

Évolution et enjeux du recours aux anticoagulants oraux

Hervé Avalosse, Rose-Marie Ntahonganyira — Service d'études CM-MC
Kris Van haecht, Jocelijn Stokx — Cellule d'expertise en matière de politique de santé CM-MC

Résumé

En Belgique, les anticoagulants oraux sont utilisés par 404.360 personnes et représentent 260 millions d'euros (brut) à charge de l'assurance obligatoire soins de santé en 2023. Ils sont prescrits principalement afin de prévenir les incidents thromboemboliques chez les patient·es souffrant de fibrillation auriculaire (arythmie entraînant la contraction rapide et irrégulière des oreillettes du cœur).

Pendant longtemps, les antagonistes de la vitamine K (AVK) ont constitué le traitement de référence. Leur désavantage est qu'ils nécessitent une surveillance étroite de la coagulation sanguine (via des analyses régulières de sang). À partir de 2009, les anticoagulants oraux directs (AOD) apparaissent. Ici, pas de surveillance intensive comme avec les AVK, ce qui les rend faciles d'utilisation pour les patient·es. Mais, avec les AOD, il est fondamental que la fréquence de prise de médicaments soit rigoureusement respectée, étant donné leur courte durée d'action. Enfin, quel que soit l'anticoagulant oral administré (AVK ou AOD), le traitement est à long terme et n'est pas sans risque d'incidents hémorragiques.

À l'aide des données de la MC, cette étude vise plusieurs objectifs : montrer l'évolution du recours aux anticoagulants oraux, examiner l'observance réelle des traitements. À cet égard, nous abordons plus particulièrement les problèmes de persistance (1) et d'adhérence (2) auprès de patient·es souffrant de fibrillation auriculaire :

- (1) Dans quelle mesure le traitement est-il prématurément interrompu ?
- (2) Pour les AOD, il est très important de prendre tous les jours son médicament. Mais est-ce que les patient·es disposent bien du volume de médicaments requis pour se soigner tous les jours tout au long d'une année ?

Mots-clés : Anticoagulants oraux, fibrillation auriculaire, persistance, adhérence, sécurité, étude quantitative

Tables des matières

1. Revue de la littérature	40
1.1. Le problème : la fibrillation auriculaire (FA)	40
1.2. Parmi les traitements : les anticoagulants oraux	41
1.3. Évolution du recours aux anticoagulants oraux et leurs dépenses	42
1.4. Persistance et adhérence	43
1.5. Sécurité	44
2. Méthode	44
2.1. Sélection des médicaments	44
2.2. Analyses descriptives	45
2.2.1. Prévalence	45
2.2.2. Les <i>'starters'</i> et les <i>'switchers'</i>	45
2.2.3. Information diagnostique	45
2.2.4. Information sur les incidents hémorragiques et/ou thrombotiques	46
2.3. Analyse de la persistance	46
2.3.1. Population étudiée	46
2.3.2. Courbes de Kaplan-Meier	47
2.4. Analyse de l'adhérence	50
2.5. Limites	51
3. Résultats	51
3.1. Analyses descriptives	51
3.1.1. Évolution du nombre d'utilisateur-rices d'anticoagulants oraux	51
3.1.2. Prévalence des utilisateur-rices d'anticoagulants oraux	52
3.1.3. Les <i>'starters'</i> et les <i>'switchers'</i>	52
3.1.4. Recours aux anticoagulants oraux directs (AOD) : pour quel diagnostic ?	54
3.1.5. Incidents hémorragiques et/ou thrombotiques	55
3.2. Analyse de la persistance	56
3.3. Analyse de l'adhérence	60
4. Discussion	60
4.1. Recours aux anticoagulants oraux	60
4.2. Observance thérapeutique	61
4.3. Incidents hémorragiques et/ou thrombotiques	62
4.4. Le prix des AOD	63
5. Recommandations	63
Conclusion	64
Bibliographie	65

Introduction

Notre sang doit pouvoir circuler librement dans notre corps. Mais lorsqu'une paroi de vaisseau sanguin est endommagée, elle doit aussi pouvoir coaguler rapidement pour colmater la fuite. La fluidité de notre sang est également régulée par un système complexe de coagulation sanguine impliquant de nombreux facteurs. Dans un certain nombre de circonstances, notamment après une intervention chirurgicale majeure (par exemple, la pose d'une prothèse de hanche ou de genou) et en cas d'arythmie cardiaque (en particulier, la fibrillation auriculaire, appelée aussi fibrillation atriale, FA en abrégé) une **coagulation indésirable** peut se produire. On entend par là la formation non voulue de caillots sanguins. Lorsque ceci a lieu dans une veine ou une artère, on parle de thrombose. Quand le caillot obstrue une artère cérébrale, cela provoque un accident vasculaire cérébral ischémique.

Pour prévenir la formation de caillots sanguins, les prestataires de soins recourent depuis longtemps aux anticoagulants oraux appelés **antagonistes de la vitamine K (AVK)**. Ces médicaments requièrent un dosage précis qui doit être régulièrement ajusté en fonction des résultats de l'analyse de la coagulation sanguine. Depuis 2009, il existe en Belgique une nouvelle classe d'anticoagulants oraux, les **anticoagulants oraux directs (AOD)**, avec un nombre croissant d'indications spécifiques au fil des années. Les AOD sont plus faciles à administrer, car ils ne nécessitent pas de surveillance étroite de la coagulation sanguine (via des analyses régulières de sang). En revanche, étant donné leur courte durée d'action, l'observance rigoureuse de la part des patient-es est nécessaire : il faut absolument respecter la fréquence de prise de médicaments telle que prescrite par le-la médecin. De plus leur coût est très élevé en comparaison des AVK. Dès lors, l'utilisation accrue des AOD est à l'origine d'une croissance spectaculaire des remboursements de la part de l'assurance obligatoire soins de santé (AO). Enfin, recourir aux anticoagulants oraux n'est pas sans danger : le traitement induit des risques hémorragiques non négligeables.

Dans ce contexte, il nous a semblé fondamental de consolider les connaissances scientifiques sur le sujet en se fondant sur une analyse détaillée des données concrètes de facturation, ainsi que sur les informations diagnostiques disponibles. En effet, si la littérature fournit une base solide sur l'efficacité et la sécurité des anticoagulants oraux, elle reste en partie centrée sur des résultats cliniques issus d'essais contrôlés, sans toujours s'attacher aux réalités de terrain, comme les pratiques de prescription, ou encore la réalité de l'observance thérapeutique et du sui-

vi des patient-es. Autant d'éléments qui peuvent diverger sensiblement des recommandations théoriques, soulevant des questions importantes en matière d'efficacité thérapeutique. C'est dans ce contexte que la MC entend enrichir les connaissances déjà documentées, en mobilisant ses données afin d'explorer des dimensions encore peu explorées en Belgique, telles que le profil des patient-es et l'observance réelle des traitements.

Notre étude s'articule sur les axes principaux suivants :

1. **Le recours aux anticoagulants oraux**

Comment les prescriptions ont-elles évolué dans le temps ? Quel est le profil des patient-es concerné-es ? Pour ces dernier-ères, peut-on détecter des incidents hémorragiques ?

2. **Analyse de la persistance**

Le traitement aux anticoagulants oraux étant à long terme, souvent à vie, quelle est la proportion de patient-es qui arrêtent prématurément leur traitement ? Et quels sont les groupes à risque d'arrêter leur traitement ?

3. **Analyse de l'adhérence**

La durée d'action des AOD étant courte, il est très important de prendre tous les jours son médicament. Mais est-ce que tous les jours les patient-es sous AOD disposent bien de la dose journalière recommandée ?

Après une revue de la littérature sur ces différents thèmes (point 1), nous décrivons les méthodes et analyses des données que nous avons mises en place (point 2), puis les résultats de nos analyses (point 3), que nous discutons par après (point 4). Enfin, nous terminons par quelques recommandations (point 5).

1. Revue de la littérature

1.1. **Le problème : la fibrillation auriculaire (FA)**

« Le cœur se contracte en moyenne 70 fois par minute au repos afin de faire circuler le sang. Le rythme cardiaque, lorsqu'il est normal, doit être régulier. En cas de FA, le cœur s'emballe et se met à battre de manière totalement irrégulière » (Ligue Cardiologique Belge, 2025). Cette anomalie du rythme cardiaque est assez fréquente : on estime que **la prévalence de la FA est de l'ordre de 2% à 4% de la population adulte**. Cette **prévalence est croissante avec l'âge** (Hindricks, et al., 2020) et, après ajustement pour l'âge, **est plus**

élevée chez les hommes que chez les femmes (Le Heuzey, 2010). Ainsi, « en Europe et aux États-Unis, on estime que 25% des personnes âgées de plus de 55 ans développeront une FA au cours de leur vie » (Elliott, Middeldorp, Van Gelder, Albert, & Sanders, 2023, p.405, notre traduction).

« La FA est une affection souvent discrète, voire asymptomatique ; quand elle se manifeste, c'est généralement par des signes peu spécifiques comme des palpitations, de l'essoufflement ou de la fatigue. Elle peut néanmoins conduire à une décompensation cardiaque¹. Mais **le risque le plus redouté de la FA**, surtout chez les patient-es de [plus de] 65 ans, est le **risque thromboembolique** : des caillots de sang se forment dans la cavité de l'oreille gauche et peuvent être éjectés, via les artères cérébrales, vers le cerveau, où ils provoquent un AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ischémique » (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 6).

Les effets négatifs de la FA sont multiples. Non seulement elle altère la qualité de vie (fatigue, essoufflement, palpitations, qui limitent les activités quotidiennes) de 60% des patient-es qui en souffrent (Koull & Conus, 2023), mais elle augmente également le risque d'AVC. Il est ainsi estimé que **la FA multiplie par cinq le risque d'AVC** (Hindricks, et al., 2020). **Elle est à l'origine de 25% à 30% des AVC ischémiques** et elle augmente de 1,5 à 3,5 fois la mortalité.

1.2. Parmi les traitements : les anticoagulants oraux

Afin de prévenir de façon substantielle le risque d'AVC, dans le cadre d'une fibrillation auriculaire, on recourt soit aux antagonistes de la vitamine K (AVK), soit aux anticoagulants oraux directs (AOD). À noter que **ces deux types de traitement sont souvent à vie et induisent des effets secondaires**, principalement des hémorragies cérébrales et gastro-intestinales.

Les AVK ont été pendant longtemps le traitement de référence pour la prise en charge des affections thromboemboliques veineuses et la prévention des AVC chez les patient-es souffrant de FA. **L'efficacité des AVK est reconnue : le risque d'AVC est réduit de deux tiers et le risque de mortalité d'un quart** (Capiou, et al., 2021; Scavée, 2019). Un autre avantage des AVK est leur durée d'action : un-e patient-e reste protégé-e même en cas d'oubli d'une prise de médicament (Van Brabandt, et al., 2016a; Scavée, 2019).

Toutefois, le traitement n'est pas aisé. En effet, des tests sanguins réguliers sont nécessaires de façon à monitorer la coagulation sanguine, mesurée par un paramètre appelé INR (*International Normalised Ratio*). L'idée est d'ajuster les doses de façon à maintenir le plus possible la valeur de l'INR entre 2 et 3 (au moins 70% du temps). Car, si la valeur de l'INR est inférieure à 2, le risque d'AVC ischémique augmente, cependant si elle est supérieure à 3, c'est alors le risque d'hémorragie qui augmente. Autre inconvénient : des interactions nombreuses avec d'autres médicaments compromettent l'efficacité du traitement. Il en va de même avec certains aliments, d'où des restrictions diététiques.

Les AOD² ont été introduits en Belgique à partir de 2009, afin de prévenir les accidents thromboemboliques à la suite d'une chirurgie orthopédique. À partir de 2012, leur remboursement par l'AO a été élargi à la prévention des AVC pour les patient-es avec fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV). Leur avantage principal est qu'ils ne nécessitent pas de tests fréquents de la coagulation sanguine comme pour les AVK, d'où une amélioration de la qualité de vie des patient-es. Par contre, les AOD ont une action 'rapide' : leur effet est réversible en moins d'une journée après l'arrêt d'une prise. **Une observance stricte du traitement est dès lors nécessaire**. « En effet, manquer une seule dose d'[AOD] peut exposer le-la patient-e à un risque thromboembolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK » (INAMI, 2017, p. 23). Si on ne connaît pas de problèmes d'interactions alimentaires, il faut toutefois rester attentif aux interactions médicamenteuses (Van Brabandt, et al., 2016a; Scavée, 2019). Enfin, les essais cliniques randomisés ont montré que, « globalement, les [AOD] sont d'une efficacité équivalente aux AVK en ce qui concerne la prévention des AVC ischémiques. Sur le plan de la sécurité, le risque hémorragique des [AOD] est significativement inférieur pour les hémorragies cérébrales, même si en termes absolus cette différence est très faible [...]. En ce qui concerne les saignements digestifs, il y a en moyenne un léger désavantage pour les [AOD] avec les doses standards [...] » (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 9).

En cas de prise en charge d'hémorragies engageant le pronostic vital ou bien lorsqu'on doit procéder à une intervention chirurgicale invasive ou d'urgence, il est nécessaire de neutraliser l'action de l'anticoagulant. On administre alors un antidote spécifique à l'anticoagulant en cause. Dans ce cadre, les AOD ont un désavantage : actuellement, en Belgique, un seul antidote est remboursé

1 Aggravation subite des symptômes de l'insuffisance cardiaque.

2 Dans la littérature, on trouve diverses dénominations et acronymes pour dénoter cette classe de médicaments : nouveaux anticoagulants oraux ou NOAC (*Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants*) ; DOAC (*Direct Oral Anti-Coagulants*).

par l'AO et inhibe spécifiquement l'action du dabigatran (un des quatre AOD disponibles) (Scavée, 2019).

Les AOD sont souvent prescrits de façon préférentielle aux patient-es souffrant de FANV et éligibles aux anticoagulants oraux (INAMI, 2017). Ils ne sont pas recommandés en cas de FA d'origine valvulaire (c'est-à-dire en cas de valvulopathie ou après la pose d'une valve cardiaque artificielle). Dans cette situation (et aussi en cas d'insuffisance rénale), les AVK restent les anticoagulants oraux de référence (Van Brabandt, et al., 2016a). Pour déterminer le type d'anticoagulant à prescrire, « le **choix se fait au cas par cas en tenant toujours compte de différents éléments tels que le risque d'AVC** (l'utilisation des anticoagulants chez des patient-es sans facteurs de risque thromboembolique n'est actuellement pas recommandée), **et le risque hémorragique** (adaptation de dose). Ces deux éléments sont évalués en amont de la prescription. Dans le choix que le-la médecin a à faire, il faut également tenir compte de la présence d'une coronaropathie [...], de l'âge et du poids du-de la patient-e [...], de sa fonction rénale [...], sa préférence pour l'une ou l'autre molécule (prise unique, ou deux doses/jour) et sa compréhension du traitement qui sera quant à elle un point déterminant dans l'observance thérapeutique » (Scavée, 2019, p. 279).

1.3. Évolution du recours aux anticoagulants oraux et leurs dépenses

Avec l'arrivée des AOD, le recours aux anticoagulants oraux a considérablement augmenté. Une méta-analyse portant sur 21 études observationnelles, incluant environ 10 millions de personnes souffrant de FA, montre que « la proportion mondiale d'utilisateur-rices d'anticoagulants oraux parmi les patient-es atteint-es de FA et éligibles à ces anticoagulants a presque doublé, passant de 42% en 2010 à 78% en 2018, en raison d'une augmentation considérable des utilisateur-rices d'AOD, alors que la proportion d'utilisateur-rices d'AVK n'a que légèrement diminué. [...] En 2017, la prévalence³ des utilisateur-rices d'AOD a dépassé celle des utilisateur-rices d'AVK dans le monde entier, alors qu'au niveau de l'incidence les utilisateur-rices

d'AOD avaient déjà dépassé les utilisateur-rices d'AVK en 2014 » (Grymonprez, Simoens, Steurbaut, De Backer, & Lahousse, 2022b, p. 894, notre traduction).

Pour la Belgique, nous disposons de données précises qui reflètent bien cette tendance générale. Une étude couplant les données de l'Agence Intermutualiste (AIM) et du Résumé Clinique Minimum (une base de données hospitalières reprenant notamment les données diagnostiques à la sortie d'un séjour hospitalier) identifie les personnes de 45 ans et plus, souffrant de FANV et qui ont eu recours (au moins une fois) aux anticoagulants oraux sur la période 2013 à 2019 : « la prévalence de l'utilisation des anticoagulants oraux est passée de 337 à 435 utilisateur-rices/10.000 personnes âgées de 45 ans et plus entre 2013 et 2019 (augmentation de 29,1%), en raison d'une augmentation du recours aux AOD (86 à 351 utilisateur-rices/10.000 personnes; de 25,5% à 80,6% des utilisateur-rices d'anticoagulants oraux), tandis que la prévalence de l'utilisation des AVK a diminué (251 à 84 utilisateur-rices/10.000 personnes). La prévalence du recours aux AOD a dépassé celle des AVK à partir de juillet 2015 » (Grymonprez, et al., 2023a, p. 1.365, notre traduction). De plus, la prévalence de l'utilisation d'anticoagulants oraux est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, chez les 75 ans et plus que chez les moins de 75 ans.

Divers rapports de l'INAMI mesurent l'évolution du nombre d'utilisateur-rices d'anticoagulants oraux délivrés par les officines publiques (banque de données Pharmanet). Si en 2011, on comptait environ 200.000 patient-es traité-es, en 2023 on en est à près de 404.000 patient-es, soit 3,5% des personnes couvertes par l'AO (INAMI, 2017 et 2024). Ce dernier pourcentage varie selon qu'on bénéficie ou pas de l'intervention majorée⁴ (en 2023, respectivement, 4,2% et 3,3%), selon le sexe (en 2023, hommes : 4,3% ; femmes : 2,7%).

Du côté des dépenses⁵ (brutes) à charge de l'AO, l'augmentation est assez spectaculaire. Elles passent de 54 millions d'euros en 2013 à 260 millions d'euros en 2023 (INAMI, 2016, 2017 et 2024a). Cette augmentation est due à plusieurs facteurs : davantage de patient-es avec FA sont traité-es que par le passé (INAMI, 2017, p. 24), notamment du fait de « l'évolution des guidelines internationaux qui

3 La prévalence correspond à la proportion de cas d'un certain évènement (par exemple, suivre un certain traitement, souffrir d'une maladie) au sein d'une population, à une date ou période donnée. La prévalence tient compte aussi bien des anciens que des nouveaux cas. L'incidence ne tient compte que des nouveaux cas durant une période donnée.

4 Ce statut social (statut BIM) permet d'obtenir des remboursements plus élevés de la part de l'AO. Il est octroyé aux ménages disposant de faibles revenus (en deçà d'un certain plafond de revenus).

5 Il s'agit de dépenses « brutes ». En effet, les AOD « sont remboursés par le biais d'une convention entre l'entreprise pharmaceutique et l'INAMI ». Les chiffres indiqués ici sont ceux basés sur le prix catalogue. Les coûts réels pour l'INAMI sont confidentiels et sont calculés sur la base des rétrocessions réglées par la convention » (INAMI, 2021, p. 38).

ont progressivement élargi les indications de l'anticoagulation» (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 14), mais surtout **des prix unitaires des AOD bien plus élevés que ceux des AVK**. En effet, l'INAMI observe qu'en 2023, les dépenses par DDD⁶ varient de 0,28 à 0,34 euro pour les AVK. Cependant du côté des AOD, les dépenses par DDD varient de 2,26 à 2,93 euros, soit de 7 à 10 fois plus que les AVK. La part du volume en DDD des AOD par rapport au volume total d'anticoagulants oraux délivrés en officine publique a énormément augmenté sur une décennie. Elle est passée de moins de 40% en 2013 à plus de 90% en 2023 (INAMI,

2024a). Il est clair que ce sont les AOD qui sont à l'origine de la croissance des dépenses.

1.4. Persistance et adhérence

Comme vu précédemment, **il est crucial que les patient-es suivent correctement leur traitement**. On entend par là qu'ils-elles ne l'abandonnent pas en cours de route (persistance), qu'ils-elles respectent bien le plan de traitement (fréquence de prise, dosage) prévu par leur médecin (ad-

Tableau 1 : Quelques études autour de la persistance et adhérence à un traitement aux anticoagulants oraux

Pays	Population étudiée	Méthode	Résultats
Analyse sur base d' informations rapportées par les patient-es			
Belgique			
(Smet, et al., 2018)	Une centaine de patient-es souffrant de FA et ayant bénéficié d'une ablation par radiofréquence puis traité-es tant par des AOD (85% des cas) que des AVK (13%).	Questionnaire à remettre lors d'une visite de contrôle (3 mois après l'intervention) et permettant de calculer un score d' adhérence .	Près de 72,4% des patient-es avaient un score d' adhérence élevé, 23,5% un score moyen et 4,1% un score faible.
Pays-Bas	1.400 patient-es provenant de trois cliniques d'anticoagulation et dont le traitement aux anticoagulants est passé des AVK aux AOD . La FA était l'indication principale pour le traitement chez 76% de ces patient-es.	Questionnaire envoyé par la poste.	Persistance : 94%. Adhérence : 86%.
Analyse sur base de données réelles de délivrance relatives aux médicaments			
Belgique	280.000 patient-es âgé-es de 45 ans et plus, souffrant de FANV et ayant eu recours (au moins une fois) aux anticoagulants oraux sur la période 2013 à 2019.	Persistance : évaluation selon la méthode Kaplan-Meier. Adhérence : mesurée par la proportion du nombre de jours couverts (<i>proportion of days covered</i> – PDC), soit le nombre de jours couverts par les délivrances durant un certain intervalle de temps divisé par le nombre total de jours de cet intervalle.	AOD : 69,6% des patient-es étaient persistant-es après 1 an, 59,4% après 2 ans, et 44,3% après 5 ans. AVK : 37,2% des patient-es étaient persistant-es après 1 an, 29,4% après 2 ans, et 18,9% après 5 ans. AOD : le PDC moyen est de 97% (intervalle considéré : une année). Environ 81% des patient-es ont un PDC supérieur à 95%, 9% ont un PDC compris entre 90% et 95% et 10% des patient-es ont un PDC inférieur à 90% (cette valeur de PDC est considérée comme mauvaise, car elle induit une aggravation des risques thromboemboliques et de mortalité).
France	1.358 patient-es souffrant de FANV et qui ont commencé un traitement aux AOD .	Analyse d'une base de données de 'vie réelle' (combinant diverses sources d'informations, comme les diagnostics et prescriptions d'un panel de médecins généralistes et spécialistes).	Persistance : 30% d'interruption du traitement après une année lorsqu'on considère une interruption dans la délivrance de médicaments d'au moins 30 jours (23% lorsque l'interruption est d'au moins 60 jours). Adhérence : la proportion de patient-es ayant un PDC inférieur à 80% (90%) est de 24% (33%) sur une année. Les patient-es avec un PDC inférieur à 80% sont considéré-es comme non-adhérent-es.

6 « DDD est l'acronyme de l'expression anglaise *defined daily dose* ou, littéralement, dose journalière définie. Elle est définie comme la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. [...] La DDD est attribuée par un bureau d'experts de l'Organisation mondiale de la santé [OMS] pour chaque substance active appartenant à la classification internationale ATC [*Anatomical Therapeutic Chemical*] des principes actifs » (Seys, Houben, Marchal, Spago, & Vansnick, 2001, p. 457).

hérence). Dans la littérature, ces deux aspects sont investigués de diverses façons : soit par des questionnaires administrés aux patient-es, soit par l'analyse de données réelles (comme les données de facturation, de prescription, etc.).

Dans le tableau 1, nous résumons les résultats de quelques études, menées en Belgique, aux Pays-Bas et en France. Malgré les différences de méthode, il ressort que la persistance d'un traitement aux AOD est relativement élevée et bien supérieure à celle observée pour un traitement aux AVK. Cela dit, même avec des AOD, le pourcentage de patient-es qui interrompent leur traitement est loin d'être négligeable (près de 30% d'interruption après une année en Belgique et en France). Quant à l'adhérence à un traitement aux AOD, là aussi les résultats indiquent qu'une proportion non négligeable de patient-es ont une adhérence insuffisante à leur traitement (de 10% à 24%, respectivement en Belgique et France).

1.5. Sécurité

Quel que soit le type d'anticoagulant oral administré, **les risques d'hémorragie sont bien présents et sont loin d'être négligeables**. « Dans des essais cliniques randomisés, l'incidence d'hémorragie majeure⁷ est relativement basse et varie entre 2-3% par année chez des patient-es anticoagulés pour une fibrillation auriculaire ou une maladie thromboembolique. [...] En dehors du cadre privilégié d'études cliniques, le contrôle de l'anticoagulation en médecine ambulatoire reste plus difficile à assurer. En effet, des études observationnelles montrent que l'incidence hémorragique annuelle chez des patient-es non sélectionnés [dans le cadre d'études cliniques], chez qui l'anticoagulation orale est prise en charge par leur médecin de famille, avoisine les 6% » (Cosma Roachat, Waeber, Lamy, & Aujesky, 2007, p. 2461).

Le risque hémorragique peut encore être plus élevé pour certains groupes de patient-es. Bien des facteurs peuvent jouer. Par exemple, passer d'un traitement par AVK vers les AOD chez des **personnes âgées** (≥ 75 ans) **fragiles** et **souffrant de FA** peut entraîner plus de saignements que le traitement continu avec des AVK (15,3% versus 9,4%), sans réduire les événements thromboemboliques (Joosten, et al., 2024).

Un autre groupe à risque concerne les patient-es **polymédiqués** (qui prennent cinq médicaments et plus). Ainsi, une étude belge portant sur 255.000 patient-es avec FA indique que la polymédication concerne 66% d'entre eux-elles. La polymédication augmente le risque de mortalité, de surveillance d'un évènement thromboembolique mais aussi le risque hémorragique. Pour les patient-es polymédiqués, les AOD montrent un meilleur profil bénéfice-risque que les AVK (Grymonprez, Petrovic, De Backer, Steurbaut, & Lahousse, 2023b).

2. Méthode

2.1. Sélection des médicaments

Dans cette étude, nous avons sélectionné tous les anticoagulants oraux disponibles en Belgique (voir Tableau 2), identifiés par leur code ATC⁸ au niveau 5 (qui dénote le principe actif). Pour les membres de la MC (tant la MC flamande que la MC francophone et germanophone), toutes les données de facturation entre 2008 et 2023 relatives à ces spécialités pharmaceutiques ont été rassemblées. Ces spécialités ont été remboursées dans le cadre de l'AO et délivrées tant en officine publique qu'en officine hospitalière.

Tableau 2 : Anticoagulants oraux sélectionnés

Groupe des anticoagulants oraux	ATC5	Principe actif
Antagonistes de la vitamine K (AVK)	B01AA03	warfarine
	B01AA04	phénprocoumone
	B01AA07	acénocoumarol
Anticoagulants oraux directs (AOD)	B01AE07	abigatran étéxilate
	B01AF01	rivaroxaban
	B01AF02	apixaban
	B01AF03	édoxaban

7 Définition : hémorragie fatale, intracrânienne, rétro-péritonéale ou nécessitant des transfusions ou une hospitalisation.

8 Pour en savoir plus sur la classification ATC, voir Stokx, Van haecht, & Ntahonganyira (2025), p. 63.

2.2. Analyses descriptives

2.2.1. Prévalence

Grâce aux données de facturation, nous pouvons identifier chaque année les membres de la MC ayant bénéficié d'au moins un conditionnement⁹ remboursé de médicaments mentionnés dans le tableau 2. Cela nous permet de calculer la prévalence, c'est-à-dire la proportion d'utilisateurs-rices d'anticoagulants oraux par rapport à l'ensemble des membres de la MC. Autrement dit, nous mesurons combien de personnes, parmi tous-tes les affilié-es, ont eu recours à ces médicaments au cours d'une année donnée.

Cette prévalence est ensuite analysée selon plusieurs critères : l'âge, le sexe, le statut de bénéficiaire de l'intervention majorée (statut BIM) et la région. Pour garantir la comparabilité de la prévalence selon un de ces critères, nous appliquons une standardisation directe par rapport aux autres critères. Par exemple, lorsque nous comparons les régions, nous neutralisons l'effet des trois autres critères qui sont l'âge, le sexe et le statut BIM. Dès lors, si on observe des disparités régionales quant à l'utilisation des anticoagulants oraux, elles ne pourront pas être attribuées à une répartition inégale des trois critères (âge, sexe, et statut BIM) au sein des régions.

2.2.2. Les 'starters' et les 'switchers'

Parmi les personnes ayant recours aux anticoagulants oraux, nous identifions les 'starters', c'est-à-dire les individus qui :

- ont entamé un traitement aux anticoagulants oraux ;
- et pour lesquels aucun remboursement de ce type de médicament n'a été enregistré durant les trois années précédant l'année du premier remboursement.

Autrement dit, un 'starter' est une personne qui débute réellement un traitement aux anticoagulants oraux, sans antécédent récent de remboursement pour ces mêmes médicaments.

Nous avons calculé, parmi les membres de la MC, le nombre de 'starters', entre 2011 et 2023. Nous partons de 2011 afin de pouvoir vérifier si, pour chaque 'starter', le critère de trois années sans antécédent de remboursement est bien rempli.

Pour chacun de ces 'starters', nous avons examiné :

- l'année de début du traitement ;
- le type d'anticoagulant utilisé au début du traitement (AOD ou AVK) ;
- et l'évolution du traitement dans le temps, afin de déterminer s'il reste inchangé ou non.

Cette analyse nous permet d'identifier les 'switchers', c'est-à-dire les personnes ayant changé de type d'anticoagulant au cours de la période étudiée - par exemple, en passant d'un AVK à un AOD, ou inversement - entre l'année de début du traitement et 2023, ou jusqu'à leur décès éventuel durant cette période.

2.2.3. Information diagnostique

Les **anticoagulants oraux directs** (AOD) sont des médicaments soumis à une procédure particulière de remboursement appelée '**chapitre IV**'¹⁰. Cela signifie que, pour qu'un-e patient-e puisse bénéficier du remboursement, une **autorisation préalable** doit être accordée par un-e **médecin-conseil** de la mutualité. Cette procédure vise à encadrer l'usage de certains médicaments coûteux ou spécifiques, en veillant à ce qu'ils ne soient remboursés que dans des situations médicales bien définies.

Chaque médicament concerné par le 'chapitre IV' est associé à un '**paragraphe**', qui décrit précisément les **conditions médicales** dans lesquelles le remboursement est autorisé. Ces paragraphes permettent donc de connaître la **motivation clinique** de la prescription. Par exemple, le **paragraphe 6270000** concerne les spécialités à base de **dabigatran** prescrites dans un objectif de **prévention de l'accident vasculaire cérébral** (AVC) et de l'**embolie systémique** (ES) chez les adultes atteints de **fibrillation auriculaire non valvulaire** (FANV).

Grâce à ces informations, nous pouvons établir une répartition des **diagnostics associés** aux demandes d'autorisation pour les AOD. Cela nous permet notamment d'identifier précisément les patient-es souffrant de FANV, une population d'intérêt dans le cadre de notre étude.

À noter qu'une telle analyse n'est pas réalisable pour les **antivitamines K** (AVK), car ces médicaments **ne sont pas soumis au 'chapitre IV'** : leur remboursement ne nécessite pas d'autorisation préalable, ce qui ne permet pas d'associer directement leur usage à un diagnostic spécifique.

9 Il s'agit d'un paquet de médicaments, qui peut contenir une ou plusieurs unités (par exemple, des comprimés).

10 Plus concrètement, il s'agit du chapitre IV de la 1^{ère} annexe de l'Arrêté Royal du 1^{er} février 2018 fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques (M.B., 15/03/2018).

2.2.4. Information sur les incidents hémorragiques et/ou thrombotiques

Comme l'indique la littérature, le risque hémorragique est bien présent quand on recourt aux anticoagulants oraux. De plus, même si grâce à ces traitements le risque thrombotique est réduit, il n'en est pas pour autant annulé. Dans la littérature, il y a peu d'études observationnelles quant à la survenance de ces deux types d'incident parmi des patient-es traité-es avec des anticoagulants oraux. C'est pourquoi nous tentons une approche exploratoire à l'aide des données disponibles en mutualités.

Comment détecter les incidents hémorragiques et thrombotiques ? Grâce aux informations échangées entre les mutualités et les hôpitaux lors d'une hospitalisation, nous pouvons avoir des informations diagnostiques, enregistrées en texte libre. Sur base de mots-clés spécifiques, nous pouvons alors détecter les patient-es hospitalisé-es en raison d'incidents hémorragiques ou thrombotiques.

Nous limitons l'analyse à une indication précise : la **fibrillation auriculaire non valvulaire** (FANV). La population d'étude est celle des *'starters'* (et non *'switchers'*) de l'année 2012 et 2013 qui remplissent les conditions reprises au tableau 3. De plus, nous excluons les personnes ayant eu un traitement irrégulier (avec une interruption d'au moins une année entre deux délivrances, voir Figure 2). Nous arrivons alors à une population de 27.176 personnes.

Pour toutes ces personnes, nous regardons dans quelle mesure elles ont été admises à l'hôpital du fait d'une hémorragie ou d'une thrombose durant une période de suivi de neuf années¹¹. Si plusieurs séjours hospitaliers entrent en considération, nous sélectionnons le premier. De plus, nous ne tenons pas compte des patient-es pour lesquelles le séjour hospitalier sélectionné a eu bien lieu mais après la période de traitement aux anticoagulants oraux (au-delà d'une année après l'année d'arrêt du traitement). Au final, la population étudiée comprend 26.153 personnes (14.033 personnes traitées avec AVK ; 12.120 avec AOD).

Le risque de survenance d'un événement hémorragique ou thrombotique est alors mesuré en calculant la proportion de patient-es pour lesquelles l'évènement d'intérêt est survenu par rapport au nombre total de patient-es considérés.

En guise de comparaison, nous faisons la même chose pour un **groupe de contrôle**. Il s'agit de personnes ayant des caractéristiques semblables aux patient-es considérés ci-dessus (par cohorte : même classe d'âge, même sexe, même statut BIM, même région, décédé-es ou pas durant la période de suivi), mais **n'ayant pas commencé de traitement avec des anticoagulants oraux et n'y ayant jamais eu recours durant la période de suivi**. Afin de constituer le groupe de contrôle, nous avons sélectionné au hasard 5 personnes comparables pour chaque patient-e traité-e avec des anticoagulants oraux (appariement 1:5). Nous pourrions ainsi comparer le risque d'hospitalisation en raison d'une hémorragie ou d'une thrombose de ceux et celles qui se soignent avec des anticoagulants oraux à celui observé dans le groupe de contrôle.

2.3. Analyse de la persistance

L'analyse de la persistance consiste à examiner dans quelle mesure les personnes traitées aux anticoagulants oraux renoncent prématurément à prendre leurs médicaments. La population étudiée est constituée par des patient-es souffrant de **fibrillation auriculaire non valvulaire** (FANV). La méthode d'analyse est celle de Kaplan-Meier. Ci-après nous décrivons plus avant ces points méthodologiques.

2.3.1. Population étudiée

Les conditions d'inclusion et d'exclusion des patient-es faisant partie de la population étudiée sont reprises au tableau 3. Elles ont pour but de restreindre cette population à ceux et celles qui souffrent de FANV et qui reçoivent un traitement d'une durée significative (nous voulons éviter les traitements trop brefs). Comme les dernières données disponibles au moment de la réalisation de cette analyse de la persistance étaient afférentes à 2023, nous sélectionnons les *'starters'* de 2012, 2013 et 2014. Ceci nous permet d'avoir une période d'observation de neuf années (la même pour chaque cohorte de *'starters'*) après le début du traitement.

Parmi les *'starters'* sélectionnés, nous excluons les *'switchers'*, soit les personnes ayant changé de type d'anticoa-

11 Au moment de la réalisation de cette étude, les données 2023 n'étaient pas complètes. C'est pourquoi les *'starters'* de l'année 2014 n'ont pas été repris dans cette analyse.

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'étude de la persistance

Starters en 2012, 2013 et 2014 avec	Conditions
Anticoagulants oraux directs (AOD)	<p>Patient-es ayant obtenu l'accord d'un-e médecin-conseil aux paragraphes suivants : 6270000, 6270100, 6270200, 6330000, 6330100, 6330200, 6660000, 6660100, 6660200, 8370000, 10220000</p> <p>Les spécialités pharmaceutiques sélectionnées sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apixaban (2,5 et 5 mg) - édoxaban (15, 30 et 60 mg) - dabigatran étéxilate (110 et 150 mg) - rivaroxaban (15 et 20 mg)
Antagonistes de la vitamine K (AVK)	<p>Exclusion des patient-es ayant eu les prestations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 159132-159143, 159154-159165, 181775-181786 (opération valvulaire) - 159110-159121 (valve mécanique : <i>monoleaflet</i>) - 612415-612426, 684736-684740 (valve cardiaque)
Exclusions	<ul style="list-style-type: none"> - 'switchers' (patient-es ayant changé d'anticoagulant : AVK vers AOD ou AOD vers AVK) - personnes avec des délivrances provenant d'une officine publique et/ou d'une officine hospitalière mais pour un traitement d'une durée maximale équivalente à 35 jours

gulant après le début du traitement. En effet, nous voulons avoir une analyse claire de la persistance du traitement selon le type d'anticoagulant (AOD ou AVK). Or, en cas d'alternance entre AVK et AOD en cours du traitement, on ne peut plus attribuer sans ambiguïté les résultats d'analyse à un type précis d'anticoagulant oral.

Afin de bien sélectionner des personnes souffrant de FANV, nous procédons de la façon suivante :

- Pour les 'starters' sous AOD, nous nous limitons aux personnes ayant obtenu un accord de remboursement de leur médecin-conseil dans le cadre de certains 'paragraphes' du chapitre IV, qui précisent clairement que la pathologie pour laquelle les médicaments sont prescrits est bien la FANV.
- Pour les 'starters' sous AVK, nous ne disposons pas de ce type d'information. Comme nous voulons limiter notre analyse au traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire, nous excluons les patient-es ayant eu des prestations indiquant une pathologie valvulaire.

Enfin, comme la période d'observation est de maximum neuf années (après le début du traitement), il faut que toutes les personnes sélectionnées soient présentes dans les bases de données de la MC durant toute cette période (ou jusqu'à leur décès si ce dernier survient dans les neuf années après le début du traitement).

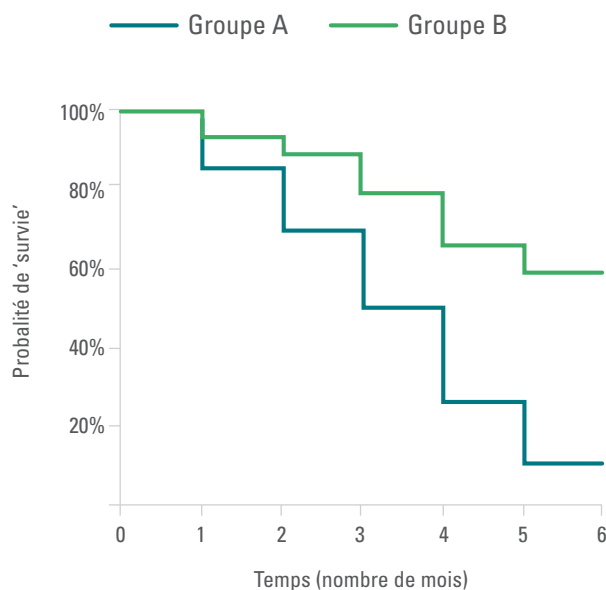
Finalement, nous obtenons une population d'étude de 45.573 membres de la MC qui satisfont à toutes ces conditions d'inclusion et d'exclusion. Parmi eux :

- 24.260 sont des 'starters' traités avec des AOD (âge moyen : 76 à 77 ans, 49% de femmes, 32% de BIM)
- 21.313 sont des 'starters' traités avec des AVK (âge moyen : 68 à 70 ans, 51% de femmes, 30% de BIM).

2.3.2. Courbes de Kaplan-Meier

Pour analyser la persistance, nous allons utiliser la méthode de Kaplan-Meier qui permet de tracer des courbes dites de 'survie'. Ce type de courbe nous donne l'information suivante : partant d'un groupe de personnes au temps 'zéro', combien en reste-t-il au temps 'un', au temps 'deux', etc., compte tenu de la survenance éventuelle d'un évènement d'intérêt ? L'allure générale de ces courbes est illustrée à la figure 1. Ce sont des courbes en escalier où le temps est mis en axe horizontal, l'évolution de la proportion de personnes se lisant sur l'axe vertical (en commençant à 100% au temps 'zéro'). Au fil du temps, on peut voir alors le pourcentage de personnes qui 'survivent' à l'évènement d'intérêt (autrement dit pour lesquelles l'évènement d'intérêt n'a pas eu lieu). Dans l'exemple fictif de la figure 1, après 6 mois, il reste 10% des personnes groupe A (ligne bleue), 60% dans le groupe B (ligne verte). On peut donc dire que la survenance de l'évènement d'intérêt (quel qu'il soit) a été plus fréquente dans le groupe A que dans le groupe B.

Figure 1 : Exemple fictif de courbes de Kaplan-Meier



Dans le cadre de notre étude, il s'agit d'examiner dans quelle mesure les patient-es ayant commencé un traitement aux anticoagulants oraux persistent dans leur traitement au fil du temps, c'est-à-dire ne l'abandonnent pas prématurément. Pour notre analyse, l'évènement d'intérêt est donc l'arrêt prématuré du traitement, sans que cet arrêt ne soit lié au décès du/de la patient-e. Le temps « zéro » correspond à la date de début du traitement.

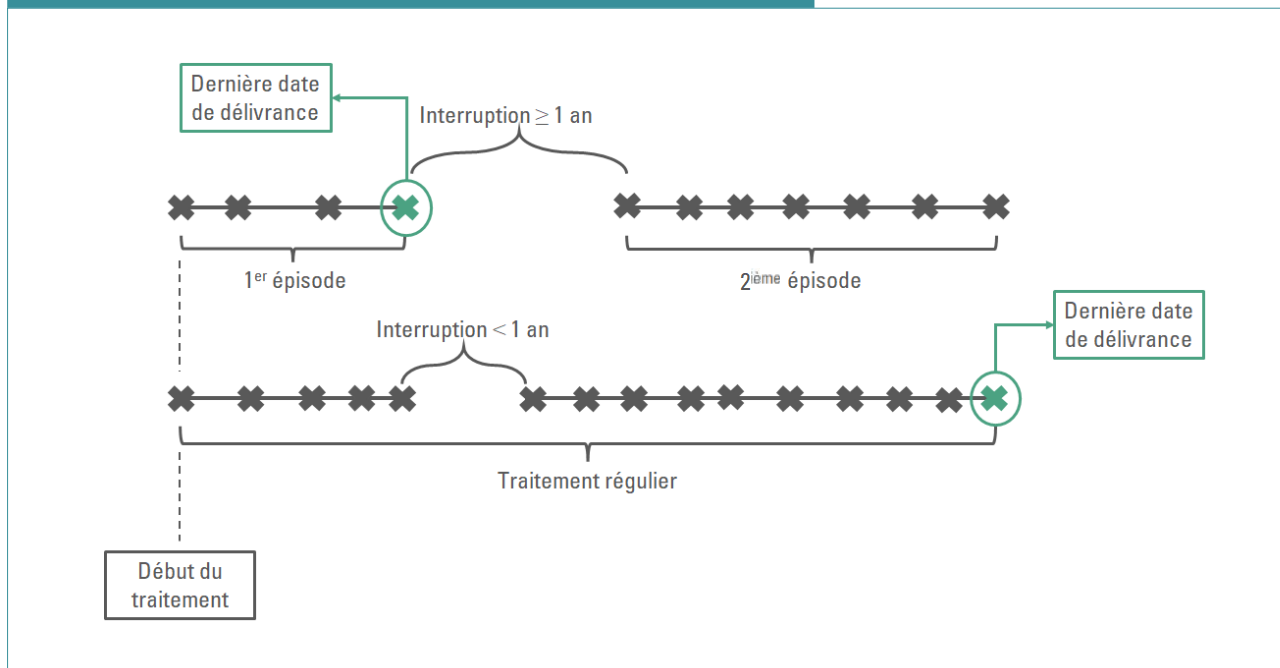
Les patient-es faisant partie de la population étudiée sont décrit-es au point précédent et nous allons les suivre durant neuf années à partir de la date de début de leur traitement. Cela signifie que pour les 'starters' de 2012, 2013 et 2014, la date de fin d'étude correspond, respectivement, au 31/12/2021, 31/12/2022 et 31/12/2023. Certains 'starters' ont pu décéder au cours de cette période de suivi. Évidemment, le décès entraîne de fait l'arrêt du traitement mais nous n'assimilons pas cet évènement à un arrêt prématuré, car en cas d'arrêt prématuré de son traitement la personne concernée est toujours bien en vie. C'est pourquoi le décès est considéré comme une situation de « censure » (*censored*). On entend par là le fait que l'évènement d'intérêt (soit l'arrêt prématuré du traitement) ne s'est pas produit pendant la période de suivi. De même, par définition, sont également « censurés-es », les patient-es qui conti-

nent le traitement sans interruption au-delà de la date de fin d'étude (peu importe ce qui arrive par la suite).

Pour appliquer la méthode Kaplan-Meier, il nous faut déterminer la **date d'arrêt de traitement**, pour chaque patient-e. Cette dernière est calculée sur base de la dernière date de délivrance connue. Nous procédons donc en deux étapes.

Dans un premier temps, nous déterminons la **dernière date de délivrance** d'un conditionnement d'anticoagulants oraux. Soulignons qu'un traitement peut être continu (régulier) ou discontinu. Nous considérons qu'un traitement est régulier lorsque l'intervalle entre deux dates de délivrance est inférieur à une année. Dans ce cas, nous retenons la dernière date de délivrance connue de ce traitement (voir Figure 2). Dans le cas d'un traitement discontinu, on peut observer plusieurs épisodes : des délivrances régulières puis une interruption, d'au moins une année, ensuite les délivrances reprennent. Par exemple, dans le 1^{er} cas décrit à la figure 2, le traitement est constitué de deux épisodes, séparés par une interruption de plus d'une année. Dans ce genre de situation, nous sélectionnons la dernière date de délivrance du 1^{er} épisode (nous ne tenons pas compte des épisodes ultérieurs).

Figure 2 : Sélection de la dernière date de délivrance



Dans un second temps, nous calculons la **date d'arrêt du traitement** de la façon suivante.

- Pour les AOD :

À la dernière date de délivrance, on calcule le nombre de comprimés relatifs au conditionnement délivré à cette date (à chaque conditionnement est associé un nombre déterminé de comprimés). Ce nombre de comprimés est converti en nombre de jours sur base des hypothèses suivantes :

- a) avec les délivrances de rivaroxaban ou édoxaban, on part du principe que la prise de ces médicaments se fait à raison d'un comprimé par jour ;
- b) avec apixaban ou dabigatran étéxilate, la prise de ces médicaments se fait à raison de deux comprimés par jour (Van Brabandt, et al., 2016b, p. 36).

Après cette conversion, le nombre de jours est ajouté à la dernière date de délivrance, ce qui nous donne la date d'arrêt de traitement.

- Pour les AVK :

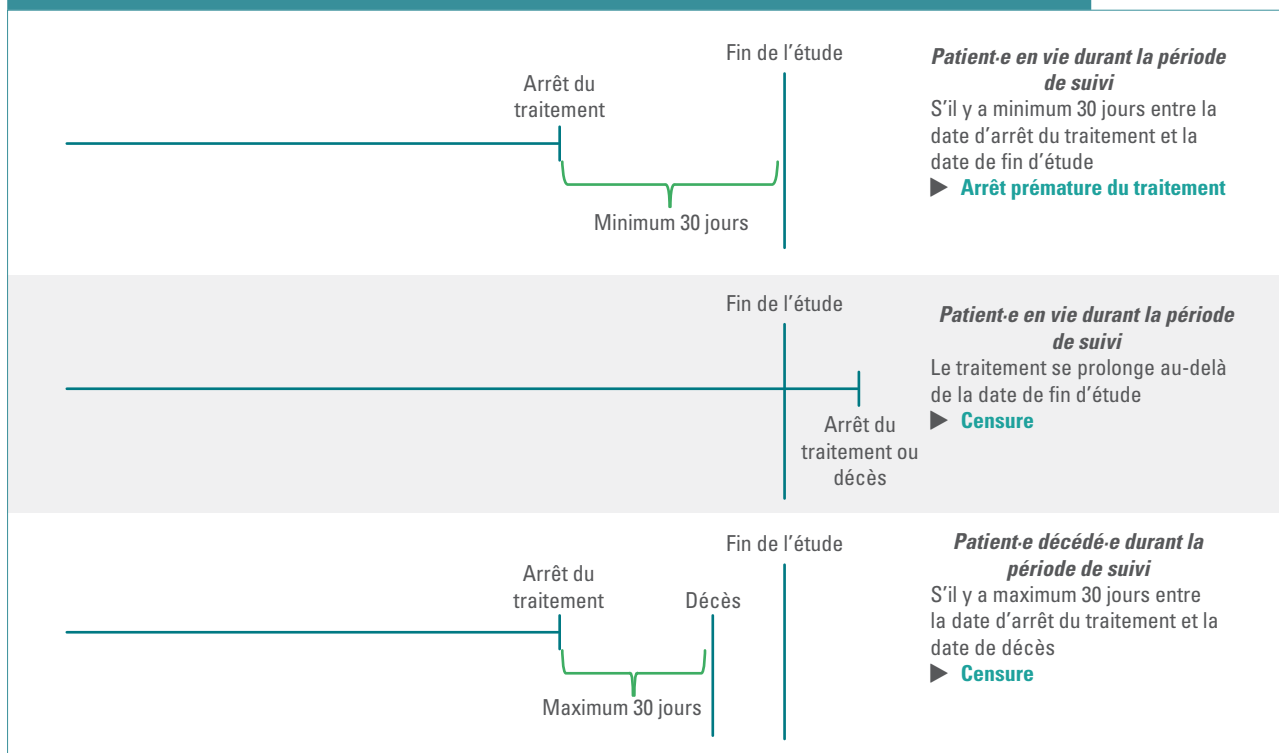
On calcule le nombre de *dose journalière définie* (DDD) afférent au dernier conditionnement délivré. Ce nombre est converti en nombre de jours (par définition : un jour = une DDD) que l'on ajoute à la dernière date de délivrance.

Enfin, il nous faut davantage préciser la façon dont on va détecter un **arrêt prématuré du traitement**. Nous partons toujours du principe qu'un traitement par des anticoagulants oraux est un traitement de très long terme, voire à vie. Nous considérons que l'arrêt d'un traitement est prématuré s'il y a au moins 30 jours entre la date d'arrêt du traitement et la date de fin d'étude (voir Figure 3). Si le patient-e décède avant la date de fin de l'étude et qu'il y a maximum 30 jours entre la date d'arrêt du traitement et la date de décès, alors cette situation est censurée : elle ne peut être assimilée à un arrêt prématuré.

Comme on peut le voir avec l'exemple fictif de la figure 1, l'avantage de ce type d'analyse est que l'on peut comparer les courbes de Kaplan-Meier pour différents groupes de patient-es. Dans notre cas de figure, si la courbe afférente à un certain groupe A (par exemple, les patient-es sous AOD) est supérieure à celle d'un autre groupe B (par exemple, les patient-es sous AVK), alors cela indique que la persistance est meilleure (ou que l'arrêt prématuré du traitement est moins fréquent) parmi les patient-es du groupe A que celle observée parmi les patient-es du groupe B.

Ainsi, selon le type d'anticoagulant oral administré (AOD ou AVK), on pourra voir quel groupe de patient-es interrompt prématurément plus vite son traitement. Et pour un même

Figure 3 : Arrêt prématuré du traitement et situations de censure



type d'anticoagulant, on pourra comparer divers groupes de patient-es selon les critères d'analyse suivants: l'âge, le sexe, le statut BIM, la région de résidence. Ce type d'analyse nous permet d'identifier les groupes de patient-es plus à risque d'interrompre prématurément leur traitement.

Afin de vérifier que les courbes de Kaplan-Meier sont bien significativement différentes pour divers groupes de patient-es, on trace également les intervalles de confiance à 95% autour de chaque courbe. De plus, nous calculons la valeur du test de *Log-Rank* :

- Si la valeur p (p -value) associée à ce test est inférieure à 5%, alors on peut dire que les courbes pour les différents groupes de patient-es sont bien significativement différentes.
- Si la valeur p est supérieure à 5%, alors cela signifie que les courbes observées ne sont pas différentes, autrement dit que l'évènement d'intérêt survient à la même fréquence dans les divers groupes de patient-es considérés (Koletsis & Pandis, 2017).

2.4. Analyse de l'adhérence

La littérature indique clairement que les patient-es traitées avec des AOD doivent absolument prendre ces médicaments avec la régularité requise. En effet, tout oubli augmente le risque de thrombose.

La population étudiée est celle décrite au point 2.3.1., soit les 24.260 'starters' de 2012, 2013 et 2014, traités avec des AOD et souffrant de FANV. Les données de facturation nous permettent d'évaluer dans quelle mesure ces patient-es adhèrent à leur traitement aux AOD. L'adhérence est mesurée par la proportion du nombre de jours couverts (*proportion of days covered* – PDC), soit le nombre de jours pendant lesquels les patients disposent réellement des médicaments requis durant un certain intervalle de temps divisé par le nombre total de jours de cet intervalle.

Dans notre étude, nous procédons de la façon suivante.

- Le PDC est calculé par période annuelle, à partir de la date de début du traitement jusqu'à l'année incluant la dernière délivrance connue.
- Pour déterminer le nombre de jours couverts, on tient compte du nombre de comprimés disponibles au cours de la période annuelle considérée. Comme pour l'analyse de la persistance, on part du principe que la prise

de médicaments se fait selon les hypothèses suivantes :

- a) rivaroxaban, edoxaban : un comprimé par jour ;
- b) apixaban, dabigatran étéxilate : deux comprimés par jour (Van Brabandt, et al., 2016b, p. 36).

- Si pour une période annuelle X, le nombre de jours couverts (après conversion du nombre de comprimés disponibles en jours), est supérieur à 365, alors le solde est reporté sur la période X+1 (cela veut dire que des comprimés délivrés en X sont excédentaires et donc disponibles pour l'année X+1).

2.5. Limites

Une première limite provient du fait que les analyses sont faites à partir de données relatives aux médicaments remboursés par l'AO. Les mutuelles ne disposent pas d'informations sur les médicaments délivrés hors indication (non remboursables). Par conséquent, le recours aux anticoagulants oraux peut être sous-estimé. Cela dit, le risque de sous-estimation est très faible : l'INAMI (2024a) évalue le pourcentage du volume de délivrance via les officines publiques hors AO à 0,1% en 2023.

Une autre limite, plus importante, concerne les médicaments remboursés et délivrés en officine publique : nous ne connaissons pas leur utilisation effective par les patient-es. En effet, nous ne savons pas s'ils ont été effectivement pris par le-la patient-e, nous ne savons pas davantage si un-e patient-e prend, par jour, plus (ou moins) qu'une dose journalière définie (DDD) ou le nombre de pilules théoriquement requis dans les conditions de remboursement. Enfin, si le dosage est adapté en cours de traitement pour des raisons médicales, nous ne le savons pas (par exemple, le dosage est diminué en cas d'insuffisance rénale, mais cette diminution n'est alors en rien une entorse à l'observance thérapeutique).

Pour la détection des incidents hémorragiques et thromboemboliques diverses limites sont à relever : nous n'en connaissons pas la gravité ni la cause sous-jacente. Pour les patient-es traité-es avec des anticoagulants oraux, cela signifie que l'on ne peut mettre en avant un lien de causalité entre ces incidents et le traitement par anticoagulants oraux. Nous dépendons également de la qualité des informations diagnostiques qui nous sont fournies par les hôpitaux. En outre, nous n'avons aucune idée des hémorragies et des thromboses pour lesquelles il n'y a pas eu d'hospitalisation.

À part les informations diagnostiques liées aux délivrances de médicaments soumis à la procédure du 'chapitre IV' ou provenant des hôpitaux (pour la détection des incidents hémorragiques et thromboemboliques), nous n'avons pas d'autres paramètres ou informations cliniques pour les patient-es étudié-es. De sorte que nous ne pouvons pas donner de raison quant à l'interruption du traitement. Il y a peut-être de bonnes raisons cliniques à cette interruption, mais nous n'en savons rien. Une interruption prématurée n'est pas forcément voulue par le-la patient-e.

3. Résultats

3.1. Analyses descriptives

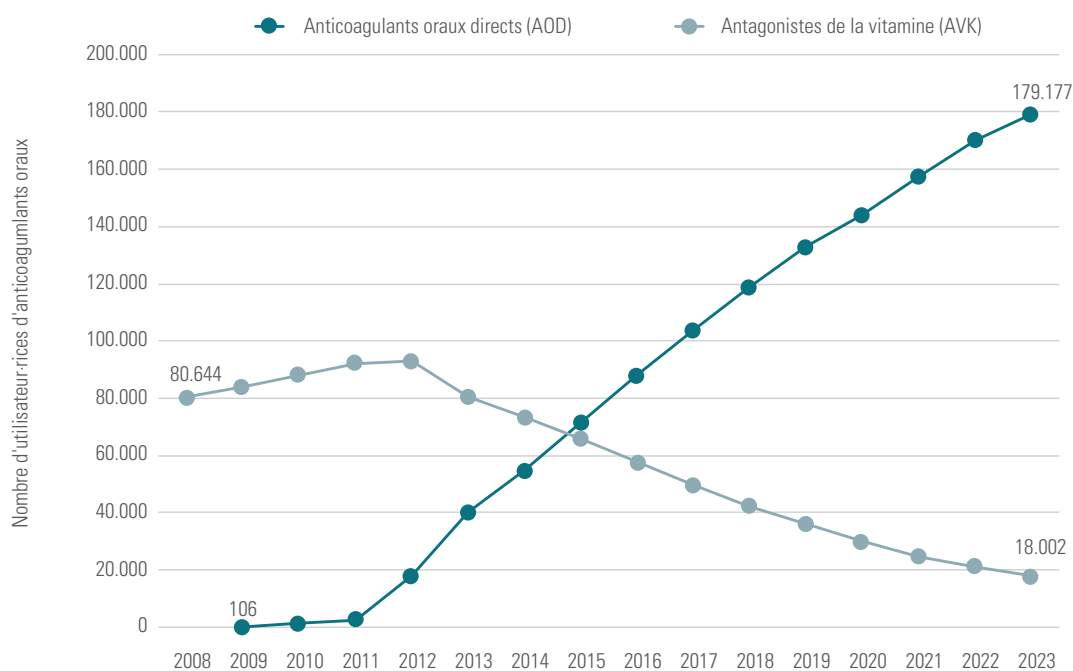
3.1.1. Évolution du nombre d'utilisateur-rices d'anticoagulants oraux

En 2008, nous comptons environ 81.000 membres de la MC sous AVK. Ce nombre augmente jusqu'en 2012 puis diminue régulièrement. En 2023, nous comptons encore 18.000 patient-es de la MC sous AVK (voir Figure 4).

À partir de 2009, les AOD sont disponibles en Belgique, mais jusqu'en 2011 leur offre était limitée. Il n'y avait que du dabigatran (75 mg et 110 mg) et du rivaroxaban (10 mg, conditionnement limité à 10 comprimés). En 2012-2013, l'offre des AOD s'est significativement élargie avec l'arrivée de l'apixaban, du rivaroxaban (15 mg et 20 mg) et du dabigatran (150 mg). Depuis lors, le nombre de personnes ayant recours au AOD ne fait que croître. En 2023, on compte près de 179.000 membres de la MC sous AOD.

Globalement, le nombre d'utilisateur-rices d'anticoagulants oraux (AOD ou AVK) a été multiplié par 2,4 entre 2008 et 2023. Cela représente une croissance annuelle moyenne du nombre de personnes traitées avec des anticoagulants oraux de l'ordre de 6% par an. La prépondérance des AOD est massive : en 2023, près de 91% des personnes traitées avec des anticoagulants oraux prennent des AOD.

Figure 4 : Évolution du nombre de membres de la MC ayant eu recours aux anticoagulants oraux, période 2008-2023, selon le type d'anticoagulant (Source : MC)



3.1.2. Prévalence des utilisateur·rices d'anticoagulants oraux

Globalement, la prévalence des utilisateur·rices d'anticoagulants oraux parmi les membres de la MC a fortement augmenté : de 1,8% en 2008 à 4,3% en 2023, ce qui reflète bien l'augmentation du nombre d'utilisateur·rices. Il est intéressant de calculer cette prévalence selon divers critères d'analyse, comme l'âge, la région, le sexe et le statut BIM (voir Figure 5).

- **L'âge est un facteur prépondérant.** Alors que la prévalence est marginale (et stable) auprès des personnes de moins de 65 ans (<1% de 2008 à 2023), elle est très élevée (et en augmentation rapide) chez les 85 ans et plus (11% en 2008 et 30% en 2023). En 2023, pour les 65-74 ans et les 75-84 ans, la prévalence est, respectivement, de 8% et 19%.
- Nous ne trouvons **pas de grandes différences entre les trois régions du pays.** Toutefois, notons que la prévalence en Flandre (4,4%) est supérieure à celle en Wallonie (4,0%) et à Bruxelles (3,6%). De plus, pour ces deux dernières régions, alors que leur prévalence était quasi-identique jusqu'en 2016, celle relative à la Wallonie a tendance à s'écarter de la prévalence bruxelloise depuis lors.

- **La prévalence observée chez les hommes est plus élevée que celle des femmes** : en 2023, respectivement 5,2% et 3,5%. De plus, cet écart a tendance à s'accroître au cours du temps.
- Le fait de **bénéficier ou non de l'intervention majorée a aussi une influence sur la prévalence.** Cette dernière est plus élevée chez les BIM (5,1% en 2023) que chez les non BIM (4,1% en 2023).
- Toutes les prévalences calculées en 2023 sont significativement différentes les unes des autres ($p < 0,05$).

3.1.3. Les 'starters' et les 'switchers'

Parmi les membres de la MC, le nombre d'entre eux à avoir initié un traitement avec des anticoagulants oraux est en augmentation : de près de 22.000 en 2011 à un peu moins de 34.000 en 2023 (voir Tableau 4). La proportion de 'starters' traités avec des AOD et n'ayant jamais changé d'anticoagulant ultérieurement s'élève à 59% en 2013 (année de début de traitement) et est en croissance rapide jusqu'à atteindre 96% en 2023.

Le nombre de 'switchers', soit les personnes pour lesquelles le traitement a été adapté (en changeant le type d'anticoagulant utilisé au début du traitement : des AVK

Figure 5 : Évolution de la prévalence (standardisation directe) des membres de la MC ayant eu recours aux anticoagulants oraux, période 2008-2023, selon l'âge, le sexe, la région et le statut BIM (Source : MC)

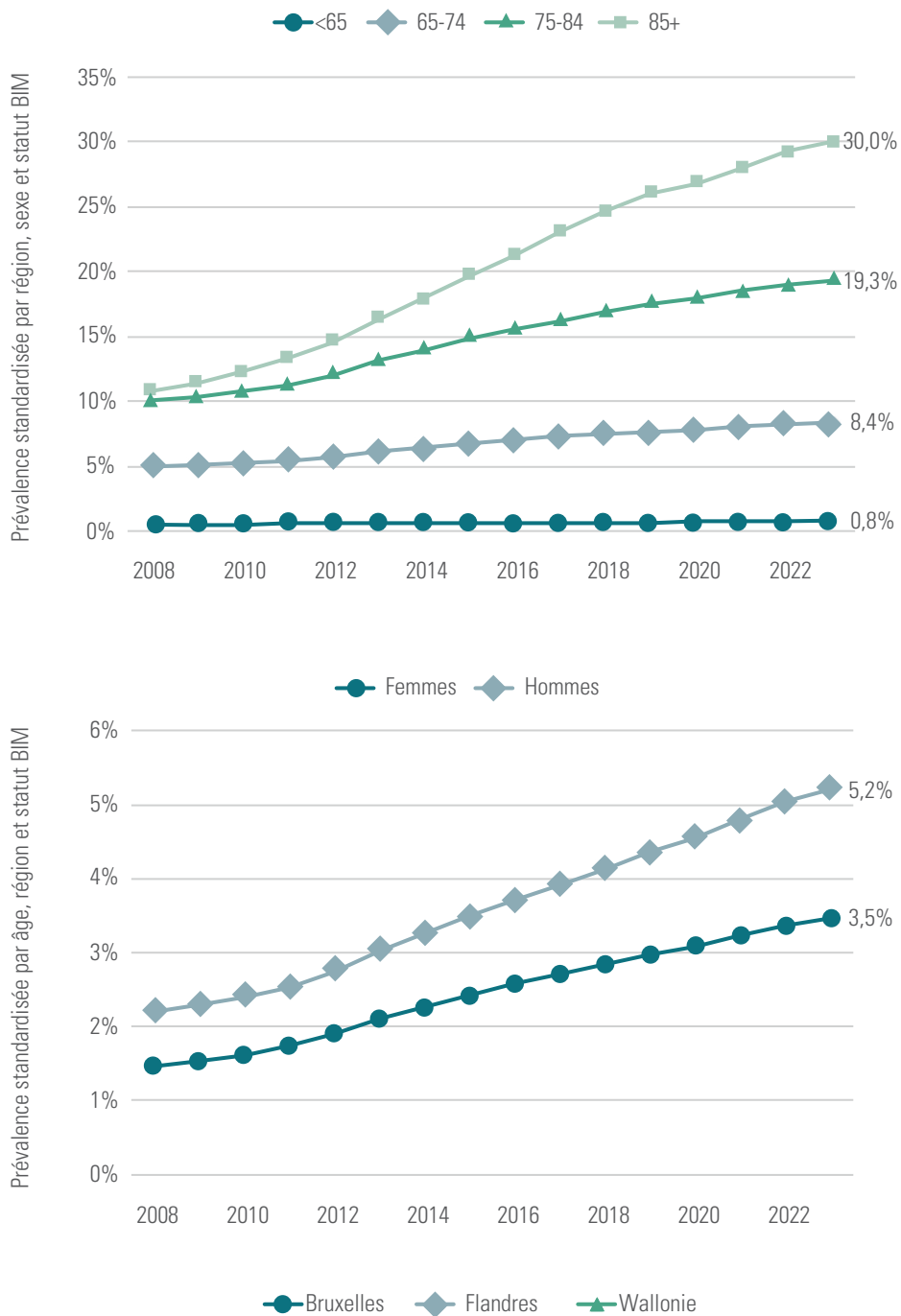
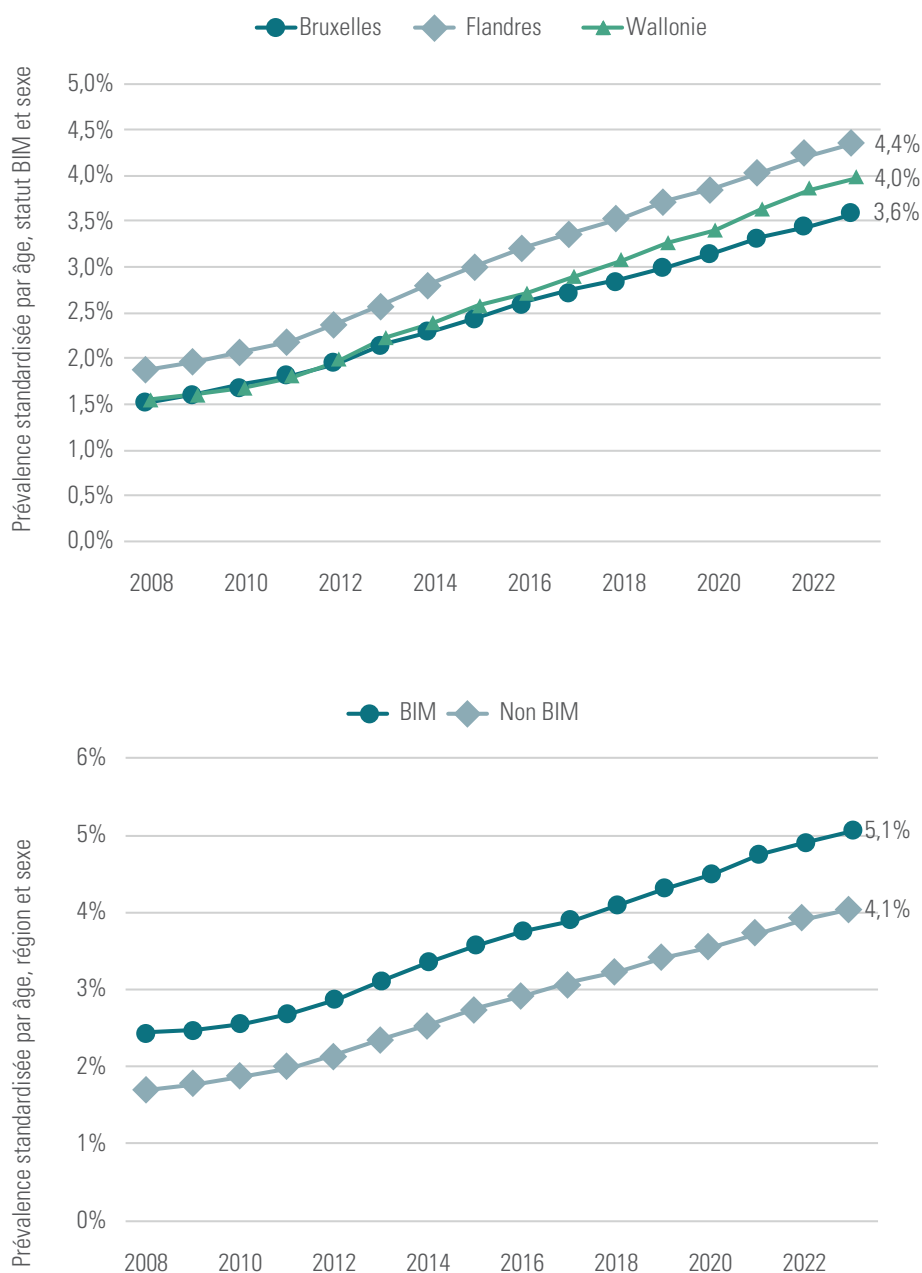


Figure 5 : Évolution de la prévalence (standardisation directe) des membres de la MC ayant eu recours aux anticoagulants oraux, période 2008-2023, selon l'âge, le sexe, la région et le statut BIM (Source : MC)



vers les AOD ou vice-versa) est en constante diminution. Par rapport au nombre de 'starters' de 2011, la proportion de 'switchers' est de 32%. Pour les 'starters' de 2023, cette proportion est de moins d'un pour cent. Sur l'ensemble de la période étudiée (2011 à 2023), 74% des 'switchers' sont passés des AVK vers les AOD. Si on examine spécifiquement la période 2011 à 2016 (qui regroupe près de 80% des 'switchers' détectés), cette même proportion est de 82%.

3.1.4. Recours aux anticoagulants oraux directs (AOD) : pour quel diagnostic ?

Les AOD étant soumis à autorisation préalable d'un-e médecin-conseil pour que la mutuelle puisse rembourser ces médicaments, on peut en déduire la raison médicale pour laquelle ils ont été prescrits. Cette analyse a été faite pour un peu moins de 171.000 utilisateur-rices d'AOD en 2023 qui ont obtenu une telle autorisation. Au tableau 5, on voit que

dans près de 82% des cas, les AOD ont été prescrits à des personnes souffrant de FANV. Le second diagnostic le plus fréquent (15%) est relatif au traitement de la thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire.

3.1.5. Incidents hémorragiques et/ou thrombotiques

Comme on le voit au tableau 6, se soigner avec des anticoagulants oraux n'est pas sans risque d'être hospitalisé suite à une hémorragie et/ou une thrombose. Ainsi, parmi les personnes ayant commencé un traitement aux AVK en 2012-2013, le pourcentage d'hospitalisé-es (au moins une fois) en

raison d'une hémorragie ou d'une thrombose, au cours de la période de suivi, est respectivement de 3% et 5%.

Ces pourcentages sont plus faibles que ceux observés chez les personnes traitées avec des AOD (pourcentage d'hospitalisé-es en raison d'une hémorragie : de 6 à 7% ; pourcentage d'hospitalisé-es en raison d'une thrombose : de l'ordre de 9%). De plus, les pourcentages observés chez les personnes sous AVK sont proches de ceux observés dans la population de contrôle (population de mêmes caractéristiques que la population étudiée, comme l'âge, le sexe, etc., mais n'ayant jamais commencé un traitement

Tableau 4 : Évolution du nombre de *starters* (membres de la MC) et, parmi ces derniers, de *switchers*, selon l'année de début du traitement (Source : MC)

Année de début du traitement	Nombre de ' <i>starters</i> ' [et non ' <i>switchers</i> ']		Nombre de ' <i>switchers</i> ' AVK ↔ AOD	Nombre total de ' <i>starters</i> '	Pourcentage de ' <i>starters</i> ' uniquement avec AOD
	DOAC	AVK			
2011	2.398	12.579	7.056	22.033	10,9%
2012	8.188	10.544	6.518	25.250	32,4%
2013	16.922	7.522	4.369	28.813	58,7%
2014	18.697	6.944	3.599	29.240	63,9%
2015	22.817	4.950	2.962	30.729	74,3%
2016	25.057	3.473	2.240	30.770	81,4%
2017	26.482	2.614	1.786	30.882	85,8%
2018	27.432	2.007	1.464	30.903	88,8%
2019	28.750	1.782	1.141	31.673	90,8%
2020	28.025	1.287	834	30.146	93,0%
2021	31.342	1.175	710	33.227	94,3%
2022	33.145	1.029	559	34.733	95,4%
2023	32.616	977	288	33.881	96,3%

Tableau 5 : Recours aux anticoagulants oraux directs avec autorisation d'un-e médecin-conseil - répartition des utilisateur-rices selon l'information diagnostique déduite des paragraphes du chapitre IV, 2023 (Source : MC)

Diagnostic	Paragraphes du chapitre IV	Répartition (n=170.981)
Fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)	6270000, 6270100, 6270200	81,8%
	6330000, 6330100, 6330200	
	6660000, 6660100, 6660200	
	8370000, 10220000	
Thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou embolie pulmonaire (EP)	6390000, 7450000, 7510000	14,7%
	7750000, 8100000, 8380000	
	8390000, 8790000	
	11420000, 11430000	
Prothèse totale de hanche (PTH), de genou (PTG)	5150000, 5220100, 5220200	1,0%
	6050000	
Autre	10140000, 10690000	2,4%

aux anticoagulants oraux durant la période d'observation). Mais il n'en va pas de même pour les personnes sous AOD : le pourcentage de personnes hospitalisées en raison d'une hémorragie et/ou d'une thrombose est environ deux fois plus élevé que celui du groupe de contrôle.

3.2. Analyse de la persistance

Quelle proportion de patient-es souffrant de FANV interrompent *prématurément* leur traitement médicamenteux ? Pour les 45.573 personnes analysées, nous constatons

une énorme différence selon le type d'anticoagulant oral. Comme on peut le voir à la figure 6, la courbe de Kaplan-Meier (appelée courbe de 'survie', voir point 2.3.2.) des patient-es sous AOD se situe bien au-dessus de celle afférente aux patient-es sous AVK. Ceci indique que l'abandon prématuré du traitement est nettement moins fréquent avec les AOD par rapport aux AVK. Le tableau 7 reprend le pourcentage de personnes 'censurées', donc qui n'interrompent pas prématurément leur traitement tout au long de la période de suivi (9 années) ou jusqu'à leur décès. Avec les AOD, ce pourcentage est de 72%, tandis qu'il n'est que de 20% avec les AVK. Autrement dit, **une personne traitée**

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier selon le type d'anticoagulant oral (Source : MC)

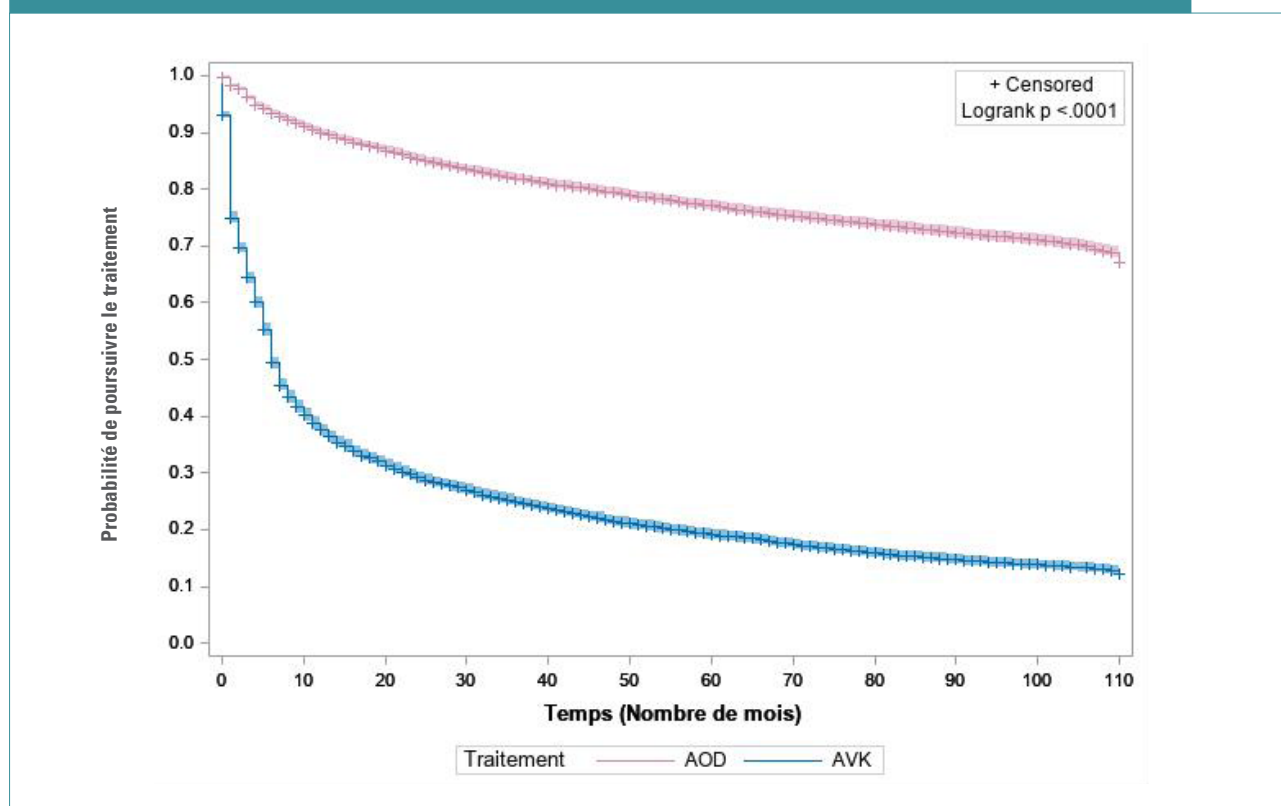


Tableau 6 : Pourcentage de personnes hospitalisées en raison d'une hémorragie et/ou d'une thrombose parmi les personnes ayant initié un traitement aux anticoagulants oraux en 2012 et 2013 et leur groupe de contrôle (Source : MC)

Année de début du traitement	Traitement	Nombre de personnes considérées	Avec hémorragie	En %	Avec thrombose	En %	Avec hémorragie et/ou thrombose	En %
2012	AVK	8.226	290	3,5%	390	4,7%	680	8,3%
	AOD	3.256	197	6,1%	286	8,8%	483	14,8%
	Contrôle	57.410	1.626	2,8%	2.406	4,2%	4.032	7,0%
2013	AVK	5.807	182	3,1%	282	4,9%	464	8,0%
	AOD	8.864	596	6,7%	755	8,5%	1.351	15,2%
	Contrôle	73.355	2.092	2,9%	3.282	4,5%	5.374	7,3%

Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier selon le type d'anticoagulant oral et l'âge (Source : MC)

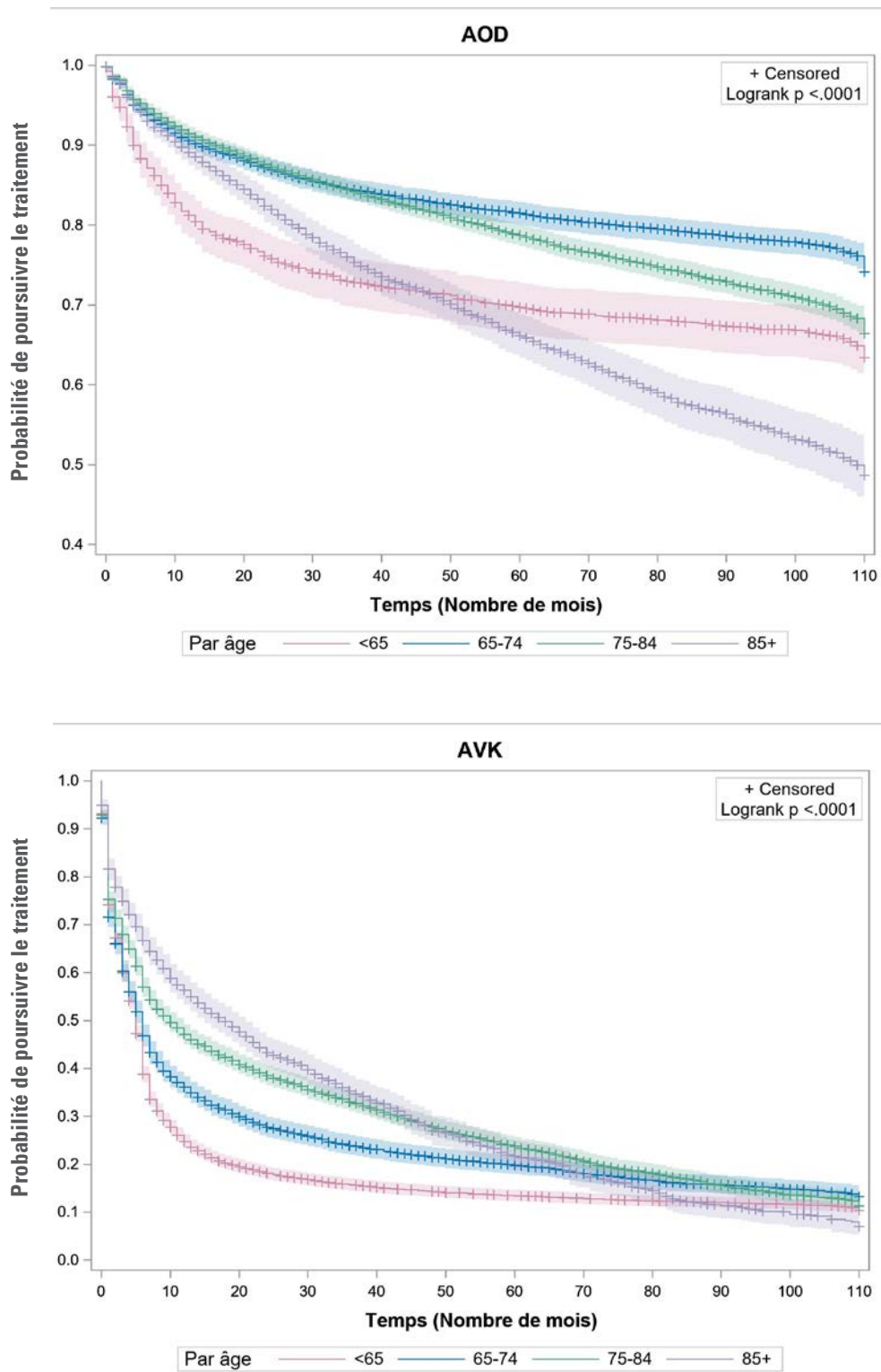
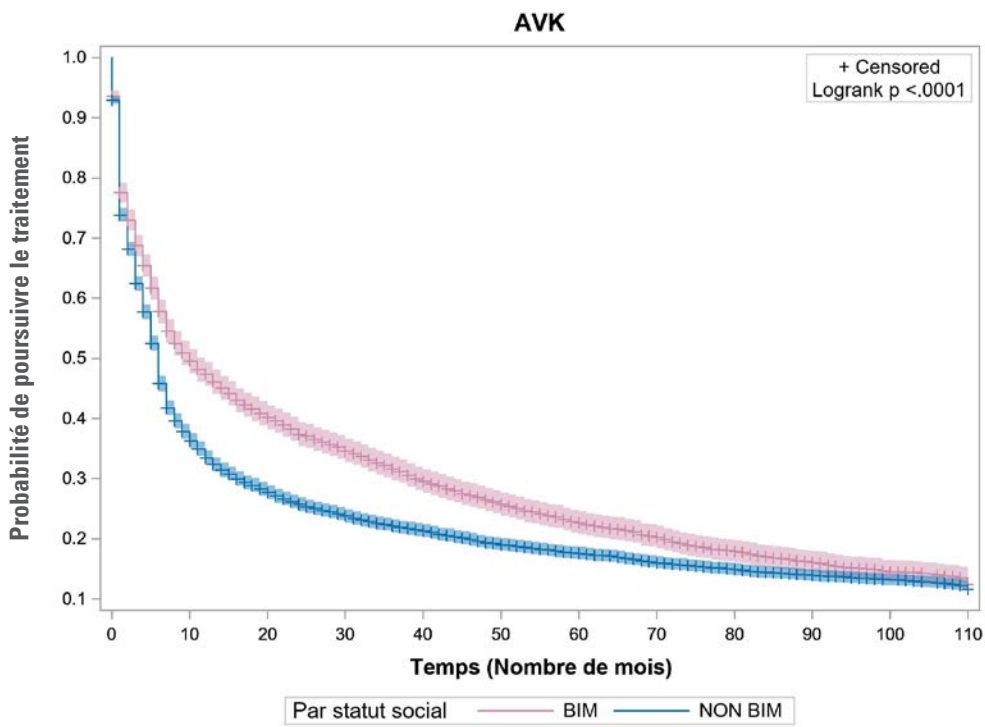
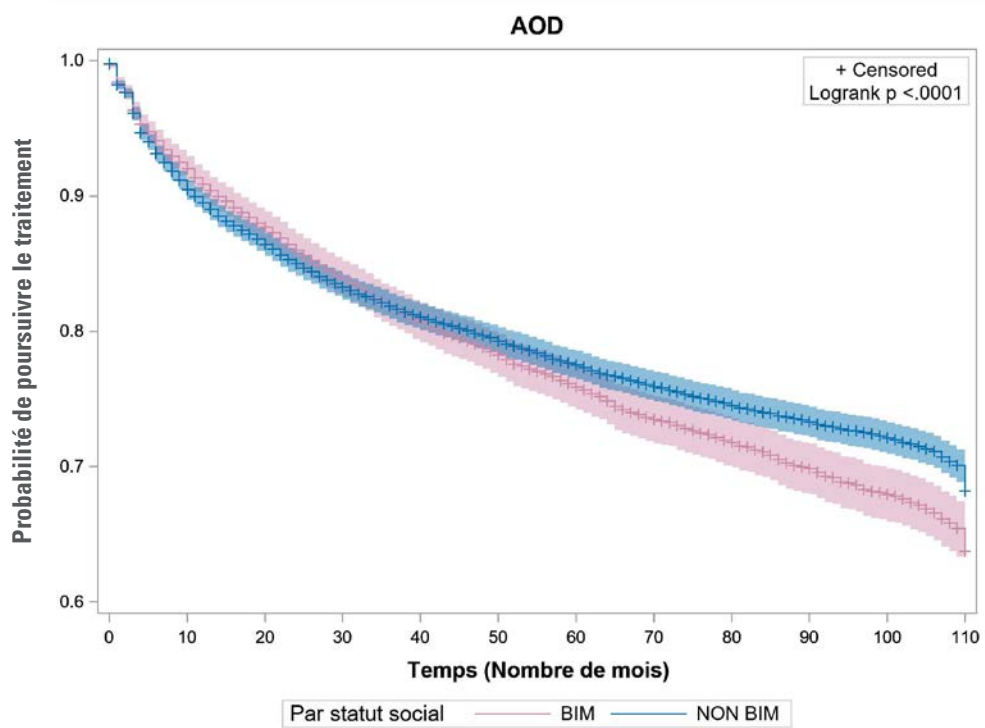


Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier selon le type d'anticoagulant oral et le statut BIM (Source : MC)



avec des AOD a une probabilité de 28% d'interrompre prématurément son traitement, tandis qu'une personne traitée avec des AVK a une probabilité de 80% d'y renoncer. Les deux courbes de Kaplan-Meier sont significativement différentes l'une de l'autre (*log-rank test* avec $p < 0,0001$).

Certains critères d'analyse ont une influence sur la probabilité de continuer le traitement. Ainsi, l'âge a une influence significative, mais différente selon le type d'anticoagulant oral administré (voir Figure 7 et Tableau 7).

- Traitement avec les AOD : la probabilité de poursuivre son traitement (soit le pourcentage de personnes 'censurées') est plus élevée chez les 65-74 ans (76%) et chez les 75-84 ans (73%). Par contre elle est plus faible chez les moins de 65 ans (65%) et les 85 ans et plus (68%).
- Traitement avec les AVK : la probabilité de poursuivre son traitement est croissante avec l'âge, allant de 12% chez les moins de 65 ans à 34% chez les 85 ans et plus.

Tableau 7 : Probabilité de poursuivre un traitement d'anticoagulants oraux, par type d'anticoagulant, par âge, sexe, région et statut BIM – Méthode Kaplan-Meier, test du Log-Rank (Source : MC)

Groupes de patient-es	Nombre de personnes (a)	Nombre de personnes ayant interrompu prématurément le traitement (b)	Nombre de personnes 'censurées' (pas d'interruption ou décès) (c)	Pourcentage de personnes 'censurées' (d) = (c) / (a)	Log-Rank test (p-value) si $p < 0,05$ alors significatif
AOD	24.260	6.717	17.543	72,3%	p<0,001
AVK	21.313	16.970	4.343	20,4%	
Patient-es ayant initié un traitement avec des anticoagulants oraux directs (AOD)					
<65 ans	2.004	707	1.297	64,7%	p<0,001
65-74 ans	7.390	1.773	5.617	76,0%	
75-84 ans	10.489	2.834	7.655	73,0%	
85 ans et plus	4.377	1.403	2.974	68,0%	
Femmes	11.914	3.207	8.707	73,1%	p=0,0156
Hommes	12.346	3.510	8.836	71,6%	
Patient-es ayant initié un traitement avec des antagonistes de la vitamine K (AVK)					
Bruxelles	491	187	304	61,9%	p<0,001
Flandre	19.530	5.088	14.442	74,0%	
Wallonie	4.239	1.442	2.797	66,0%	
BIM	7.763	2.140	5.623	72,4%	p<0,001
Non BIM	16.497	4.577	11.920	72,3%	
Patient-es ayant initié un traitement avec des antagonistes de la vitamine K (AVK)					
<65 ans	7.847	6.914	933	11,9%	p<0,001
65-74 ans	4.334	3.536	798	18,4%	
75-84 ans	6.083	4.511	1.572	25,8%	
85 ans et plus	3.049	2.009	1.040	34,1%	
Femmes	11.049	8.976	2.073	18,8%	p<0,001
Hommes	10.264	7.994	2.270	22,1%	
Bruxelles	784	635	149	19,0%	p=0,9451
Flandre	15.732	12.418	3.314	21,1%	
Wallonie	4.797	3.917	880	18,3%	
BIM	6.409	4.661	1.748	27,3%	p<0,001
Non BIM	14.904	12.309	2.595	17,4%	

Par rapport au traitement avec les AVK, le statut BIM a une influence significative : la **probabilité de poursuivre son traitement est nettement plus élevée chez les BIM (27%)** que chez les non BIM (17%). Cependant, du côté des AOD, la situation est plus difficile à interpréter : les patient-es BIM et non BIM ont une probabilité de poursuivre leur traitement presque identique. Le *log-rank test* indiquant toutefois une différence significative, il convient de regarder attentivement les courbes de Kaplan-Meier : jusqu'à environ 30-40 mois après le début du traitement, les patient-es BIM ont une probabilité plus élevée, ensuite ce sont plutôt les patient-es non BIM (voir Figure 8 et Tableau 7).

Nous observons également que la région de domicile a aussi un impact sur la probabilité de poursuivre son traitement avec les AOD : cette probabilité est significativement plus élevée en Flandre qu'en Wallonie ou à Bruxelles. Pour le traitement avec les AVK, les courbes de Kaplan-Meier ne sont pas significativement différentes selon les régions (voir Tableau 7).

Quant au sexe, il influence la probabilité de poursuivre un traitement : avec les AVK, cette probabilité est significativement plus élevée pour les hommes que pour les femmes (mais l'écart est faible) ; cependant avec les AOD, c'est l'inverse : les femmes ont plus de probabilité de poursuivre leur traitement que les hommes (voir Tableau 7).

3.3. Analyse de l'adhérence

Les résultats de notre analyse de l'adhérence des patient-es traité-es avec les AOD sont repris au tableau 8. Si on considère la première année de traitement (P1), près de 85,3% des patient-es avaient plus de 80% de jours couverts par des médicaments au cours de cette période. Autrement dit : si on part du principe que pour être 'adhérente' à son traitement, une personne doit disposer de médicaments pour au moins 80% des journées de l'année considérée (soit au moins 292 jours sur 365), alors on trouve 14,7% de patient-es non adhérent-es. Avec un seuil de 85% (90%) de jours couverts, le pourcentage de patient-es non adhérent-es est de 18,4% (22,5%). Ces résultats indiquent que le

problème de non-adhérence au traitement est loin d'être marginal. À noter que plus le traitement est long, plus le pourcentage de patient-es non adhérent-es diminue.

4. Discussion

4.1. Recours aux anticoagulants oraux

Les résultats de notre analyse descriptive confirment les tendances générales observées dans la littérature.

- Le nombre d'utilisateur-rices d'anticoagulants oraux connaît une croissance soutenue. Ces utilisateurs-rices sont surtout des personnes âgées (≥ 75 ans). Ceci est dû au fait que la fibrillation auriculaire est elle-même une pathologie plus fréquente chez les personnes âgées. De plus, avoir 75 ans et plus est considéré comme un facteur qui augmente le risque thromboembolique (Van Brabandt, et al., 2016a), d'où un recours plus fréquent aux anticoagulants oraux à partir de cet âge.
- Les AOD s'imposent comme traitement de référence. De plus, pour les patient-es qui ont commencé avec des AVK, on constate une forte proportion de passage ('switch') vers les AOD.
- L'information diagnostique disponible au niveau d'une mutualité suggère que les AOD sont principalement utilisés pour la prévention de la FANV (dans près de 82% des cas).

Les deux derniers points reflètent à la fois l'efficacité thérapeutique des AOD et leur grande facilité d'utilisation de la part des patients.

À l'instar de l'INAMI (INAMI, 2024a), nous constatons aussi des disparités régionales : la prévalence du recours aux anticoagulants oraux est plus élevée en Flandre qu'en Wallonie et, surtout qu'à Bruxelles.

De même, selon le sexe, nous observons que la prévalence du recours aux anticoagulants oraux est plus élevée pour

Tableau 8 : Adhérence au traitement avec les AOD, pourcentage de patient-es selon divers seuils de proportion de jours couverts (PDC), par période annuelle (Source : MC)

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
N=	24.260	21.047	19.356	17.881	16.480	15.056	13.834	12.598	11.410
PDC \geq 80%	85,3%	85,3%	85,1%	85,7%	86,6%	87,6%	88,3%	88,6%	88,6%
PDC \geq 85%	81,6%	82,0%	81,4%	82,3%	83,6%	84,4%	85,6%	86,1%	86,0%
PDC \geq 90%	77,5%	79,7%	79,1%	79,3%	81,2%	82,1%	83,1%	83,5%	83,7%

les hommes que pour les femmes. Mais nos résultats indiquent en plus que cet écart est croissant au cours du temps. Qu'il y ait une différence entre hommes et femmes peut se comprendre du fait de la prévalence plus élevée de la FA chez les hommes. Mais pourquoi un écart croissant ? Ceci est plutôt inquiétant, car cette différence pourrait aussi être due à « **une détection plus faible et un traitement insuffisant de la FA chez les femmes** (par exemple, les femmes sont moins souvent et plus tardivement orientées vers l'ablation [qui est un traitement de la FA] que les hommes) » (Grymonprez, et al., 2023a, p. 1.371, notre traduction).

La prévalence du recours aux anticoagulants oraux est plus élevée chez les personnes BIM que chez les personnes non BIM. Selon INAMI (2024a), en 2023, cette prévalence chez les BIM est de 27% supérieure à celle des non BIM. Dans nos données, ce même pourcentage est de 24%. Ceci reflète probablement le fait que les personnes BIM ont souvent un état de santé plus dégradé. Qu'elles recourent aux anticoagulants oraux proportionnellement plus que les non BIM est une bonne chose : cela montre que nous ne détectons pas de problème majeur d'accessibilité financière à ce type de traitement, malgré leurs revenus limités et les frais qui restent à leur charge (tickets modérateurs des médicaments, ainsi que les frais occasionnés par les visites de contrôle).

Grâce aux anticoagulants oraux, on traite bien plus de patient-es souffrant de FA qu'auparavant. On ne peut que s'en réjouir, mais la question « Atteint-on les bonnes personnes ? » n'en reste pas moins pertinente. À ce sujet le Centre fédéral d'Expertise en soins de santé (KCE) commente de la façon suivante : « plusieurs registres de patient-es dans le monde indiquent qu'une part substantielle des patient-es avec FA à haut risque thromboembolique ne reçoivent pas de traitement anticoagulant (sous-traitement) tandis que certain-es patient-es à bas risque s'en voient prescrire un (surtraitement) » (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 12). Ce dernier point n'est pas à négliger. Une étude canadienne indique que parmi 6.658 patient-es avec FANV et sous AOD, 9,4% d'entre eux-elles étaient à bas risque (et donc n'auraient pas dû recevoir ce traitement) (McAlister, Garrison, Kosowan, Ezekowitz, & Singer, 2018). De son côté, le KCE évalue la proportion de patient-es avec FA à bas risque, mais recevant quand même des anticoagulants oraux, à 6,7% pour la période 2005-2011 et 4,1% pour la période 2012-2014, ce qui traduirait une amélioration (Van Brabandt, et al., 2016b, p. 137). Il est essentiel d'éviter le surtraitement chez les patient-es avec FA à bas risque, car cela les expose à des risques hémorragiques évitables.

4.2. Observance thérapeutique

Par rapport à la persistance, nos résultats confirment ceux provenant de Grymonprez et al. (2022a) : en général, elle est nettement meilleure avec les AOD qu'avec les AVK. De plus, nos résultats montrent que, parmi les personnes traitées avec des AOD, la persistance est meilleure chez les 65-74 ans (puis décroît avec l'âge), les femmes, les BIM, les patient-es de la Région flamande. Pour le traitement aux AVK, la persistance est croissante avec l'âge, meilleure chez les hommes et les BIM.

Pourquoi une si faible persistance avec le traitement aux AVK ? Le KCE observe que près de « 87% des patient-es sous AVK ont subi plus de 10 tests [pour le monitoring de la coagulation sanguine] au cours de l'année suivant la première prescription et 50% des patient-es sous [AOD] n'ont subi aucun test au cours de l'année ». Il y a également un peu plus de tests de la fonction rénale quand on est sous AVK par rapport aux personnes traitées par AOD. De plus, toujours au cours de la première année de traitement, « 75% des utilisateur-rices d'AVK ont au moins 10 visites chez le-la médecin généraliste. Ils-elles ont également plus de visites chez les spécialistes (en cardiologie ou non) que les utilisateur-rices d'[AOD] » (Van Brabandt, et al., 2016b, p. 140 et 141, notre traduction). Bref, la lourdeur du monitoring est certainement à l'origine d'une faible observance de la part des patient-es sous AVK.

Mais **l'observance des patient-es sous AOD n'est pas non plus optimale**, tant du point de vue de la persistance que de l'adhérence. À cet égard, malgré des méthodes d'analyse différentes, nos résultats rejoignent ceux de Grymonprez et al. (2022a) et Fuchs, et al. (2025) : bien des patient-es interrompent leur traitement, ne semblent pas disposer du nombre de médicaments théoriquement nécessaires pour couvrir toutes les journées d'une période donnée. Pourtant, l'observance thérapeutique est cruciale : ne pas prendre ses médicaments selon la régularité prescrite induit des risques thromboemboliques accrus. Ici, curieusement, c'est peut-être le nombre moins élevé de contrôles qui est à l'origine de ce manque d'observance : « le-la patient-e qui n'est plus astreint-e à une visite de contrôle régulière se sent moins 'surveillée-e' et s'autorise plus facilement des libertés avec ce traitement préventif dont il-elle ne perçoit physiquement aucun bénéfice » (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 15).

Alors que l'observance est un élément fondamental de l'efficacité du traitement, partir du principe qu'un-e patient-e serait seul-e fautif-ve de la mauvaise observance est une

erreur à ne pas commettre. Il s'agit plutôt d'accompagner le-la patient-e, pas à pas, dans sa démarche thérapeutique. À ce sujet, la littérature met en avant différentes pistes de bonnes pratiques.

- D'une façon générale, les prestataires de soins « doivent **être à l'écoute des patient-es et participer activement à leur éducation** avec des outils et autres supports d'intervention mis à leur disposition facilement utilisables dès la consultation. Leur travail doit s'inscrire dans une démarche globale assurée par l'ensemble des acteur-rices de soins (infirmières, pharmaciennes, associations). Il faut savoir souligner les bénéfices des traitements et l'expliquer avec des mots accessibles. [...] **La capacité des patient-es à être observant repose sur la croyance du-de la patient-e en l'efficacité de son traitement, l'existence d'une relation de confiance avec son-sa médecin**, d'un soutien social approprié, et enfin du sentiment de contrôler sa vie et de réussir à faire des projets d'avenir » (Bellamy, 2010, p. 11).
- Plus spécifiquement par rapport aux anticoagulants oraux, « [...] **les patient-es doivent être éduqué-es sur l'importance de la persistance à long terme et d'une bonne adhérence**, informé-es sur les aides à l'observance et **sur la conduite à tenir en cas de saignement** (mineur) (par exemple, contacter leur médecin prescripteur au lieu d'interrompre le traitement), dans le cadre d'une approche multidisciplinaire centrée sur le-la patient-e. **Lors de chaque visite, l'observance et la satisfaction à l'égard du traitement doivent être vérifiées** » (Grymonprez, et al., 2022a, p. 13, notre traduction).

Les **médecins généralistes sont les mieux placés pour relever le défi de l'observance**. D'une part, ils-elles initient le traitement (selon Van Brabant et al. (2016a) : dans 71% des cas) et prescrivent la majorité du volume d'anticoagulants oraux délivrés (selon INAMI (2024a), en 2023 : 77%). D'autre part, l'enquête de santé de Sciensano montre que les contacts avec les généralistes sont évalués positivement : ils-elles prennent suffisamment de temps, expliquent les choses de manière compréhensible, laissent de la place pour discuter des questions ou des préoccupations et impliquent les patient-es dans les décisions concernant leurs soins. C'est moins vrai pour les contacts avec des spécialistes (Demarest, Charafeddine, Drieskens, & Berete, 2019).

4.3. Incidents hémorragiques et/ou thrombotiques

Nos résultats indiquent que la proportion des patient-es sous AVK et ayant été hospitalisé-es en raison d'une hémorragie et/ou d'une thrombose est certes supérieure mais assez proche de celle observée dans un groupe de contrôle. Cependant, la proportion de patient-es sous AOD et ayant été hospitalisé-es pour ces mêmes raisons est bien supérieure à la proportion de patient-es sous AVK, ainsi qu'à celle relative au groupe de contrôle (jusqu'à deux fois plus). Bien sûr, notre étude observationnelle a des limites : nous ne pouvons détecter que les hémorragies et thromboses ayant donné lieu à une hospitalisation, sans connaître ni leur gravité ni la cause sous-jacente de ces incidents (ce ne sont en rien des données cliniques). Malgré tout, il n'en reste pas moins vrai que nos résultats nous invitent à s'interroger sur le risque hémorragique et thrombotique lié à un traitement par AOD au regard de celui relatif à un traitement par AVK.

Pour nourrir cette réflexion, et améliorer la sécurité et l'efficacité des AOD, divers outils spécifiques existent. En effet, les AOD font partie des médicaments soumis à un ensemble de mesures spécifiques, appelées « activités de minimisation des risques » ou RMA (*Risk Minimization Activities*). Ces activités « sont conçues pour minimiser les effets indésirables et risques liés à certains médicaments, pour en garantir une administration correcte et une utilisation sûre et efficace, et pour prévenir le risque d'erreur médicale » (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2025). Concrètement, des matériels éducatifs sont mis à disposition des professionnel-les de santé mais aussi, parfois, des patient-es. Dans le premier cas, il s'agit d'un **guide pour les prescripteurs**, contenant diverses informations sur le traitement, les risques et la gestion des effets indésirables (comme les saignements, par exemple). Dans le second cas, il s'agit d'une **carte de surveillance**, disponible dans l'emballage du médicament, que le-la patient-e doit conserver et présenter à tout-e professionnel-le de santé impliqué-e dans les soins (un-e dentiste, un-e pharmacien-ne, un-e médecin, etc.). Elle contient des informations sur le traitement, les recommandations en cas d'effets indésirables. Enfin, le guide recommande aussi aux prescripteurs de bien informer leurs patient-es quant à cette carte, à l'observance et aux risques du traitement. Tous ces matériels sont disponibles (en plusieurs langues) sur le site de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé¹² qui les approuve.

12 <https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain>

13 On entend par là que l'impact du médicament (par exemple, le gain en nombre d'années de vie supplémentaires en bonne santé) est obtenu à un coût acceptable, en comparaison avec un traitement alternatif.

4.4. Le prix des AOD

Le prix des AOD est largement supérieur à celui des AVK. Malgré cela, les évaluations économiques existantes indiquent que les AOD sont bien 'coût-efficaces'¹³. « Mais cela suppose que les anticoagulants soient utilisés en pratique courante dans les mêmes conditions que les essais cliniques et que leurs effets soient valables sur le long terme » (Van Brabandt, et al., 2016a, p. 2).

En 2023, les AOD représentent plus de 99% des dépenses brutes de l'AO pour les anticoagulants oraux (calculs propres sur base de nos données). **Trois AOD (apixaban, édoxaban, rivaroxaban)** figurent dans le **top 5 des médicaments les plus coûteux** pour l'INAMI. En 2023, ces trois molécules ont coûté **243 millions d'euros de remboursement** pour environ **344.300 patient-es** (CBIP, 2025).

Nous soulignons toutefois que le prix réel des AOD reste inconnu en raison des rétrocessions confidentielles prévues dans les **contrats entre l'INAMI et les firmes pharmaceutiques**. Selon le rapport MORSE 2024 (*Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses*), le taux de rétrocession¹⁴ pour la classe de médicaments ATC B, dont font partie les AOD, varie de 23% (2013) à 45% (2022) (INAMI, 2024b). Même en tenant compte de ces rétrocessions, les AOD demeurent plus coûteux que les AVK. Toutefois, à l'expiration des contrats, l'arrivée de génériques ou la renégociation des prix peuvent permettre une réduction des coûts à charge de l'AO.

5. Recommandations

Sur base des analyses précédentes et de la littérature, nous pouvons faire des recommandations par rapport aux prestataires de soins (pharmacien-ne, médecin généraliste ou spécialiste).

- **L'observance thérapeutique est un enjeu fondamental**, tant pour la persistance que pour l'adhérence au traitement. Pour les médecins (surtout généralistes), il s'agit d'**accompagner** les patient-es (donc les voir régulièrement), de **dialoguer** avec eux-elles, de leur **expliquer** le traitement, ses avantages mais aussi les risques encou-

rus en cas d'abandon prématuré ou d'oubli de prise d'un médicament. Autre point important : bien informer les patient-es sur ce qu'il convient de faire en cas de saignements. D'une façon générale, il s'agit de **susciter la confiance** dans le traitement, car la confiance est la **clé de l'observance**.

- Informer, **être à l'écoute et accompagner** les patient-es ne sont pas l'apanage des seuls médecins. **Les pharmaciennes ont aussi un rôle à jouer** : bien informer les patient-es lors de chaque délivrance, et surtout insister sur l'importance de l'adhérence au traitement. Le-la pharmacien-ne est aussi la personne clé pour contrôler la dose correcte et surveiller les interactions avec d'autres médicaments (car elles sont assez nombreuses). Enfin, il-elle ne doit pas hésiter à prendre contact avec le prescripteur en cas de problème.
- **Être attentif aux plaintes exprimées spécifiquement par les femmes**. En effet, la prévalence moins élevée de femmes traitées aux anticoagulants oraux fait craindre une sous-détection et/ou un sous-traitement de la fibrillation auriculaire.
- **Bien peser les risques**
 - Pour les médecins, la décision d'initier ou non un traitement aux anticoagulants oraux implique de bien évaluer le risque thromboembolique (qu'on veut éviter) par rapport au risque d'hémorragie (que le traitement peut induire). Par exemple, il n'est pas recommandé de prescrire des anticoagulants oraux à des patient-es souffrant de FA à bas risque thromboembolique. De même, il faut éviter le sous-traitement. À ces égards, la Société européenne de cardiologie (*European Society of Cardiology*) a émis des recommandations qu'il convient de suivre (Van Gelder, et al., 2024).
 - Autre risque à considérer : le changement d'anticoagulant oral en cours de traitement (AOD vers AVK et vice-versa). Ce n'est pas forcément pertinent. Au contraire, « il semble sage d'éviter de passer à un autre anticoagulant [oral] s'il n'y a pas de nécessité clinique de le faire » (INAMI, 2017, p. 19), surtout si le-la patient-e est âgé-e et fragile (Joosten, et al., 2024).
 - Par rapport aux AOD, il est recommandé de bien **prendre connaissance des activités additionnelles de minimisation des risques** (*Risk Minimisation Activities*). Elles sont disponibles sur les sites web du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) et

14 Il s'agit du rapport entre le montant rétrocedé à l'INAMI par les firmes pharmaceutiques et le chiffre d'affaires (prix ex-usine) qu'elles ont réalisé pour la classe de médicaments considérés.

de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Elles fournissent une quantité d'informations et « permettent ainsi de veiller à ce que le traitement soit adéquat pour chaque patient-e, de surveiller les risques en cours de traitement et de gérer au mieux les effets indésirables détectés » (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2025).

- Enfin, il faut continuer à faire des études observationnelles afin d'évaluer le niveau de risque du traitement aux AOD.

- **Encourager la concertation médico-pharmaceutique.**

Il existe divers programmes, financés par l'INAMI, qui visent à améliorer la collaboration entre médecins et pharmaciens. Un de ces programmes concerne spécifiquement les AOD et se concentre sur l'information quant aux risques, dosages, l'identification des populations à risque (INAMI, 2025). Une telle démarche est à encourager et pérenniser.

Pour les responsables politiques (et les membres des commissions compétentes), ainsi que pour les firmes pharmaceutiques, il convient de réfléchir aux prix des anticoagulants oraux directs. Certes, du fait de l'élargissement des indications, le nombre de personnes ayant recours aux anticoagulants oraux a fortement augmenté. Mais, si les dépenses se sont envolées, c'est bien dû au prix plus élevé des AOD par rapport aux AVK. À chaque fois que possible, la renégociation des prix et/ou le recours à des alternatives moins chères (comme les génériques, via la prescription en dénomination commune internationale [DCI]¹⁵) devraient être encouragées.

Conclusion

La fibrillation auriculaire (FA) est une pathologie qui mérite pleinement notre attention. Cette anomalie du rythme cardiaque augmente fortement le risque d'AVC ischémique. Afin de prévenir de façon substantielle ce risque, le recours aux antagonistes de la vitamine K (AVK) ou aux anticoagulants oraux directs (AOD) est pertinent pour un traitement

de fond. Cependant, quel que soit le type d'anticoagulant oral administré, nous observons des problèmes d'observance thérapeutique. La persistance est bien meilleure avec des AOD qu'avec des AVK. Il est vrai qu'un traitement avec des AVK est plus lourd à administrer : un monitoring sévère de la coagulation sanguine s'impose, ce qui nécessite de nombreuses et régulières analyses de sang. Cette difficulté n'existe pas avec les AOD, mais le problème de l'observance thérapeutique ne disparaît pas pour autant : là aussi, bien des patient-es abandonnent leur traitement, ne semblent pas disposer du nombre de médicaments théoriquement nécessaires pour couvrir toutes les journées d'une période donnée. Or, manquer une prise d'AOD augmente significativement le risque d'AVC. Enfin, on peut légitimement s'interroger sur les risques liés au recours aux anticoagulants oraux, notamment en termes de risque hémorragique.

Outre les enjeux liés à l'observance thérapeutique et à la sécurité des traitements, il y a encore le problème de l'augmentation des dépenses relatives aux anticoagulants oraux. Divers facteurs ont joué : du fait d'une population vieillissante, davantage de patient-es avec FA sont détectés et traités que par le passé. Mais il y a aussi un facteur de prix : les AOD, qui sont devenus le traitement de référence, sont bien plus onéreux que les AVK. De sorte qu'au final, ce sont bien ces médicaments qui sont à l'origine de la forte augmentation des dépenses. Pour l'instant, le prix des AOD originaux est fixé par contrat avec l'INAMI. Quelques génériques ont fait leur apparition à partir de 2023 et viendront quelque peu modérer la croissance des dépenses à charge de l'AO. Mais cette croissance continuera : la prévalence de la FA augmentant avec l'âge, le nombre de patient-es éligibles aux anticoagulants oraux ne fera que croître et une grande majorité d'entre eux-elles seront traités avec des AOD. Dès lors, si l'occasion se présente, les différentes parties prenantes du système de santé ne devraient pas hésiter à renégocier ces prix. Veiller à la maîtrise des dépenses de ce type de traitement est aussi une condition pour en garantir son financement public et son accessibilité à long terme.

15 Il s'agit de prescrire en mentionnant le nom du principe actif du médicament au lieu de son nom de marque. Le pharmacien pourra alors délivrer le médicament parmi le groupe des médicaments les moins chers pour le même principe actif, la même concentration et le même type d'administration. Voir <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/soins-de-sante-cout-et-remboursement/les-prestations-de-sante-que-vous-rembourse-votre-mutualite/medicaments/prescrire-un-medicament/prescrire-en-dci-regles-pour-le-prescripteur>

Bibliographie

- Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. (2025). *Publication des matériels RMA (Risk Minimization Activities) sur notre site*. Consulté le 4 juin 2025, sur https://www.afmps.be/fr/news/news_rma.
- Bellamy, L. (2010). L'observance thérapeutique : mesurer, comprendre, intervenir. *Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur*, 96, 8-11.
- Capiou, A., Grymonprez, M., De Backer, T., Gevaert, S., Boussery, K., & Lahousse, L. (2021). Voorkamerfibrillatie en niet-vitamine K-antagonist orale anticoagulantia: van klinische studies tot gebruik in de dagelijkse praktijk. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Gezondheidszorg*, 9, 722-732.
- CBIP. (2025). *INAMI top 25 : les plus grandes dépenses pour des médicaments dans le secteur ambulatoire en 2023*. Consulté le 3 octobre 2025, sur <https://r.cbip.be/fr/inami-top-25-les-plus-grandes-depenses-pour-des-medicaments-dans-le-secteur-ambulatoire-en-2023/>.
- Cosma Rochat, M., Waeber, G., Lamy, O., & Aujesky, D. (2007). Peut-on évaluer le risque hémorragique lors d'anticoagulation orale ? *Revue Médicale Suisse*, 3(131), 2461-2465.
- Demarest, S., Charafeddine, R., Drieskens, S., & Berete, F. (2019). *Gezondheidsenquête 2018: Patiëntervaringen*. Brussel: Sciensano.
- Elliott, A., Middeldorp, M., Van Gelder, I., Albert, C., & Sanders, P. (2023). Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nature reviews cardiology*, 20(6), 404-417.
- Fuchs, V. A., Spinewine, A., Zerah, L., & Henrard, S. (2025). Non-adherence and non-persistence of Direct Oral Anticoagulants among patients with non-valvular atrial fibrillation: a French retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 15:10791.
- Grymonprez, M., Capiou, A., Steurbaut, S., Mehuys, E., Boussery, K., De Backer, T., & Lahousse, L. (2022a). Adherence and persistence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation : A Belgian nationwide cohort study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9:994085.
- Grymonprez, M., De Backer, T., Capiou, C., Vauterin, D., Mehuys, E., Boussery, K., . . . Lahousse, L. (2023a). Trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation in Belgium from 2013 to 2019: A nationwide cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(4), 1360-1373.
- Grymonprez, M., Petrovic, M., De Backer, T., Steurbaut, S., & Lahousse, L. (2023b). The Impact of Polypharmacy on the Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*, 124(2), 135-148.
- Grymonprez, M., Simoens, C., Steurbaut, S., De Backer, T., & Lahousse, L. (2022b). Worldwide trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation from 2010 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *Europace*, 24(6), 887-898.
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J., Blomström-Lundqvist, C., . . . ESC Scientific Document Group. (2020). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 42(5), 373-498.
- INAMI. (2016). *Infospot: Antithrombotiques en pratique ambulatoire*. Bruxelles: INAMI.
- INAMI. (2017). *L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire)*. Bruxelles: INAMI (Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments - réunion de consensus).
- INAMI. (2021). *Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses. Rapport MORSE données 2021*. Bruxelles: INAMI.
- INAMI. (2024a). *Anticoagulants oraux*. Bruxelles: INAMI.
- INAMI. (2024b). *Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses. Rapport MORSE données 2022-2023*. Bruxelles: INAMI.
- INAMI. (2025). *Concertation médico-pharmaceutique : Programmes de promotion de la qualité approuvés*. Consulté le 7 octobre 2025, sur <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/qualite-des-soins/medicaments/concertation-medico-pharmaceutique/programmes-de-promotion-de-la-qualite-approuves>
- Joosten, L., van Doorn, S., van de Ven, P., Köhlen, B., Nierman, M., Koek, H., . . . Geersing, G.-J. (2024). Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 149(4), 279-289.
- Koletsis, D., & Pandis, N. (2017). Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 152(4), 569-571.
- Koull, Z., & Conus, A. (2023). *La fibrillation auriculaire*. Genève: Hôpital Universitaire de Genève - Service de médecine de premier recours.

- Le Heuzy, J. (2010). *La fibrillation atriale : données démographiques*. Consulté le 6 mars, 2025, sur <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/03/10.pdf>
- Ligue Cardiologique Belge. (2025). *La fibrillation auriculaire (FA), c'est quoi ?* Consulté le 3 mars 2025, sur <https://liguecardioliga.be/la-fibrillation-auriculaire/>
- McAlister, F., Garrison, S., Kosowan, L., Ezekowitz, J., & Singer, A. (2018). Use of Direct Oral Anticoagulants in Canadian Primary Care Practice 2010–2015: A Cohort Study From the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *Journal of the American Heart Association*, 7(3):e007603.
- Scavée, C. (2019). Anticoagulants oraux directs, comment choisir ? *Louvain médical*, 139(5), 279-285.
- Seys, B., Houben, P., Marchal, J.-L., Spago, B., & Vansnick, L. (2001). Qu'est-ce que la DDD ? *Revue de la médecine générale*, 24(188), 457-458.
- Smet, L., Heggermont, W., Goossens, E., Eeckloo, K., Vander Stichele, R., De Potter, T., & De Backer, T. (2018). Adherence, knowledge, and perception about oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation at high risk of thromboembolic events after radiofrequency ablation. *Journal of Advanced Nursing*, 74(11), 2577-2587.
- Stokx, J., Van haecht, K., & Ntahonganyira, R.-M. (2025). Tendances en matière de recours aux médicaments chez les moins de 18 ans. *Santé & Société*, 12, 58-83.
- Toorop, M., van Rein, N., Nierman, M., Vermaas, H., Huisman, M., van der Meer, F., . . . Lijfering, W. (2020). Self-reported therapy adherence and predictors for nonadherence in patients who switched from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(4), 586-593.
- Van Brabandt, H., San Miguel, L., Fairon, N., Vaes, B., Henrard, S., Boshnakova, A., . . . Dubois, C. (2016a). *Anticoagulation et fibrillation auriculaire – Synthèse*. KCE Reports 279Bs. D/2016/10.273/98. Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).
- Van Brabandt, H., San Miguel, L., Fairon, N., Vaes, B., Henrard, S., Boshnakova, A., . . . Dubois, C. (2016b). *Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation*. KCE Reports 279. D/2016/10.273/101. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE).
- Van Gelder, I., Rienstra, M., Bunting, K., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H., . . . ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 45(36), 3314–3414.