 (35,7)	55 (39,6)	0,34 ^b
Benzodiazépines, n (%)	6890 (27,9)	43 (30,9)	0,43 ^b
Antihypertenseurs, n (%)	20491 (83)	124 (89,2)	0,053 ^b

^a t-test ; ^b test Chi-2 ; ^c test Cochran-Mantel-Haenszel ; ^d test de Fischer.

Après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque d'hémorragie majeure dans le groupe « switch » est comparable à celui du groupe « non-switch » (HR=0,91 [0,60-1,39], p=0,66) (Tableau 7).

Lorsque le groupe « switch » est séparé en 2 groupes selon le type d'AOD (définition 2 de l'exposition), le risque d'hémorragie majeure dans le groupe dabigatran n'est pas significativement différent de celui du groupe AVK (HR=0,87 [0,51-1,48], p=0,61). On n'observe pas non plus de différence significative entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK (HR=0,98 [0,50-1,93], p=0,96).

Lorsque le groupe « switch » est séparé en 4 groupes selon le type de dose d'AOD (définition 3 de l'exposition), on n'observe pas de différence significative du risque d'hémorragie entre les 4 groupes et le groupe AVK. A noter le faible nombre d'évènements dans les groupes « Dabigatran 150 », « Rivaroxaban 10-15 » et « Rivaroxaban 20 » (inférieur à 10).

Les HR varient peu après la réalisation de différentes analyses multivariées :

- sans ajustement sur les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED (Annexe 6 : analyses de sensibilité 1) : HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,88 (IC95% : 0,58-1,33 ; p=0,53) (versus 0,91 dans l'analyse principale) ;
- sans spécifier la période de suivi (Annexe 7 : analyses de sensibilité 2.1) : HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,91 (IC95% : 0,62-1,32 ; p=0,61) (versus 0,91 dans l'analyse principale) ;
- avec limitation de la période de suivi à 3 mois (Annexe 8 : analyses de sensibilité 2.2) : HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,86 (IC95% : 0,54-1,36 ; p=0,51) (versus 0,91 dans l'analyse principale) ;
- chez les individus ayant une indication d'anticoagulation pour FA « confirmée » ou « probable » (Annexe 9 : analyses de sensibilité 3) : HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,89 (IC95% : 0,53-1,50 ; p=0,66) (versus 0,91 dans l'analyse principale) ;
- lorsque que l'on étudie le risque d'évènements hémorragiques combinés au décès (Annexe 10 : analyse de sensibilité 4), HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,78 (IC95% : 0,59-1,03 ; p=0,08) (versus 0,91 dans l'analyse principale).

Les tests d'interaction ont été réalisés entre le statut de switch et les variables suivantes : âge, sexe, indication d'AVK en 3 classes (FA « confirmée » ou FA « probable », TVP/EP « confirmée » ou TVP/EP « probable », indéterminée), type d'AVK (acénocoumarol, fluindione, warfarine), score HAS-BLED (<3 et ≥3) et nombre d'INR (≤1 et >1) (Annexe 11). Aucun de ces tests n'était significatif.

Le risque d'hémorragie chez les plus jeunes semble être plus faible que chez les moins jeunes (Annexe 11), cependant le test d'interaction n'était pas significatif pour les trois définitions du statut de switch (p interaction $>0,30$) :

- Dabigatran versus AVK : parmi les individus de moins de 75 ans, le risque d'hémorragie est de 0,76 (IC95% : [0,32-1,79] ; $p=0,53$) alors que chez les individus de 75 ans et plus, ce risque est de 0,95 (IC95% : [0,55-1,64] ; $p=0,85$) ;
- Rivaroxaban versus AVK : parmi les individus de moins de 75 ans, le risque d'hémorragie est de 0,54 (IC95% : [0,17-1,66] ; $p=0,28$) alors que chez les individus de 75 ans et plus, ce risque est de 1,00 (IC95% : [0,46-2,16] ; $p=1,00$).

4.4.2.2 Evénements thromboemboliques artériels

Le risque lié à ces événements est étudié parmi les individus ayant une FA « confirmée » ou FA « probable » ($n=17\ 410$). L'incidence d'AVC ischémique/embolie systémique dans le groupe « switch » est de 0,3% ($n=18$) et dans le groupe « non-switch » de 0,3% ($n=30$).

Le Tableau 8 montre qu'il n'y a pas de différence significative dans la survenue d'AVC ischémique/embolie systémique entre les groupes « switch » et « non-switch » (HR=0,91 [0,50-1,66] ; $p=0,76$), ni entre les groupes dabigatran et AVK (HR=1,08 [0,56-2,10] ; $p=0,82$), ni entre les groupes rivaroxaban et AVK (HR=0,43 [0,09-2,03] ; $p=0,28$).

Tableau 7. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)

	n (évènements)/ Ntotal	Toute hémorragie											
		N=24 820	HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]
Switch													
Non	91/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	48/9520	0,92	0,64-1,32	0,65	0,91	0,60-1,39	0,66	0,84	0,50-1,42	0,52	0,88 ⁵	0,60-1,30	0,52
Type de traitement après la date index													
AVK	91/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	31/5733	0,97	0,62-1,53	0,91	0,87	0,51-1,48	0,61	0,78	0,40-1,50	0,46	0,91 ⁶	0,56-1,48	0,70
Rivaroxaban	17/3787	0,83	0,45-1,52	0,54	0,98	0,50-1,93	0,96	0,92	0,45-1,88	0,83	0,84 ⁶	0,44-1,58	0,58
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	91/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	26/4385	0,96	0,59-1,56	0,87	0,86	0,48-1,55	0,62	0,77	0,38-1,55	0,46	0,91 ⁷	0,53-1,55	0,72
Dabigatran 150	5/1348	1,06	0,33-3,40	0,92	0,95	0,25-3,56	0,93	0,84	0,21-3,36	0,80	0,92 ⁷	0,27-3,15	0,89
Rivaroxaban 10-15	8/1206	1,17	0,46-3,00	0,75	1,40	0,47-4,16	0,55	1,32	0,44-3,98	0,62	1,15 ⁷	0,43-3,04	0,78
Rivaroxaban 20	9/2581	0,65	0,29-1,48	0,30	0,78	0,31-1,92	0,59	0,72	0,28-1,85	0,50	0,67 ⁶	0,29-1,56	0,35

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : HTA, consommation d'alcool, scores CHA2DS2 et HAS-BLED, prise concomitante de corticoïdes.

⁶Covariables sélectionnées : HTA, consommation d'alcool, scores CHA2DS2 et HAS-BLED, prise concomitante de corticoïdes.

⁷Covariables sélectionnées : HTA, consommation d'alcool, scores CHA2DS2 et HAS-BLED, prise concomitante de corticoïdes.

Tableau 8. Relation entre le statut de switch et le risque d'AVC ischémique/embolie systémique à 4 mois de suivi dans le groupe FA non-valvulaire (N=17 410)

	n (évènements)/ Ntotal N=17 410	Tout évènement thromboembolique artériel		
		HR ¹	[IC 95%]	P
Switch				
Non	30/10 705	1	Ref	-
Oui	18/6 705	0,91	0,50-1,66	0,76
Type de traitement après la date index				
AVK	30/10 705	1	Ref	-
Dabigatran	15/4 370	1,08	0,56-2,10	0,82
Rivaroxaban	3/2 335	0,43	0,09-2,03	0,28
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose				
AVK	30/10 705	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	15/3 356	1,23	0,62-2,44	0,55
Dabigatran 150	0/1 014	-	-	-
Rivaroxaban 10-15	2/731	1,33	0,22-7,98	0,75
Rivaroxaban 20	1/1 604	-	-	-

¹Cox conditionnel.

4.4.2.3 Infarctus du myocarde

L'incidence d'IDM initial/récurrente dans le groupe « switch » est de 0,4% (n=40) et dans le groupe « non-switch » de 0,3% (n=53).

Le risque d'IDM initial/récurrente dans le groupe « switch » comparé à celui du groupe « non-switch » est de 1,21 mais cette augmentation n'est pas significative (HR=1,21 ; IC95% : [0,79-1,85] ; p=0,38) (Tableau 9). L'HR est également de 1,21 concernant le risque de dabigatran versus AVK (p=0,44) ; il est également de 1,21 pour le rivaroxaban versus AVK (p=0,66).

Lorsque l'analyse est restreinte aux IDM initiaux, l'incidence dans le groupe « switch » est de 0,12% (n=11) et de 0,09% (n=14) dans le groupe « non-switch » (Tableau 10).

Le risque d'IDM initiaux dans le groupe dabigatran comparé à celui d'AVK s'élève à 1,56 ; cependant cette augmentation n'est pas statistiquement significative (IC95% : [0,63-3,87] ; p=0,34). L'HR est de 0,78 concernant le rivaroxaban lorsqu'il est comparé aux AVK (IC95% : [0,14-4,36] ; p=0,78).

Tableau 9. Relation entre le statut de switch et le risque d'IDM initial/récidive à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)

	n (évènements)/ Ntotal	IDM initial/récidive		
	N=24 820	RR ¹	[IC 95%]	P
Switch				
Non	53/15 300	1	Ref	-
Oui	40/9 520	1,21	0,79-1,85	0,38
Type de traitement après la date index				
AVK	53/15 300	1	Ref	-
Dabigatran	30/5 733	1,21	0,74-1,98	0,44
Rivaroxaban	10/3 787	1,21	0,52-2,84	0,66
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose				
AVK	53/15 300	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	23/4 385	1,19	0,69-2,07	0,53
Dabigatran 150	7/1 348	1,29	0,44-3,76	0,64
Rivaroxaban 10-15	1/1 206	0,37	0,04-3,35	0,37
Rivaroxaban 20	9/2 581	1,63	0,62-4,29	0,32

¹Cox conditionnel.

Tableau 10. Relation entre le statut de switch et le risque d'IDM initial à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)

	n (évènements)/ Ntotal	IDM initial		
	N=24 820	RR ¹	[IC 95%]	P
Switch				
Non	14/15 300	1	Ref	-
Oui	11/9 520	1,33	0,60-2,95	0,49
Type de traitement après la date index				
AVK	14/15 300	1	Ref	-
Dabigatran	9/5 733	1,56	0,63-3,87	0,34
Rivaroxaban	2/3 787	0,78	0,14-4,36	0,78
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose				
AVK	14/15 300	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	8/4 385	1,51	0,58-3,96	0,40
Dabigatran 150	1/1 348	2,00	0,13-31,98	0,62
Rivaroxaban 10-15	0/1 206	-	-	-
Rivaroxaban 20	2/2 581	1,00	0,16-6,14	1,00

¹Cox conditionnel.

4.4.2.4 Evènements composites

Les évènements composites regroupent tous les évènements étudiés ci-dessus (hémorragie, AVC ischémique/embolie systémique, IDM initial/récidive) ainsi que le décès.

L'incidence d'évènements composites dans le groupe « switch » est de 1,6% (n=157) et dans le groupe « non-switch » de 1,9% (n=289).

Les facteurs significativement associés aux évènements composites sont l'âge, le sexe, la cardiopathie ischémique, l'indication d'AVK, le nombre d'INR et la durée de traitement par AVK avant la date index (Tableau 11), l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique, les maladies vasculaires artérielles périphériques, les antécédents d'hémorragies majeures, les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, la prise concomitante d'antiagrégants plaquettaires, de digitaliques, de dérivés nitrés, de corticoïdes, de protecteurs gastriques, de benzodiazépines et d'antihypertenseurs (Tableau 12).

Tableau 11. Description des variables d'appariement en fonction de la survenue d'évènements composites survenant à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)

	Total N=24820	Pas d'évènement	Au moins un évènement	p
		N=24374	N=446	
Age, moyenne (ET)	72,9 (11,4)	72,8 (11,4)	77,3 (10,2)	<0,0001 ^a
Femmes, n (%)	11775 (47,4)	11596 (47,6)	179 (40,1)	0,002 ^b
Indication d'AVK, n (%)				
FA	9478 (38,2)	9272 (38)	206 (46,2)	0,001 ^b
FA probable	7932 (32)	7792 (32)	140 (31,4)	
TVP + EP	802 (3,2)	792 (3,2)	10 (2,2)	
TVP + EP probable	1515 (6,1)	1501 (6,2)	14 (3,1)	
Indéterminée	5093 (20,5)	5017 (20,6)	76 (17)	
Type AVK, n (%)				
Acénocoumarol	514 (2,1)	502 (2,1)	12 (2,7)	0,35 ^b
Fluindione	22413 (90,3)	22019 (90,3)	394 (88,3)	
Warfarine	1893 (7,6)	1853 (7,6)	40 (9)	
AVC ischémique ou embolie systémique, n (%)	752 (3)	733 (3)	19 (4,3)	0,13 ^b
Cardiopathie ischémique, n (%)	2538 (10,2)	2456 (10,1)	82 (18,4)	<0,0001 ^b
Nombre INR sur 30 jours dans les 15 jours précédant la date index, n (%)				
0	3701 (14,9)	3638 (14,9)	63 (14,1)	0,0007 ^c
1	7763 (31,3)	7653 (31,4)	110 (24,7)	
2	5638 (22,7)	5542 (22,7)	96 (21,5)	
3 à 5	6962 (28)	6803 (27,9)	159 (35,7)	
> 5	756 (3)	738 (3)	18 (4)	
Durée de traitement par AVK avant le switch (mois), moyenne (ET)	8,91 (5,9)	8,93 (5,9)	7,9 (5,8)	0,0003 ^a

^a t-test ; ^b test Chi-2 ; ^c test Cochran-Mantel-Haenszel.

Tableau 12. Description des caractéristiques de la population d'étude (N=24 820) à la date index en fonction de la survenue d'évènements composites survenant à 4 mois de suivi

	Pas d'évènement N=24374	Au moins un évènement N=446	p
Indice de désavantage social (hors DOM) en quintile, n (%)			
1er	4022 (18,2)	65 (16)	0,27 ^c
2ème	4249 (19,2)	79 (19,4)	
3ème	4487 (20,3)	71 (17,4)	
4ème	4554 (20,6)	96 (23,6)	
5ème	4780 (21,6)	96 (23,6)	
DOM-TOM, communes inconnues, n (%)	1958 (8)	36 (8,1)	0,98 ^b
Données manquantes, n (%)	324 (1,3)	3 (0,7)	0,30 ^d
Comorbidités			
Accidents ischémiques transitoires, n (%)	226 (0,9)	6 (1,3)	0,36 ^b
Insuffisance cardiaque, n (%)	10566 (43,3)	224 (50,2)	0,004 ^b
Diabète, n (%)	4531 (18,6)	135 (30,3)	<0,0001 ^b
HTA, n (%)	19746 (81)	387 (86,8)	0,002 ^b
Insuffisance rénale chronique, n (%)	534 (2,2)	39 (8,7)	<0,0001 ^b
Hépatites chroniques, n (%)	30 (0,1)	0 (0)	-
Maladies vasculaires artérielles périphériques, n (%)	589 (2,4)	28 (6,3)	<0,0001 ^b
ATCD hémorragies majeures, n (%)	361 (1,5)	15 (3,4)	0,001 ^b
Intracrâniennes, n (%)	56 (0,2)	2 (0,4)	0,28 ^d
Intracrâniennes + I64, n (%)	136 (0,6)	7 (1,6)	0,005 ^b
Gastro-intestinales, n (%)	168 (0,7)	5 (1,1)	0,24 ^d
Autres, n (%)	140 (0,6)	8 (1,8)	0,0009 ^b
Ethylisme chronique, n (%)	287 (1,2)	5 (1,1)	-
Tabagisme, n (%)	535 (2,2)	17 (3,8)	0,022 ^b
CHA2DS2-VASc, moyenne (ET)	3,27 (1,5)	3,78 (1,4)	<0,0001 ^a
HAS-BLED, moyenne (ET)	2,21 (1)	2,62 (1)	<0,0001 ^a
Comédications			
Antiagrégants plaquettaires, n (%)	5317 (21,8)	156 (35)	<0,0001 ^b
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, n (%)	1983 (8,1)	34 (7,6)	0,69 ^b
Antiarythmiques, n (%)	12525 (51,4)	215 (48,2)	0,18 ^b
Hétérosides, n (%)	2658 (10,9)	69 (15,5)	0,002 ^b
Dérivés nitrés, n (%)	1234 (5,1)	45 (10,1)	<0,0001 ^b
Hypolipémiants, n (%)	11001 (45,1)	217 (48,7)	0,14 ^b
Corticoïdes, n (%)	2325 (9,5)	61 (13,7)	0,003 ^b
Protecteurs gastriques, n (%)	8667 (35,6)	193 (43,3)	0,0008 ^b
Benzodiazépines, n (%)	6793 (27,9)	140 (31,4)	0,10 ^b
Antihypertenseurs, n (%)	20217 (82,9)	398 (89,2)	0,0004 ^b

^a t-test ; ^b test Chi-2 ; ^c test Cochran-Mantel-Haenszel ; ^d test de Fischer.

Après ajustement sur les facteurs de confusion, le risque d'évènements composites dans le groupe « switch » est comparable à celui du groupe « non-switch » (HR=0,90, IC95% : [0,72-1,12], p=0,34) (Tableau 13).

Lorsque le groupe « switch » est séparé en 2 groupes selon le type d'AOD (définition 2 de l'exposition), le risque d'évènements composites dans le groupe dabigatran n'est pas significativement différent de celui du groupe AVK (HR=0,93 [0,72-1,21], p=0,60). On n'observe pas non plus de différence significative entre le groupe rivaroxaban et le groupe AVK (HR=0,82 [0,54-1,23], p=0,34).

Lorsque le groupe « switch » est séparé en 4 groupes selon le type de dose d'AOD (définition 3 de l'exposition), on n'observe pas de différence significative du risque d'hémorragie entre les 4 groupes et le groupe AVK. Cependant, le risque d'évènements composites a tendance à être moins élevé pour les AOD « fortement » dosés par rapport à ceux « faiblement » dosés (HR=0,76 pour « Dabigatran 150 » et HR=0,96 pour « Dabigatran 75-110 » ; HR=0,62 pour « Rivaroxaban 20 » et HR=1,28 pour « Rivaroxaban 10-15 »).

Les HR varient peu après la réalisation de différentes analyses multivariées :

- sans ajustement sur les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED (Annexe 12 : analyses de sensibilité 1) : HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,92 (IC95% : 0,74-1,14 ; p=0,44) (versus 0,90 dans l'analyse principale) ;
- sans spécification de la période de suivi (Annexe 13 : analyses de sensibilité 2.1) : HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,99 (IC95% : 0,82-1,20 ; p=0,93) (versus 0,90 dans l'analyse principale) ;
- avec limitation de la période de suivi à 3 mois (Annexe 14 : analyses de sensibilité 2.2) : HR pour le groupe « switch » versus « non-switch »=0,89 (IC95% : 0,70-1,13 ; p=0,34) (versus 0,90 dans l'analyse principale).

Tableau 13. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)

	n (évènements)/ Ntotal N=24820	Evènements composites											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
		Switch											
Non	289/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	157/9520	0,92	0,75-1,13	0,42	0,90	0,72-1,12	0,34	0,87	0,66-1,14	0,31	0,91 ⁵	0,73-1,13	0,40
Type de traitement après la date index													
AVK	289/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	114/5733	0,95	0,75-1,20	0,66	0,93	0,72-1,21	0,60	0,90	0,66-1,23	0,51	0,92 ⁶	0,71-1,18	0,49
Rivaroxaban	43/3787	0,85	0,58-1,25	0,41	0,82	0,54-1,23	0,34	0,79	0,51-1,23	0,30	0,79 ⁶	0,53-1,18	0,25
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	289/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	102/4385	0,99	0,77-1,28	0,97	0,96	0,73-1,27	0,77	0,92	0,66-1,28	0,63	0,97 ⁷	0,74-1,28	0,85
Dabigatran 150	12/1348	0,66	0,33-1,35	0,26	0,76	0,35-1,63	0,48	0,73	0,33-1,60	0,43	0,82 ⁷	0,39-1,73	0,60
Rivaroxaban 10-15	19/1206	1,19	0,65-2,19	0,57	1,28	0,67-2,46	0,45	1,25	0,64-2,42	0,52	1,32 ⁷	0,70-2,51	0,39
Rivaroxaban 20	24/2581	0,69	0,42-1,13	0,14	0,62	0,36-1,06	0,08	0,60	0,34-1,04	0,07	0,63 ⁷	0,38-1,07	0,09

Evènements composites : hémorragie, AVC ischémique/embolie systémique, IDM initial/récidive, décès.

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : diabète, insuffisance rénale chronique, HTA, consommation d'alcool et/ou du tabac, score HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïde.

⁶Covariables sélectionnées : AIT, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, HTA, consommation d'alcool et/ou du tabac, scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, prise concomitante de digitalique et de corticoïde.

⁷Covariables sélectionnées : diabète, insuffisance rénale chronique, HTA, consommation du tabac, score HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïde.

5 Discussion

5.1 Résumé des principaux résultats

Les résultats de cette étude montrent qu'à 4 mois de suivi après la date index, on n'observe aucune augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui passent d'un traitement d'AVK vers un AOD par rapport aux personnes qui restent sous AVK. Lorsque le groupe « switch » est séparé en 2 groupes selon le type d'AOD, on n'observe ni de différence significative entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

Ils ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique/embolie systémique ou d'infarctus du myocarde. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution en raison du nombre d'évènements relativement faible.

Lorsque l'on considère les évènements « composites » (hémorragie, AVC ischémique/ES, IDM et décès), on n'observe pas non plus d'augmentation de risque entre les groupes « switch » et « non-switch », ni entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « AVK », ni entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « AVK ».

5.2 Limites de l'étude

Les résultats de notre étude sont à interpréter en tenant compte des limites inhérentes aux études épidémiologiques.

5.2.1 Représentativité de l'échantillon et généralisabilité des résultats

Les analyses ont été conduites uniquement chez les individus appartenant au régime général (représentant environ 75% de la population française) car certaines informations importantes telles que le décès et les ALD ne sont pas disponibles pour l'ensemble des individus des autres régimes. Bien que la population d'étude ne soit pas représentative de la population française, les résultats obtenus – absence d'augmentation de risque d'évènement hémorragique ou d'évènements composites des AOD par rapport aux AVK – devraient être généralisables à l'ensemble des personnes qui ont besoin d'une anticoagulation de longue durée. En effet, la méthode d'appariement a permis que le groupe « switch AVK-AOD » soit le plus ressemblant possible au groupe « AVK » (« non-switch »). De plus, la représentativité n'est pas recherchée dans les études étiologiques.²¹

5.2.2 Biais de l'étude

Notre étude étant conduite à partir d'une base de données médico-administratives, nos résultats ne sont pas soumis aux biais d'information. Cependant, d'autres biais peuvent se présenter notamment de sélection et de prescription.

Plusieurs critères ont été utilisés dans la constitution de la population d'étude. De ce fait, nous avons probablement sélectionné un échantillon plus jeune et avec moins de comorbidités que la population source. Cependant, comme nous avons appliqué strictement les mêmes critères de sélection dans les groupes « switch » et « non-switch », ce biais ne devrait pas être différentiel et, par conséquent, devrait peu affecter nos résultats.

Le principal biais de cette étude reste le biais de prescription. En effet, on ne connaît pas les raisons qui amènent un individu à passer d'un traitement par AVK à un traitement par AOD. Si les raisons de ce switch ne dépendent pas des données clinico-biologiques des individus, par exemple la prise d'un AOD dans le but d'éviter les prélèvements sanguins mensuels pour la mesure d'INR, le biais qui en découle devrait avoir peu de conséquences sur les résultats observés. En revanche, si le switch dépend de ces paramètres, notamment la difficulté de stabiliser l'INR, il est plus difficile d'interpréter une différence de risque identifiée entre les groupes « 'switch » et « non-switch » car on ne peut pas savoir si cette différence est due à l'AOD ou à la situation – elle-même à risque – qui a conduit au changement de traitement (âge élevé, nombre de comorbidités élevé, INR instable). Dans notre étude, nous avons essayé de tenir compte de ce biais en appariant les individus de ces deux groupes sur des critères pouvant conduire à un changement de traitement (sexe, âge, ATCD d'AVC ischémique/embolie systémique et de cardiopathie ischémique, indication de traitement par AVK, type d'AVK, durée de traitement avant la date index, nombre d'INR) afin d'attribuer autant que possible les événements observés à l'effet des médicaments. L'appariement sur le nombre d'INR sur 30 jours réalisés 15 jours avant la date index permet notamment de prendre en compte le fait de prescrire préférentiellement une AOD aux individus le plus à risque de saignement. Nous n'avons pas comptabilisé le nombre d'INR durant les 15 jours avant la date index, car nous avons fait l'hypothèse que probablement les individus du groupe « switch » en auraient au moins un et que 15 jours seraient amplement suffisants pour mettre en place le switch (la demi-vie des AVK ne dépassant pas 2 jours).

Afin de prendre en compte également les biais de confusion, nous avons présenté les hazard ratios après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion tels que les comorbidités et les comédications. Il est à noter que les différentes stratégies d'ajustement ont peu modifié les hazard ratios.

5.2.3 Validité des données

Certaines variables issues de la combinaison de différentes données (hospitalisations, ALD, examens complémentaires, médicaments), telles que l'indication de mise sous AVK, les comorbidités, la consommation d'alcool et de tabac, les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, peuvent être remises en question. Cependant, ces variables sont associées significativement à la survenue d'un événement au cours du suivi, notamment le score CHA2DS2-VASc qui est fortement

associé à la survenue d'AVC ischémique/ES et le score HAS-BLED à la survenue d'un évènement hémorragique. Par ailleurs, dans l'ensemble, le pourcentage de comorbidités et de comédications ainsi que la moyenne des scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED sont comparables à ceux d'une étude d'utilisation réalisée à partir d'une base de données américaines équivalente à celle du SNIIR-AM.²² De même que pour cette étude, nous avons observé que le groupe « Switch AVK-AOD » a moins de comorbidités et plus de comédications que le groupe resté sous AVK.

Les évènements survenant au cours de suivi ont été définis uniquement à partir des données d'hospitalisation. On capture donc bien les évènements suffisamment graves qui nécessitent une prise en charge hospitalière. Il se peut, cependant, que les personnes qui ont les symptômes les plus sévères décèdent avant de pouvoir être hospitalisés. Malheureusement, à l'heure actuelle, les causes de décès ne sont pas disponibles dans les données du SNIIR-AM. Afin de tenir compte de cette observation, nous avons étudié le risque d'un critère composite qui associe les évènements hémorragiques et le décès. Les résultats montrent que le risque lié à un évènement hémorragique « seul » est quasiment identique à celui lié à un évènement hémorragique ou à un décès.

Afin de pouvoir confirmer ce résultat, l'ANSM et la CNAMTS souhaiteraient récupérer les causes de décès auprès du CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès). Pour ce faire, un projet consistant à chaîner les données du SNIIR-AM avec celles du CépiDc est en cours et une demande d'autorisation a été déposée à la CNIL.

5.3 Comparaison avec les données de la littérature

Dans la littérature, il existe quelques études publiées – méta-analyses d'essais randomisés^{23,24} ou études observationnelles²⁵⁻²⁹ – qui permettent de mettre en perspectives nos résultats. Les études observationnelles ont porté sur deux registres : Danish registries²⁵⁻²⁸ et Symphony Health Solutions' Patient Transactional Datasets.²⁹ A l'heure actuelle, très peu de données de sécurité et de risque portant sur le rivaroxaban sont disponibles.²⁹

Dans l'ensemble, nos résultats sont consistants avec ceux de la littérature : on n'observe pas d'augmentation du risque de saignement et d'AVC ischémique/embolie systémique sous dabigatran ou sous rivaroxaban (Tableaux 14 et 15) et on constate une augmentation non-significative d'IDM sous dabigatran (Tableau 16).

On observe cependant que l'incidence de survenue d'évènements étudiés dans notre étude est systématiquement plus faible que celle des autres études : par exemple, l'incidence de saignement est autour de 3 à 5% sur un suivi d'environ 1 an dans les études menées avec les données de Danish registries^{26,27} alors que dans notre étude, elle est estimée approximativement à 1,5%. Cette différence pourrait être liée à notre mode de sélection de la population d'étude qui tend à inclure les individus plus jeunes avec moins de comorbidités. Il est à noter que cette différence n'a pas d'impact sur nos conclusions dans la mesure où notre objectif était d'interpréter un rapport d'incidences d'un évènement entre les groupes « switch » et « non-switch » et non l'incidence elle-même.

Tableau 14. Comparaison avec les données de la littérature pour le risque de saignement

Population	Equipe	Type de comparaison	RR	IC 95%	
Pooled meta-analysis	Ruff et al, Lancet, 2013*	AOD vs warfarine	0,86	0,73	1,00
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	AOD vs AVK	0,91	0,6	1,39
Meta-analysis	Bloom et al, AM J Cardiol, 2014*	Dabi vs warfarine	0,92	0,81	1,05
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Dabi vs AVK	0,87	0,51	1,48
Danish nationwide datasets	Sorensen et al, BMJ Open, 2013	Dabi 110 vs warfarine	3,30	2,40	4,53
Danish nationwide datasets	Larsen et al, JACC, 2013	Dabi 110 vs warfarine	0,82	0,59	1,12
Danish nationwide datasets	Larsen et al, Am J Med, 2014	Dabi 110 vs warfarine	1,12	0,90	1,41
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Dabi 75-110 vs AVK	0,86	0,48	1,55
Danish nationwide datasets	Sorensen et al, BMJ Open, 2013	Dabi 150 vs warfarine	1,11	0,46	2,67
Danish nationwide datasets	Larsen et al, JACC, 2013	Dabi 150 vs warfarine	0,77	0,51	1,13
Danish nationwide datasets	Larsen et al, Am J Med, 2014	Dabi 150 vs warfarine	0,80	0,62	1,03
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Dabi 150 vs AVK	0,95	0,25	3,56
Symphony Health Solutions' Patient Transactional datasets	Laliberte et al, CMRO, 2014*	Riva vs warfarine	1,08	0,71	1,64
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Riva vs AVK	0,98	0,50	1,93
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Riva 10-15 vs AVK	1,40	0,47	4,16
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Riva 20 vs AVK	0,78	0,31	1,92

*Le risque est estimé chez les nouveaux utilisateurs d'AOD et d'AVK.

Tableau 15. Comparaison avec les données de la littérature pour le risque d'AVC ischémique/embolie systémique

Population	Equipe	Type de comparaison	RR	IC 95%	
AVC ischémique + embolie systémique					
Symphony Health Solutions' Patient Transactional datasets	Laliberte et al, CMRO, 2014*	Riva	0,77	0,55	1,09
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Riva vs AVK	0,43	0,09	2,03
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	AOD vs AVK	0,91	0,5	1,66
SNIIR-AM, NACORA-switch	ANSM-CNAMTS	Dabi vs AVK	1,08	0,56	2,1
AVC ischémique					
Pooled meta-analysis	Ruff et al, Lancet, 2013*	AOD vs warfarine	0,92	0,83	1,02
Danish nationwide datasets	Larsen et al, JACC, 2013	Dabi 110 vs warfarine	0,73	0,53	1
Danish nationwide datasets	Larsen et al, JACC, 2013	Dabi 150 vs warfarine	1,18	0,85	1,64
Embolie systémique					
Danish nationwide datasets	Larsen et al, JACC, 2013	Dabi 110 vs warfarine	0,6	0,19	1,6
Danish nationwide datasets	Larsen et al, JACC, 2013	Dabi 150 vs warfarine	1	0,26	3,35

*Le risque est estimé chez les nouveaux utilisateurs d'AOD et d'AVK.

Tableau 16. Comparaison avec les données de la littérature pour le risque d'infarctus du myocarde

Population	Equipe	Type de comparaison	RR	IC 95%	
Pooled meta-analysis	Ruff et al, Lancet, 2013*	AOD vs warfarine	0,97	0,78	1,2
SNIIR-AM, NACORA-switch (IDM initial/récidive)	ANSM-CNAMTS	AOD vs AVK	1,21	0,79	1,85
SNIIR-AM, NACORA-switch (IDM initial)	ANSM-CNAMTS	AOD vs AVK	1,33	0,6	2,95
Danish nationwide datasets, switch	Larsen et al, Am J Med, 2014	Dabi 110 vs warfarine	1,45	0,98	2,15
Danish nationwide datasets, switch	Larsen et al, Am J Med, 2014	Dabi 150 vs warfarine	1,30	0,84	2,01
SNIIR-AM, NACORA-switch (IDM initial/récidive)	ANSM-CNAMTS	Dabi vs AVK	1,21	0,74	1,98
SNIIR-AM, NACORA-switch (IDM initial)	ANSM-CNAMTS	Dabi vs AVK	1,56	0,63	3,87
SNIIR-AM, NACORA-switch (IDM initial/récidive)	ANSM-CNAMTS	Riva vs AVK	1,21	0,52	2,84
SNIIR-AM, NACORA-switch (IDM initial)	ANSM-CNAMTS	Riva vs AVK	0,78	0,14	4,36

*Le risque est estimé chez les nouveaux utilisateurs d'AOD et d'AVK.

5.4 Perspectives

Bien que notre étude ait des limites inhérentes à toute étude épidémiologique ou encore liées à l'utilisation de données médico-administratives (listées ci-dessus), elle comporte également des avantages. En effet, ce type de données établies dans une logique économique (suivi et enregistrement des remboursements notamment ceux des médicaments, des examens complémentaires, des consultations et des soins concernant les données du SNIIR-AM ; et allocation d'un budget selon les activités des établissements hospitaliers concernant les données du PMSI) n'entraîne pas de biais différentiels lorsque l'on compare différents groupes de traitement. De plus, en raison du grand nombre d'individus « suivis » dans le SNIIR-AM, nous avons pu effectuer un appariement entre les individus du groupe « switch » et ceux du groupe « non-switch » sur 8 critères, rendant ainsi les 2 groupes le plus comparables possible. Par ailleurs, nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature bien que le comparateur utilisé ne soit pas la warfarine mais essentiellement la fluindione. Enfin, les données du SNIIR-AM et du PMSI sont actuellement considérées comme un outil important et utile en pharmaco-épidémiologie. En effet, plusieurs études issues de ces données ont déjà été publiées dans des revues internationales.³⁰⁻³⁴

Cependant, trois arguments principaux justifient que l'on continue à mener des études de surveillance des risques liés à l'utilisation des AOD. Premièrement, nos résultats étant basés sur un suivi court, il est possible que ce délai soit insuffisant pour observer le développement de certaines pathologies sur le moyen ou long terme. C'est peut-être le cas de l'AVC ischémique/embolie systémique et de l'IDM. Deuxièmement, nous avons étudié le risque d'évènements seulement au début de commercialisation des AOD. Il se peut que le comportement de prescription et d'utilisation des AOD change au cours du temps : on pourrait observer, par exemple, un nombre

croissant de remplacements du traitement par AVK bien toléré par un AOD, ce qui n'est actuellement pas recommandé. Une étude ultérieure permettra de mesurer le risque d'évènements lié à ce changement. Troisièmement, il est possible aussi que la puissance de cette étude n'était pas assez suffisante pour mettre en évidence une faible augmentation de risque dans le groupe « switch » par rapport au groupe « non-switch ». Une étude avec un suivi plus long et avec plus d'individus permettra d'étudier le risque d'évènements peu fréquents.

6 Conclusion

Cette étude montre, qu'à 4 mois de suivi, on n'observe pas d'augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique/ES, d'IDM ou d'évènements composites. Nos résultats sont cohérents avec ceux de la littérature.

Cependant, il sera important de mettre en place des études de surveillance des risques liés à l'utilisation d'AOD. En effet, les résultats actuels sont basés sur un suivi court et ne reflètent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD ; il se peut, par exemple, que le comportement de prescription et d'utilisation des AOD change au cours du temps. De plus, la puissance de cette étude n'est pas assez suffisante pour détecter une faible augmentation de risque. L'utilisation des anticoagulants oraux et les risques qui leur sont associés continueront donc à faire l'objet d'une étroite surveillance à l'ANSM.

Références

- 1 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ* 1991; **22**: 983–8.
- 2 Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; **137**: 263–72.
- 3 Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; **379**: 1835–46.
- 4 Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2010; **2010**: 216–20.
- 5 Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; **364**: 351–60.
- 6 Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost JTH* 2007; **5**: 692–9.
- 7 Cushman M, Tsai AW, White RH, *et al*. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; **117**: 19–25.
- 8 Odén A, Fahlén M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; **117**: 493–9.
- 9 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; **123**: e269–e367.
- 10 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; **138**: 1093–100.
- 11 De Caterina R, Husted S, Wallentin L, *et al*. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; **28**: 880–913.
- 12 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139–51.
- 13 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 883–91.
- 14 The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2499–510.
- 15 The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1287–97.
- 16 Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Épidémiologie Santé Publique* 2010; **58**: 286–90.
- 17 Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009; **9**: 33.
- 18 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA J Am Med Assoc* 2001; **285**: 2864–70.
- 19 Cox D. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B* 1972; **34**: 187–220.

- 20 Walker AM, Jick H, Hunter JR, *et al.* Vasectomy and non-fatal myocardial infarction. *Lancet* 1981; **1**: 13–5.
- 21 Rothman KJ, Gallacher JEJ, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013; **42**: 1012–4.
- 22 Schoof N, Schnee J, Schneider G, *et al.* Characteristics of patients with non-valvular atrial fibrillation using dabigatran or warfarin in the US. *Curr Med Res Opin* 2014; **30**: 795–804.
- 23 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; **383**: 955–62.
- 24 Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. *Am J Cardiol* 2014; **113**: 1066–74.
- 25 Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, *et al.* Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013; **3**. doi:10.1136/bmjopen-2013-002758.
- 26 Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYH. Bleeding Events Among New Starters and Switchers to Dabigatran Compared with Warfarin in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2014. doi:10.1016/j.amjmed.2014.01.031.
- 27 Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real-world' patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 2264–73.
- 28 Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, *et al.* Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; **127**: 329–336.e4.
- 29 Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, *et al.* Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014. doi:10.1185/03007995.2014.907140.
- 30 Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011; **29**: 3610–6.
- 31 Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; **55**: 1953–62.
- 32 Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; **23**: 240–50.
- 33 Tuppin P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, *et al.* Frequency of cardiovascular diseases and risk factors treated in France according to social deprivation and residence in an overseas territory. *Int J Cardiol* 2014; **173**: 430–5.
- 34 Weill A, Païta M, Tuppin P, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; **19**: 1256–62.

Annexes

Annexe 1. Comparaisons entre les antivitamines K et les nouveaux anticoagulants

	Antivitamines K	Anticoagulants oraux directs (ou nouveaux anticoagulants)		
DCI	Warfarine, acénocoumarol Fluindione	Dabigatran (110 mg, 150 mg)	Rivaroxaban (15 mg, 20 mg)	Apixaban (2,5 mg, 5 mg)
Mécanisme	Inhibiteurs des facteurs de coagulation K-dépendant (II, VII, IX, et X)	Inhibiteur direct de la thrombine	Inhibiteur direct de Xa	Inhibiteur direct de Xa
Indications	<p>Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.</p> <p>Prévention des complications thrombo-emboliques des IDM compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.</p> <p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidiées, en relais de l'héparine.</p>	<p>110 mg, 150 mg :</p> <p>Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) ; âge ≥ 75 ans ; âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.</p> <p>110 mg :</p> <p>Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.</p>	<p>15 mg, 20 mg :</p> <p>Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.</p> <p>15 mg, 20 mg :</p> <p>Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidiées sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).</p>	<p>2,5 mg, 5 mg :</p> <p>Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).</p> <p>2,5 mg :</p> <p>Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.</p>
Indication dans la prévention thrombo-embolique chez les adultes ayant une FA		1 août 2011	9 décembre 2011	19 novembre 2012
Remboursements pour fibrillation auriculaire (avis Commission de la Transparence)		29 février 2012	14 mars 2012	
Rythme d'administration	1 comprimé 1x/j	1 gélule 2x/j	1 comprimé 1x/j	1 comprimé 2x/j
Contre-indications	En cas d'association avec les médicaments suivants : l'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour ou (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour et en	Insuffisance rénale sévère (CICr < 30 mL/min) Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine,	Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire	Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire

	cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal), le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal, les AINS pyrazolés: la phénylbutazone (toutes les formes de phénylbutazone y compris locales). En cas d'association avec le millepertuis.	l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone. Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.	(énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, apixaban, dabigatran, etc) sauf en cas de relais.	(énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf en cas de relais.
Interactions alimentaires	Oui, aliments riches en vitamines K et consommation excessive d'alcool.	Non	Non	Non
Pharmacocinétique	Non prévisible	Prévisible	Prévisible	Prévisible
Adaptation de la dose	Oui	Non	Non	Non
Surveillance systématique biologique de l'activité coagulante pour ajustement de la dose	Oui, INR 1x/mois après sa stabilisation	Non	Non	Non
Test de coagulation en cas de surdosage	INR augmenté	Temps d'écarine allongé TT dilué allongé TCA allongé	TQ allongé (indépendant de la dose) TCA allongé HepTest allongé Activité anti-Xa	TQ allongé (indépendant de la dose) Activité anti-Xa
Risque accru de saignement	INR > 5	Temps d'écarine > 3 LSN Temps de thrombine dilué > 200 Temps de céphaline activée > 2	--	--
Antidote	Oui, vitamine K	Non	Non	Non
Prise en charge en cas d'hémorragie majeure	Concentrés de complexes prothrombiniques + vitamine K	Charbon actif si ingestion récente, transfusion sanguine, hémodialyse. Concentrés de complexes prothrombiniques, des concentrés de facteurs de coagulation II, IX et X, facteur VIIa recombinant.	Charbon actif si ingestion récente, transfusion sanguine. Concentré de complexes prothrombiniques, concentré de complexe prothrombinique activé, facteur VIIa recombinant.	Charbon actif si ingestion récente, transfusion sanguine

INR : international normalised ratio ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : temps de thrombine ; TQ : temps de Quick

Annexe 2. Marqueurs des items constituant le score de prédiction du risque thromboembolique CHA2DS2-VASc²

Lettre	Caractéristiques cliniques	Score
C	Dysfonction du ventricule gauche ou insuffisance cardiaque congestive	1
H	HTA	1
A2	Age \geq 75 ans	2
D	Diabète	1
S2	AVC/AIT/embolie systémique	2
V	Maladie vasculaire (ATCD d'IM, d'artériopathie périphérique, ou de plaque aortique)	1
A	Age 65-74 ans	1
Sc	Catégorie du sexe (féminin)	1

Le score CHA2DS2-VASc varie de 0 à 9. Le traitement antithrombotique sera proposé en fonction de ce score :

- **Score 0** : rien (pas de traitement antithrombotique). Il s'agit de patient homme ou femme de moins de 65 ans avec FA idiopathique et sans facteur de risque.
- **Score 1** : un traitement anticoagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou par un inhibiteur direct de la thrombine ; ou un inhibiteur du facteur Xa oral doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.
- **Score \geq 2** : un traitement anticoagulant oral par un AVK (INR 2-3) ou par un inhibiteur direct de la thrombine ; ou un inhibiteur du facteur Xa oral.

Annexe 3. Marqueurs des items constituant le score de prédiction du risque hémorragique HAS-BLED¹⁰

Lettre	Caractéristiques cliniques	Score
H	<u>H</u> ypertension	1
A	Fonction rénale et/ou hépatique <u>a</u> ltérée	1 ou 2
S	ATCD d'AVC (<u>S</u> troke)	1
B	ATCD d'hémorragie ou prédisposition (<u>B</u> leeding history or predisposition)	1
L	INR non contrôlé (<u>L</u> abile INR)	1
E	Age > 65 ans (<u>E</u> lderly)	1
D	Consommation concomitante de médicaments/alcool (<u>D</u> rugs/alcohol concomitantly)	1 ou 2

Annexe 4. Caractéristiques des anticoagulants oraux directs

	Dabigatran (PRADAXA®) RE-LY	Rivaroxaban (XARELTO®) ROCKET-AF	Apixaban (ELIQUIS®) ARISTOTLE
Caractéristiques du médicament			
Prodrogue	Dabigatran étexilate	Non	Non
Mécanisme	Inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa)	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Biodisponibilité, %	6	60-80	50
Délai avant concentration maximale, h	3	3	3
Demi-vie, h	12-17	5-13	9-14
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	35	> 90	80
Métabolisme	Hépatique	Hépatique 2/3 (nécessite CYP3A4 ; est un substrat de P-gp)	Hépatique (nécessite CYP3A4)
Excrétion	80% rénale 20% biliaire	1/3 rénale (active) 1/3 rénale (métabolite inactif) 1/3 biliaire	25% rénale 75% fécale
Métabolites actifs	100%	50%	70%
Interactions médicamenteuses	Inhibiteurs et inducteurs de P-gp CI : prise de quinidine	Inhibiteurs et inducteurs de CYP3A4 et de P-gp	Inhibiteurs de CYP3A4
	Augmentation du risque hémorragique chez les patients prenant verapamil/amiodarone/quinidine/ketoconazole	Activité diminuée en cas de jeûne	
Considérations spéciales	L'absorption intestinale est dépendante du pH et est diminuée en cas de prise d'un inhibiteur de pompe à protons	Concentrations élevées attendues en cas d'insuffisance rénale ou hépatique	
Dose	150 mg 2x/j	20 mg 1x/j	5 mg 2x/j
Dose si fonction rénale altérée	110 mg 2x/j	15 mg 1x/j (si CrCl 30-49 mL/min)	2,5 mg 2x/j
Caractéristiques de l'étude			
Plan	Etude ouverte, randomisée	Randomisée en double aveugle	Randomisée en double aveugle
Nombre de patients	18 111	14 264	18 201
Suivi, ans	2	1,9	1,8
Groupes randomisés	Dose adaptée de warfarine vs doses en aveugle de dabigatran (150 vs 110 mg)	Dose adaptée de warfarine vs rivaroxaban 20 mg	Dose adaptée de warfarine vs apixaban 5 mg
Caractéristiques des patients à l'inclusion			

Age, ans	71,5 ± 8,7 (moyenne ± SD)		73 (65-78) [médiane (IQR)]		70 (63-76) [médiane (IQR)]		
Hommes, %	63,6		61,3		64,5		
CHA2DS2 (moyenne)	2,1		3,5		2,1		
Critères du jugement (%/an)							
DCI	Warfarine	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarine	Rivaroxaban	Warfarine	Apixaban
N	6022	6076	6015	7133	7131	9081	9120
		(RR, IC95% ; p)	(RR, IC95% ; p)		(HR, IC95% ; p)		(HR, IC95% ; p)
AVC/embolie systémique	1,69	1,11 (0,66, 0,53-0,82 ; p non infériorité<0,001, p supériorité<0,001)	1,53 (0,91, 0,74-1,11 ; p non infériorité<0,001, p supériorité=0,34)	2,4	2,1 (0,88, 0,74-1,03 ; p non infériorité<0,001, p supériorité=0,12)	1,60	1,27 (0,79, 0,66- 0,95 ; p non infériorité <0,001, p supériorité=0,01)
AVC ischémique				1,42	1,34 (0,94, 0,75-1,17 ; p=0,58)	1,05	0,97 (0,92, 0,74-1,13 ; p=0,42)
AVC hémorragique	0,38	0,10 (0,26, 0,14- 0,49 ; p<0.001)	0,12 (0,31, 0,17- 0,56 ; p<0.001)	0,44	0,26 (0,59, 0,37- 0,93 ; p=0,024)	0,47	0,24 (0,51, 0,35-0,75 ; p<0,001)
Hémorragie majeure	3,36	3,11 (0,93, 0,81-1,07 ; p=0,31)	2,71 (0,80, 0,69-0,93 ; p=0,003)	3,4	3,6 (p=0,58)	3,09	2,13 (0,69, 0,60-0,80 ; p<0,001)
intra-crânienne	0,74	0,30 (0,40, 0,27-0,60 ; p<0,001)	0,23 (0,31, 0,20-0,47 ; p<0,001)	0,7	0,5 (0,67, 0,47-0,93 ; p=0,02)	0,80	0,33 (0,42, 0,30-0,58 ; p<0,001)
extra-crânienne	2,67	2,84 (1,07, 0,92-1,25 ; p=0,38)	2,51 (0,94, 0,80-1,10 ; p=0,45)	--	--	--	--
gastro-intestinale	1,02	1,51 (1,50, 1,19-1,89, p<0.001)	1,12 (1,10, 0,86-1,41 ; p=0,43)	2,2	3,2 (p<0,001)	0,86	0,76 (0,89, 0,70-1,15 ; p=0,37)
Infarctus du myocarde	0,53	0,74 (1,38, 1,00-1,91 ; p=0,048)	0,72 (1,35, 0,98-1,87 ; p=0,07)	1,1	0,9 (0,81, 0,63-1,06 ; p=0,12)	0,61	0,53 (0,88, 0,66-1,17 ; p=0,37)
Décès toutes causes	4,13	3,64 (0,88, 0,77-1,00 ; p=0,051)	3,75 (0,91, 0,80-1,03 ; p=0,13)	2,2	1,9 (0,85, 0,70-1,02 ; p=0,07)	3,94	3,52 (0,89, 0,80-0,99 ; p=0,047)

% arrêt en fin de suivi	10,2	15,5	14,5	22,2	23,7	27,5	25,3 (p=0,001)
% arrêt/an	5,1	7,8	7,3	11,7	12,5	15,3	14,1

IQR : inter-quartile range

Annexe 5. Algorithme d'identification des évènements hémorragiques

CIM-10	Libellé	Location
I60	Hémorragie sous-arachnoïdienne	Intracrâniennes
I61	Hémorragie intracérébrale	Intracrâniennes
I62	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	Intracrâniennes
S063	Lésion traumatique cérébrale en foyer (contusion, hémorragie traumatique, lacération)	Intracrâniennes
S064	Hémorragie épidurale	Intracrâniennes
S065	Hémorragie sous durale traumatique	Intracrâniennes
S066	Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique	Intracrâniennes
K250	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K252	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K254	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K256	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K260	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K262	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K264	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K266	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K270	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie	Gastro-intestinales
K272	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K274	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K276	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K280	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K282	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K284	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K286	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K290	Gastrite hémorragique aiguë	Gastro-intestinales
K920	Hématémèse	Gastro-intestinales
K921	Mélæna	Gastro-intestinales
K922	Hémorragie gastro-intestinale, sans précision	Gastro-intestinales
I850	Varices oesophagiennes hémorragiques	Gastro-intestinales
N02	Hématurie récidivante et persistante	Autres
R31	hématurie, sans précision	Autres
J942	Hémothorax	Autres
R040	Épistaxis	Autres
R041	Hémorragie de la gorge	Autres
R042	Hémoptysie	Autres
R048	Hémorragie d'autres parties des voies respiratoires	Autres
R049	Hémorragie des voies respiratoires, sans précision	Autres
D62	Anémie posthémorragique aiguë	Autres
K661	Hémopéritoine	Autres
K625	Hémorragie de l'anus et du rectum	Autres
M250	Hémarthrose	Autres
R58	Hémorragie, non classée ailleurs	Autres
N920	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier	Autres
N921	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel irrégulier	Autres
N924	Saignements abondants de la préménopause	Autres
N938	Autres saignements anormaux précisés de l'utérus et du vagin	Autres
N939	Saignement anormal de l'utérus et du vagin, sans précision	Autres
N920	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier	Autres
N950	Saignements post-ménopausiques	Autres
H113	Hémorragie conjonctivale	Autres
H356	Hémorragie rétinienne	Autres
H431	Hémorragie du corps vitré	Autres
H450	Hémorragie du corps vitré au cours de maladies classées ailleurs	Autres
H922	Otorragies	Autres
I322	Hémopéricarde non classé ailleurs	Autres

Annexe 6. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 4 mois de suivi : sans ajustement sur les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED

	n (évènements)/ Ntotal N=24 820	Toute hémorragie											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	91/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	-	-	-	1	Ref	-
Oui	48/9520	0,92	0,64-1,32	0,65	0,88	0,58-1,33	0,53	0,85	0,51-1,43	0,54	0,90 ⁵	0,62-1,32	0,60
Type de traitement après la date index													
AVK	91/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	31/5733	0,97	0,62-1,53	0,91	0,85	0,51-1,44	0,55	0,82	0,43-1,56	0,54	0,95 ⁶	0,59-1,53	0,83
Rivaroxaban	17/3787	0,83	0,45-1,52	0,54	0,92	0,47-1,79	0,81	0,90	0,45-1,81	0,77	0,83 ⁶	0,44-1,56	0,57
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	91/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	26/4385	0,96	0,59-1,56	0,87	0,83	0,47-1,47	0,52	0,79	0,39-1,57	0,50	0,98 ⁷	0,58-1,65	0,93
Dabigatran 150	5/1348	1,06	0,33-3,40	0,92	1,04	0,29-3,74	0,95	1,0	0,26-3,76	0,99	1,01 ⁷	0,30-3,34	0,99
Rivaroxaban 10-15	8/1206	1,17	0,46-3,00	0,75	1,31	0,46-3,79	0,61	1,28	0,44-3,76	0,65	1,41 ⁷	0,53-3,75	0,50
Rivaroxaban 20	9/2581	0,65	0,29-1,48	0,30	0,72	0,29-1,77	0,47	0,70	0,28-1,77	0,45	0,63 ⁷	0,27-1,46	0,28

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : insuffisance rénale chronique, prise concomitante d'hypolipémiant et de corticoïdes.

⁶Covariables sélectionnées : insuffisance rénale chronique, prise concomitante d'hypolipémiant et de corticoïdes.

⁷Covariables sélectionnées : insuffisance rénale chronique, diabète, prise concomitante de corticoïdes.

Annexe 7. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques au cours du suivi (sans censure à 4 mois)

	n (évènements)/ Ntotal N=24 820	Toute hémorragie											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	110/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	58/9520	0,92	0,66-1,27	0,60	0,91	0,62-1,32	0,61	0,78	0,49-1,26	0,31	0,95 ⁵	0,67-1,34	0,76
Type de traitement après la date index													
AVK	110/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	41/5733	0,96	0,65-1,41	0,82	0,88	0,56-1,38	0,57	0,74	0,42-1,29	0,28	0,94 ⁶	0,62-1,42	0,76
Rivaroxaban	17/3787	0,83	0,45-1,52	0,54	0,97	0,50-1,90	0,94	0,88	0,44-1,75	0,71	0,98 ⁶	0,52-1,84	0,94
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	110/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	36/4385	0,94	0,62-1,43	0,78	0,90	0,55-1,47	0,67	0,75	0,42-1,35	0,34	0,96 ⁷	0,62-1,50	0,87
Dabigatran 150	5/1348	1,06	0,33-3,40	0,92	0,79	0,21-2,93	0,72	0,65	0,17-2,54	0,53	0,74 ⁷	0,21-2,65	0,65
Rivaroxaban 10-15	8/1206	1,17	0,46-3,00	0,75	1,50	0,51-4,43	0,47	1,36	0,45-4,04	0,59	1,42 ⁷	0,53-3,84	0,49
Rivaroxaban 20	9/2581	0,65	0,29-1,48	0,30	0,74	0,30-1,80	0,50	0,66	0,26-1,64	0,37	0,76 ⁶	0,33-1,77	0,53

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : insuffisance cardiaque, HTA, scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, prise concomitante de protecteur gastrique et de benzodiazépine.

⁶Covariables sélectionnées : insuffisance cardiaque, HTA, scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, prise concomitante de protecteur gastrique et de benzodiazépine.

⁷Covariables sélectionnées : insuffisance cardiaque, HTA, scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, prise concomitante de protecteur gastrique et de benzodiazépine.

Annexe 8. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 3 mois de suivi

	n (évènements)/ Ntotal N=24 820	Toute hémorragie											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	84/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	42/9520	0,87	0,60-1,28	0,49	0,86	0,54-1,36	0,51	0,83	0,47-1,48	0,53	0,88 ⁵	0,58-1,33	0,55
Type de traitement après la date index													
AVK	84/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	28/5733	0,98	0,61-1,58	0,94	0,83	0,46-1,49	0,52	0,79	0,38-1,65	0,52	0,97 ⁶	0,58-1,63	0,90
Rivaroxaban	14/3787	0,72	0,38-1,35	0,30	0,90	0,44-1,87	0,78	0,88	0,41-1,88	0,75	0,76 ⁶	0,39-1,47	0,41
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	84/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	23/4385	0,94	0,56-1,58	0,83	0,81	0,43-1,53	0,51	0,76	0,35-1,66	0,50	0,97 ⁷	0,55-1,70	0,91
Dabigatran 150	5/1348	1,21	0,36-4,04	0,76	0,98	0,22-4,32	0,98	0,92	0,19-4,42	0,92	0,99 ⁷	0,27-3,69	0,99
Rivaroxaban 10-15	8/1206	1,17	0,46-3,00	0,75	1,59	0,53-4,78	0,41	1,55	0,51-4,74	0,45	1,20 ⁷	0,45-3,18	0,71
Rivaroxaban 20	6/2581	0,48	0,19-1,20	0,11	0,57	0,20-1,63	0,30	0,56	0,19-1,63	0,28	0,52 ⁷	0,20-1,33	0,17

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : HTA, consommation d'alcool, CHA2DS2, HAS-BLED.

⁶Covariables sélectionnées : HTA, consommation d'alcool, CHA2DS2, HAS-BLED.

⁷Covariables sélectionnées : HTA, consommation d'alcool, CHA2DS2, HAS-BLED.

Annexe 9. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques à 4 mois de suivi chez les sujets ayant une FA non valvulaire (N=17 410)

	n (évènements)/ Ntotal N=17 410	Toute hémorragie											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	72/10705	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	36/6705	0,90	0,60-1,36	0,63	0,89	0,53-1,50	0,66	0,95	0,45-2,02	0,89	0,85 ⁵	0,53-1,37	0,51
Type de traitement après la date index													
AVK	72/10705	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	25/4370	0,91	0,56-1,49	0,71	0,78	0,42-1,46	0,43	0,81	0,34-1,92	0,63	0,85 ⁶	0,47-1,51	0,57
Rivaroxaban	11/2335	0,89	0,42-1,87	0,76	1,19	0,49-2,92	0,70	1,23	0,45-3,37	0,69	0,86 ⁶	0,39-1,91	0,72
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	72/10705	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	22/3356	0,91	0,54-1,54	0,72	0,74	0,38-1,47	0,39	0,78	0,32-1,90	0,59	0,80 ⁷	0,42-1,51	0,48
Dabigatran 150	3/1014	0,91	0,21-3,90	0,90	1,03	0,20-5,41	0,97	1,12	0,17-7,19	0,91	1,21 ⁷	0,26-5,68	0,81
Rivaroxaban 10-15	5/731	0,86	0,28-2,59	0,78	1,19	0,29-4,86	0,81	1,23	0,29-5,32	0,78	0,91 ⁷	0,28-3,03	0,88
Rivaroxaban 20	6/1604	0,92	0,34-2,51	0,87	1,20	0,37-3,85	0,76	1,26	0,35-4,55	0,72	0,83 ⁷	0,29-2,38	0,72

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : HTA, insuffisance rénale chronique, ATCD d'hémorragie sévère, ATCD de maladies vasculaires artérielles, score CHA2DS2-VASc, prise concomitante de corticoïde.

⁶Covariables sélectionnées : HTA, insuffisance rénale chronique, ATCD d'hémorragie sévère, ATCD de maladies vasculaires artérielles, score CHA2DS2-VASc, prise concomitante de corticoïde.

⁷Covariables sélectionnées : HTA, insuffisance rénale chronique, ATCD d'hémorragie sévère, ATCD de maladies vasculaires artérielles, score CHA2DS2-VASc, prise concomitante de corticoïde.

Annexe 10. Relation entre le switch et le risque d'évènements hémorragiques ou décès à 4 mois de suivi

	n (évènements)/ Ntotal N=24 820	Toute hémorragie et décès											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	206/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	97/9520	0,82	0,64-1,05	0,12	0,78	0,59-1,03	0,08	0,77	0,54-1,09	0,13	0,80 ⁵	0,62-1,04	0,10
Type de traitement après la date index													
AVK	206/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	70/5733	0,86	0,64-1,16	0,32	0,79	0,57-1,11	0,17	0,78	0,52-1,17	0,23	0,82 ⁶	0,60-1,11	0,20
Rivaroxaban	27/3787	0,73	0,46-1,16	0,19	0,74	0,45-1,23	0,24	0,73	0,43-1,25	0,25	0,76 ⁶	0,47-1,25	0,28
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	206/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	65/4385	0,92	0,67-1,25	0,58	0,85	0,60-1,20	0,35	0,84	0,55-1,27	0,40	0,86 ⁷	0,62-1,19	0,37
Dabigatran 150	5/1348	0,47	0,17-1,32	0,15	0,42	0,14-1,28	0,13	0,41	0,13-1,30	0,13	0,44 ⁷	0,15-1,30	0,14
Rivaroxaban 10-15	14/1206	1,09	0,54-2,17	0,81	1,30	0,62-2,75	0,49	1,29	0,60-2,78	0,52	1,34 ⁷	0,65-2,77	0,43
Rivaroxaban 20	13/2581	0,53	0,28-1,02	0,06	0,48	0,23-0,97	0,04	0,47	0,23-0,98	0,04	0,50 ⁶	0,25-0,99	0,05

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : diabète, HTA, score HAS-BLED, prise concomitante de digitalique et de corticoïdes.

⁶Covariables sélectionnées : diabète, HTA, score HAS-BLED, prise concomitante de digitalique et de corticoïdes.

⁷Covariables sélectionnées : diabète, HTA, score HAS-BLED, prise concomitante de digitalique, de corticoïdes et de benzodiazépine.

Annexe 11. Etudes d'interaction

Annexe 11.1 Relation entre le statut de switch et le risque d'évènements d'intérêt survenant à 4 mois de suivi après stratification sur l'âge

	Age<75				Age>=75				P interaction (exposition x âge)
	n évènement)/ Ntotal N=12302	RR ¹	[IC 95%]	P	n (évènement)/ Ntotal N=12518	RR ¹	[IC 95%]	P	
Tout évènement composite									
Switch									
Non	92/7598	1	Ref	-	197/7702	1	Ref	-	0,90
Oui	49/4704	0,91	0,63-1,31	0,6	108/4816	0,92	0,72-1,18	0,50	
Type de traitement après la date index									
AVK	92/7598	1	Ref	-	197/7702	1	Ref	-	0,52
Dabigatran	37/2604	1,02	0,66-1,58	0,94	77/3129	0,89	0,66-1,19	0,42	
Rivaroxaban	12/2100	0,7	0,35-1,38	0,3	31/1687	1,01	0,63-1,62	0,97	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose									
AVK	92/7598	1	Ref	-	197/7702	1	Ref	-	0,38
Dabigatran 75-110	30/1553	1,21	0,73-2,00	0,46	72/2832	0,90	0,67-1,22	0,51	
Dabigatran 150	7/1051	0,59	0,23-1,52	0,27	5/297	0,70	0,23-2,11	0,53	
Rivaroxaban 10-15	4/422	1	0,28-3,61	1	15/784	1,35	0,67-2,70	0,40	
Rivaroxaban 20	8/1678	0,61	0,27-1,38	0,23	16/903	0,79	0,41-1,52	0,48	
Toute hémorragie									
Switch									
Non	31/7598	1	Ref	-	60/7702	1	Ref	-	0,56
Oui	14/4704	0,66	0,34-1,31	0,24	34/4816	0,97	0,62-1,51	0,88	
Type de traitement après la date index									
AVK	31/7598	1	Ref	-	60/7702	1	Ref	-	0,31
Dabigatran	10/2604	0,76	0,32-1,79	0,53	21/3129	0,95	0,55-1,64	0,85	
Rivaroxaban	4/2100	0,54	0,17-1,66	0,28	13/1687	1,00	0,46-2,16	1,00	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose									
AVK	31/7598	1	Ref	-	60/7702	1	Ref	-	0,30
Dabigatran 75-110	6/1553	0,59	0,19-1,88	0,37	20/2832	0,97	0,55-1,71	0,92	
Dabigatran 150	4/1051	1,08	0,29-4,10	0,91	1/297	0,62	0,06-7,00	0,70	
Rivaroxaban 10-15	2/422	1,16	0,19-7,03	0,88	6/784	1,41	0,45-4,46	0,55	
Rivaroxaban 20	2/1678	0,35	0,08-1,61	0,18	7/903	0,75	0,26-2,19	0,60	
Tout évènement artériel thrombotique									
Switch									
Non	10/7598	1	Ref	-	25/7702	1	Ref	-	0,47

Oui	9/4704	1,45	0,55-3,80	0,45	15/4816	1,00	0,51-1,96	1,00	
Type de traitement après la date index									
AVK	10/7598	1	Ref	-	25/7702	1	Ref	-	0,51
Dabigatran	6/2604	1,38	0,46-4,17	0,56	11/3129	1,00	0,45-2,23	1,00	
Rivaroxaban	3/2100	1,69	0,23-12,23	0,6	4/1687	1,00	0,29-3,45	1,00	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose									
AVK	10/7598	1	Ref	-	25/7702	1	Ref	-	0,30
Dabigatran 75-110	6/1553	1,88	0,56-6,25	0,3	11/2832	1,06	0,47-2,38	0,89	
Dabigatran 150	0/1051	-	-	-	0/297	-	-	-	
Rivaroxaban 10-15	2/422	-	-	-	3/784	2,00	0,40-9,91	0,40	
Rivaroxaban 20	1/1678	-	-	-	1/903	0,37	0,04-3,35	0,37	

¹Cox conditionnel

Annexe 11.2 Relation entre le statut de switch et le risque d'évènements d'intérêt survenant à 4 mois de suivi après stratification sur le sexe

	Sexe=homme				Sexe=femme				P interaction (exposition x sexe)
	n (évènement)/ Ntotal N=13045	RR ¹	[IC 95%]	P	n (évènement)/ Ntotal N=11775	RR ¹	[IC 95%]	P	
Tout évènement composite									
Switch									
Non	175/8040	1	Ref	-	114/7260	1	Ref	-	0,62
Oui	92/5005	0,89	0,69-1,15	0,37	65/4515	0,97	0,70-1,34	0,85	
Type de traitement après la date index									
AVK	175/8040	1	Ref	-	114/7260	1	Ref	-	0,59
Dabigatran	67/2983	0,91	0,67-1,24	0,55	47/2750	1,01	0,69-1,47	0,97	
Rivaroxaban	25/2022	0,83	0,51-1,36	0,46	18/1765	0,89	0,49-1,61	0,69	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose									
AVK	175/8040	1	Ref	-	114/7260	1	Ref	-	0,64
Dabigatran 75-110	57/2096	0,96	0,69-1,34	0,82	45/2289	1,04	0,71-1,54	0,84	
Dabigatran 150	10/887	0,68	0,31-1,51	0,34	2/461	0,58	0,11-3,05	0,52	
Rivaroxaban 10-15	10/539	1,03	0,46-2,32	0,94	9/667	1,45	0,58-3,60	0,43	
Rivaroxaban 20	15/1483	0,74	0,40-1,37	0,34	9/1098	0,62	0,27-1,41	0,25	
Toute hémorragie									
Switch									
Non	48/8040	1	Ref	-	43/7260	1	Ref	-	0,68
Oui	30/5005	1,06	0,66-1,69	0,81	18/4515	0,75	0,42-1,33	0,33	

Type de traitement après la date index										
AVK	48/8040	1	Ref	-	43/7260	1	Ref	-	0,44	
Dabigatran	20/2983	1,06	0,60-1,88	0,84	11/2750	0,85	0,41-1,77	0,67		
Rivaroxaban	10/2022	1,06	0,47-2,38	0,89	7/1765	0,61	0,24-1,57	0,30		
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose										
AVK	48/8040	1	Ref	-	43/7260	1	Ref	-	0,63	
Dabigatran 75-110	17/2096	1,15	0,61-2,16	0,66	9/2289	0,74	0,34-1,62	0,45		
Dabigatran 150	3/887	0,72	0,18-2,94	0,65	2/461	3,24	0,29-36,63	0,34		
Rivaroxaban 10-15	5/539	1,21	0,36-4,04	0,76	3/667	1,11	0,24-5,05	0,90		
Rivaroxaban 20	5/1483	0,95	0,31-2,86	0,93	4/1098	0,43	0,12-1,52	0,19		
Tout évènement artériel thrombotique										
Switch										
Non	23/8040	1	Ref	-	12/7260	1	Ref	-	0,78	
Oui	15/5005	1,00	0,51-1,96	1,00	9/4515	1,23	0,51-2,94	0,65		
Type de traitement après la date index										
AVK	23/8040	1	Ref	-	12/7260	1	Ref	-	0,97	
Dabigatran	10/2983	1,06	0,47-2,38	0,89	7/2750	1,18	0,45-3,14	0,74		
Rivaroxaban	5/2022	0,88	0,26-2,96	0,84	2/1765	1,41	0,19-10,34	0,73		
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose										
AVK	23/8040	1	Ref	-	12/7260	1	Ref	-	0,90	
Dabigatran 75-110	10/2096	1,29	0,55-3,02	0,56	7/2289	1,18	0,45-3,14	0,74		
Dabigatran 150	0/887	-	-	-	0/461	-	-	-		
Rivaroxaban 10-15	3/539	2,00	0,40-9,91	0,40	2/667	-	-	-		
Rivaroxaban 20	2/1483	0,31	0,04-2,67	0,28	0/1098	-	-	-		

¹Cox conditionnel

Annexe 11.3 Relation entre le statut de switch et le risque d'évènements d'intérêt survenant à 4 mois de suivi après stratification sur l'indication du traitement AVK

	Indication : FA				Indication : TVP				Indication : indéterminée				P interaction (exposition x indication)
	n (évènement)/ Ntotal N=17410	RR ¹	[IC 95%]	P	n (évènement)/ Ntotal N=2317	RR ¹	[IC 95%]	P	n (évènement)/ Ntotal N=5093	RR ¹	[IC 95%]	P	
Tout évènement composite													
Switch													

Non	224/10705	1	Ref	-	12/1436	1	Ref	-	53/3159	1	Ref	-	0,70
Oui	122/6705	0,94	0,75-1,18	0,58	12/881	1,61	0,69-3,75	0,27	23/1934	0,70	0,42-1,16	0,17	
Type de traitement après la date index													
AVK	224/10705	1	Ref	-	12/1436	1	Ref	-	53/3159	1	Ref	-	0,88
Dabigatran	96/4370	0,99	0,77-1,29	0,96	3/170	1,59	0,31-8,05	0,57	15/1193	0,68	0,36-1,28	0,23	
Rivaroxaban	26/2335	0,78	0,48-1,25	0,29	9/711	1,61	0,60-4,36	0,34	8/741	0,74	0,32-1,74	0,49	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	224/10705	1	Ref	-	12/1436	1	Ref	-	53/3159	1	Ref	-	0,55
Dabigatran 75-110	87/3356	1,06	0,81-1,40	0,67	2/132	1,16	0,19-7,03	0,88	13/897	0,68	0,35-1,33	0,26	
Dabigatran 150	9/1014	0,59	0,26-1,34	0,21	1/38	-	-	-	2/296	0,69	0,12-3,87	0,68	
Rivaroxaban 10-15	11/731	0,78	0,38-1,63	0,51	5/234	8,22	0,95-71,27	0,06	3/241	2,30	0,38-14,12	0,37	
Rivaroxaban 20	15/1604	0,77	0,41-1,44	0,41	4/477	0,68	0,17-2,68	0,59	5/500	0,53	0,19-1,47	0,22	
Toute hémorragie													
Switch													
Non	72/10705	1	Ref	-	3/1436	1	Ref	-	16/3159	1	Ref	-	0,75
Oui	36/6705	0,90	0,60-1,36	0,63	4/881	1,79	0,36-8,97	0,48	8/1934	0,83	0,35-1,97	0,67	
Type de traitement après la date index													
AVK	72/10705	1	Ref	-	3/1436	1	Ref	-	16/3159	1	Ref	-	0,83
Dabigatran	25/4370	0,91	0,56-1,49	0,71	0/170	-	-	-	6/1193	1,38	0,46-4,17	0,57	
Rivaroxaban	11/2335	0,89	0,42-1,87	0,76	4/711	1,79	0,36-8,97	0,48	2/741	0,37	0,08-1,75	0,21	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	72/10705	1	Ref	-	3/1436	1	Ref	-	16/3159	1	Ref	-	0,76
Dabigatran 75-110	22/3356	0,91	0,54-1,54	0,72	0/132	-	-	-	4/897	1,37	0,36-5,17	0,64	
Dabigatran 150	3/1014	0,91	0,21-3,90	0,9	0/38	-	-	-	2/296	1,41	0,19-10,34	0,73	
Rivaroxaban 10-15	5/731	0,86	0,28-2,59	0,78	2/234	-	-	-	1/241	1,00	0,06-15,99	1,00	
Rivaroxaban 20	6/1604	0,92	0,34-2,51	0,87	2/477	0,67	0,07-6,41	0,73	1/500	0,23	0,03-1,91	0,17	
Tout évènement artériel thrombotique													
Switch													
Non	30/10705	1	Ref	-	0/1436	1	Ref	-	5/3159	1	Ref	-	0,75
Oui	18/6705	0,91	0,50-1,66	0,76	4/881	-	-	-	2/1934	0,80	0,16-4,12	0,79	
Type de traitement après la date index													
AVK	30/10705	1	Ref	-	0/1436	1	Ref	-	5/3159	1	Ref	-	
Dabigatran	15/4370	1,08	0,56-2,10	0,82	0/170	-	-	-	2/1193	1,33	0,22-7,98	0,75	0,59
Rivaroxaban	3/2335	0,43	0,09-2,03	0,28	4/711	-	-	-	0/741	-	-	-	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	30/10705	1	Ref	-	0/1436	1	Ref	-	5/3159	1	Ref	-	0,54

Dabigatran 75-110	15/3356	1,23	0,62-2,44	0,55	0/132	-	-	-	2/897	1,33	0,22-7,98	0,75
Dabigatran 150	0/1014	-	-	-	0/38	-	-	-	0/296	-	-	-
Rivaroxaban 10-15	2/731	1,33	0,22-7,98	0,75	3/234	-	-	-	0/241	-	-	-
Rivaroxaban 20	1/1604	-	-	-	1/477	-	-	-	0/500	-	-	-

¹Cox conditionnel

Annexe 11.4 Relation entre le statut de switch et le risque d'évènements d'intérêt survenant à 4 mois de suivi après stratification sur type d'AVK

	Type d'AVK : fluindione				Type d'AVK : warfarine				P interaction (exposition x indication)	
	n (évènement)/ Ntotal N=22413	RR ¹	[IC 95%]	P	n (évènement)/ Ntotal N=1893	RR ¹	[IC 95%]	P		
Tout évènement										
Switch										
Non	253/13884	1	Ref	-	28/1131	1	Ref	-	0,56	
Oui	141/8529	0,97	0,79-1,20	0,80	12/762	0,55	0,27-1,12	0,10		
Type de traitement après la date index										
AVK	253/13884	1	Ref	-	28/1131	1	Ref	-	0,66	
Dabigatran	101/5124	0,97	0,75-1,25	0,80	9/447	0,68	0,30-1,54	0,36		
Rivaroxaban	40/3405	0,99	0,66-1,47	0,95	3/315	0,29	0,06-1,38	0,12		
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose										
AVK	253/13884	1	Ref	-	28/1131	1	Ref	-	0,74	
Dabigatran 75-110	89/3886	1,01	0,77-1,32	0,96	9/359	0,79	0,35-1,82	0,58		
Dabigatran 150	12/1238	0,74	0,36-1,52	0,41	0/88	-	-	-		
Rivaroxaban 10-15	18/1065	1,38	0,73-2,62	0,32	1/111	0,62	0,06-7,00	0,70		
Rivaroxaban 20	22/2340	0,80	0,48-1,34	0,40	2/204	0,19	0,02-1,59	0,13		
Toute hémorragie										
Switch										
Non	83/13884	1	Ref	-	6/1131	1	Ref	-	0,48	
Oui	44/8529	0,95	0,65-1,39	0,80	4/762	0,77	0,18-3,26	0,72		
Type de traitement après la date index										
AVK	83/13884	1	Ref	-	6/1131	1	Ref	-	0,45	
Dabigatran	29/5124	0,99	0,62-1,58	0,97	2/447	1,00	0,16-6,14	1,00		
Rivaroxaban	15/3405	0,89	0,47-1,67	0,71	2/315	0,50	0,05-5,51	0,57		
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose										
AVK	83/13884	1	Ref	-	6/1131	1	Ref	-	0,48	

Dabigatran 75-110	24/3886	0,98	0,59-1,63	0,93	2/359	1,00	0,16-6,14	1,00	
Dabigatran 150	5/1238	1,06	0,33-3,40	0,92	0/88	-	-	-	
Rivaroxaban 10-15	7/1065	1,32	0,47-3,70	0,59	1/111	1,00	0,06-15,99	1,00	
Rivaroxaban 20	8/2340	0,70	0,31-1,59	0,39	1/204	-	-	-	
Tout évènement artériel thrombotique									
Switch									
Non	33/13884	1	Ref	-	2/1131	1	Ref	-	0,46
Oui	21/8529	1,01	0,58-1,78	0,96	3/762	2,00	0,33-12,28	0,45	
Type de traitement après la date index									
AVK	33/13884	1	Ref	-	2/1131	1	Ref	-	0,89
Dabigatran	14/5124	0,96	0,49-1,88	0,91	3/447	4,37	0,44-43,10	0,21	
Rivaroxaban	7/3405	1,16	0,41-3,28	0,79	0/315	-	-	-	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose									
AVK	33/13884	1	Ref	-	2/1131	1	Ref	-	0,85
Dabigatran 75-110	14/3886	1,10	0,55-2,15	0,81	3/359	4,37	0,44-43,10	0,21	
Dabigatran 150	0/1238	-	-	-	0/88	-	-	-	
Rivaroxaban 10-15	5/1065	3,10	0,73-12,99	0,13	0/111	-	-	-	
Rivaroxaban 20	2/2340	0,26	0,03-2,22	0,22	0/204	-	-	-	

¹Cox conditionnel

Annexe 11.5 Relation entre le statut de switch et le risque d'évènements d'intérêt survenant à 4 mois de suivi après stratification sur le score HAS-BLED

	HAS-BLED <3				HAS-BLED ≥3				P interaction (exposition x HAS-BLED)
	n (évènement)/ Ntotal N=15015	RR ¹	[IC 95%]	P	n (évènement)/ Ntotal N=9805	RR ¹	[IC 95%]	P	
Switch									
Non	45/9370	1	Ref	-	46/5930	1	Ref	-	0,24
Oui	20/5645	0,74	0,39-1,42	0,37	28/3875	0,84	0,47-1,51	0,56	
Type de traitement après la date index									
AVK	45/9370	1	Ref	-	46/5930	1	Ref	-	0,18
Dabigatran	11/3228	0,66	0,28-1,55	0,34	20/2505	1,14	0,53-2,46	0,74	
Rivaroxaban	9/2417	0,88	0,32-2,40	0,80	8/1370	0,57	0,23-1,41	0,22	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose									
AVK	45/9370	1	Ref	-	46/5930	1	Ref	-	0,22

Dabigatran 75-110	9/2309	0,70	0,28-1,77	0,46	17/2076	1,41	0,63-3,19	0,40
Dabigatran 150	2/919	0,46	0,09-4,51	0,50	3/429	-	-	-
Rivaroxaban 10-15	5/695	1,79	0,36-8,97	0,48	3/511	0,65	0,15-2,74	0,56
Rivaroxaban 20	4/1722	0,57	0,15-2,18	0,41	5/859	0,53	0,16-1,70	0,28

¹Cox conditionnel

Annexe 11.6 Relation entre le statut de switch et le risque d'évènements d'intérêt survenant à 4 mois de suivi après stratification sur le nombre d'INR

	INR ≤ 1				INR > 1				P interaction (exposition x INR)
	n (évènement)/ Ntotal N=11464	RR ¹	[IC 95%]	P	n (évènement)/ Ntotal N=13356	RR ¹	[IC 95%]	P	
Switch									
Non	35/7069	1	Ref	-	56/8231	1	Ref	-	0,71
Oui	17/4395	0,87	0,47-1,60	0,65	31/5125	0,95	0,61-1,49	0,82	
Type de traitement après la date index									
AVK	35/7069	1	Ref	-	56/8231	1	Ref	-	0,83
Dabigatran	10/2533	0,78	0,36-1,68	0,53	21/3200	1,10	0,63-1,92	0,74	
Rivaroxaban	7/1862	1,04	0,39-2,83	0,93	10/1925	0,73	0,34-1,57	0,42	
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose									
AVK	35/7069	1	Ref	-	56/8231	1	Ref	-	0,73
Dabigatran 75-110	7/1847	0,67	0,27-1,66	0,39	19/2538	1,13	0,63-2,02	0,69	
Dabigatran 150	3/686	1,23	0,27-5,57	0,79	2/662	0,87	0,14-5,32	0,88	
Rivaroxaban 10-15	1/580	0,43	0,05-3,87	0,45	7/626	1,61	0,53-4,88	0,40	
Rivaroxaban 20	6/1282	1,43	0,45-4,50	0,54	3/1299	0,32	0,09-1,14	0,08	

¹Cox conditionnel.

Annexe 12. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites à 4 mois de suivi : sans ajustement sur les scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED

	n (évènements)/ Ntotal N=24820	Evènements composites											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	289/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	157/9520	0,92	0,75-1,13	0,42	0,92	0,74-1,14	0,44	0,90	0,68-1,18	0,45	0,94 ⁵	0,76-1,17	0,57
Type de traitement après la date index													
AVK	289/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	114/5733	0,95	0,75-1,20	0,66	0,96	0,74-1,24	0,74	0,94	0,69-1,28	0,70	0,96 ⁶	0,74-1,24	0,74
Rivaroxaban	43/3787	0,85	0,58-1,25	0,41	0,83	0,55-1,24	0,36	0,81	0,53-1,26	0,35	0,83 ⁶	0,55-1,24	0,36
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	289/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	102/4385	0,99	0,77-1,28	0,97	0,99	0,75-1,30	0,93	0,97	0,70-1,34	0,85	0,99 ⁷	0,75-1,30	0,93
Dabigatran 150	12/1348	0,66	0,33-1,35	0,26	0,75	0,35-1,61	0,46	0,74	0,34-1,61	0,44	0,75 ⁷	0,35-1,61	0,46
Rivaroxaban 10-15	19/1206	1,19	0,65-2,19	0,57	1,30	0,68-2,50	0,42	1,28	0,66-2,49	0,46	1,30 ⁷	0,68-2,50	0,42
Rivaroxaban 20	24/2581	0,69	0,42-1,13	0,14	0,62	0,37-1,06	0,08	0,61	0,35-1,06	0,08	0,62 ⁷	0,37-1,06	0,08

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : diabète, insuffisance rénale chronique, consommation du tabac, prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire, d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïdes.

⁶Covariables sélectionnées : diabète, insuffisance rénale chronique, consommation du tabac, prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire, d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïdes.

⁷Covariables sélectionnées : diabète, insuffisance rénale chronique, consommation du tabac, prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire, d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïdes.

Annexe 13. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites au cours du suivi (sans censure à 4 mois)

	n (évènements)/ Ntotal N=24 820	Evènements composites											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	367/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	207/9520	0,99	0,83-1,18	0,88	0,99	0,82-1,20	0,93	0,95	0,75-1,21	0,70	1,00 ⁵	0,83-1,21	0,97
Type de traitement après la date index													
AVK	367/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	164/5733	1,04	0,85-1,27	0,71	1,06	0,85-1,31	0,61	1,02	0,79-1,33	0,88	1,06 ⁶	0,86-1,31	0,59
Rivaroxaban	43/3787	0,82	0,57-1,20	0,32	0,79	0,53-1,19	0,26	0,77	0,50-1,18	0,23	0,80 ⁶	0,54-1,20	0,28
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	367/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	149/4385	1,06	0,86-1,31	0,59	1,07	0,85-1,34	0,56	1,03	0,78-1,35	0,85	1,06 ⁷	0,85-1,33	0,59
Dabigatran 150	15/1348	0,86	0,45-1,67	0,66	0,95	0,47-1,92	0,89	0,92	0,45-1,88	0,81	1,04 ⁷	0,52-2,06	0,92
Rivaroxaban 10-15	19/1206	1,08	0,60-1,96	0,80	1,20	0,63-2,27	0,58	1,17	0,61-2,23	0,64	1,17 ⁷	0,62-2,20	0,63
Rivaroxaban 20	24/2581	0,69	0,42-1,13	0,14	0,61	0,36-1,04	0,07	0,59	0,34-1,02	0,06	0,63 ⁶	0,37-1,07	0,09

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : diabète, HTA, insuffisance rénale chronique, consommation du tabac, score HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïdes.

⁶Covariables sélectionnées : diabète, HTA, insuffisance rénale chronique, consommation du tabac, score HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïdes.

⁷Covariables sélectionnées : diabète, HTA, insuffisance rénale chronique, consommation du tabac, score HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique et de corticoïdes.

Annexe 14. Relation entre le switch et le risque d'évènements composites à 3 mois de suivi

	n (évènements)/ Ntotal	Evènements composites											
		HR ¹	[IC 95%]	P	HR ²	[IC 95%]	P	HR ³	[IC 95%]	P	HR ⁴	[IC 95%]	P
Switch													
Non	254/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Oui	135/9520	0,91	0,73-1,12	0,37	0,89	0,70-1,13	0,34	0,89	0,66-1,20	0,44	0,87 ⁵	0,69-1,10	0,25
Type de traitement après la date index													
AVK	254/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran	95/5733	0,94	0,72-1,21	0,62	0,92	0,69-1,22	0,55	0,92	0,65-1,30	0,63	0,89 ⁶	0,67-1,18	0,41
Rivaroxaban	40/3787	0,84	0,57-1,24	0,38	0,82	0,54-1,26	0,37	0,83	0,53-1,30	0,41	0,83 ⁶	0,55-1,26	0,38
Type de traitement après la date index en tenant compte de la dose													
AVK	254/15300	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-	1	Ref	-
Dabigatran 75-110	84/4385	0,98	0,74-1,29	0,87	0,95	0,70-1,28	0,71	0,95	0,66-1,36	0,76	0,93 ⁷	0,69-1,25	0,62
Dabigatran 150	11/1348	0,69	0,33-1,47	0,34	0,75	0,33-1,71	0,50	0,75	0,33-1,74	0,51	0,74 ⁷	0,33-1,65	0,46
Rivaroxaban 10-15	19/1206	1,24	0,67-2,28	0,49	1,41	0,73-2,73	0,31	1,41	0,72-2,78	0,32	1,45 ⁷	0,75-2,79	0,27
Rivaroxaban 20	21/2581	0,65	0,39-1,09	0,10	0,58	0,33-1,01	0,06	0,58	0,32-1,04	0,07	0,60 ⁷	0,35-1,04	0,07

¹Cox conditionnel.

²Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables (section 3.3).

³Cox conditionnel avec ajustement sur les variables d'appariement et sur les covariables (section 3.3).

⁴Cox conditionnel avec ajustement sur âge et les covariables sélectionnées à partir de la méthode « pas-à-pas descendant ».

⁵Covariables sélectionnées : indice de désavantage social, AIT, insuffisance cardiaque, HTA, consommation d'alcool et/ou du tabac, scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique, d'AINS et de corticoïde.

⁶Covariables sélectionnées : indice de désavantage social, AIT, insuffisance cardiaque, HTA, consommation d'alcool et/ou du tabac, scores CHA2DS2-VASc et HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique, d'AINS et de corticoïde.

⁷Covariables sélectionnées : indice de désavantage social, diabète, HTA, consommation d'alcool et/ou du tabac, score HAS-BLED, prise concomitante d'anti-arythmique, de digitalique, d'AINS et de corticoïde.