

Annexes

5. Annexe 1

Liste résumée des données récoltées dans les dossiers médicaux :

Données démographiques :

- Date de séjour
- Date de naissance
- Motif d'admission
- Durée de séjour
- Provenance (domicile ou EMS)
- Sexe

Comorbidités :

- Score de Charlson
- Insuffisance rénale et GFR à l'admission
- Troubles hépatiques ou insuffisance hépatique (si oui : type de trouble, si cirrhose : score de Child)

Antécédents d'hémorragie (si oui sites et dates des événements)

Médicaments :

- Médicament(s) incriminé(s) (DCI, code ATC, dose/j, date introduction, heure de dernière dose, date arrêt (si arrêté), indication (si oui laquelle), reprise à la sortie de l'hôpital=
- Autre(s) médicament(s) incriminé(s) (DCI, code ATC, date introduction, date arrêt (si arrêté), indication (si - oui laquelle), interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique
- Autre(s) médicament(s) non incriminé (s) (DCI, code ATC)
- Nombre total de médicaments

Hémorragie :

- Site de l'hémorragie
- Présence d'un facteur déclenchant, si oui lequel
- Date du début de l'hémorragie (si précise à $\pm 1j$) et heure (si précise à $\pm 2 h$)

Imputabilité :

- Délai compatible (oui ou non)
- Trouble explicable par une autre cause (oui ou non)
- Dechallenge effectué (oui ou non), si oui résultat du dechallenge
- Rechallenge effectué (oui ou non), si oui résultat du rechallenge
- Test diagnostic /antidote (oui ou non)
- Résultat : imputabilité certaine ou probable ou possible ou improbable

Sévérité :

- Hémoglobine et thrombocytes à l'admission
- Monitoring anticoagulation à l'admission (aPTT, INR, TT, anti-Xa (si rivaroxaban), anti-IIa (si dabigatran)
- Administration de culots érythrocytaire (si oui, combien)

- Administration d'un antidote (reconnu ou non), si oui lequel
- Intervention d'hémostase pratiquée, si oui laquelle
- Résultat : Sévérité légère : grade 1 ; modérée : grade 2 ; sévère : grade 3 ; menace vitale : grade 4

Évitabilité :

- Le médicament incriminé était-il non indiqué compte tenu de la condition du patient ? (absence d'indication officielle ou non officielle, contre-indication non respectée)
- La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament était-elle inappropriée compte tenu de l'âge, du poids et des comorbidités ?
- L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique) a-t-elle été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte ?
- Y avait-il un antécédent allergique ou d'intolérance au médicament ?
- Une interaction médicamenteuse a-t-elle favorisé la survenue de l'effet indésirable médicamenteux (EIM)?
- Un éventuel traitement préventif recommandé a-t-il été omis ?
- Une observance insuffisante est-elle à l'origine de l'EIM ?
- Résultat : nombre de réponse oui : 0 réponse positive : non évitable, 1 réponse positive : probablement évitable, ≥ 2 réponses positives : certainement évitable

Evolution :

- Etat à la sortie de l'hôpital : guérison, séquelle d'EIM, décès

Détails du formulaire de récolte de données:

Comorbidités

Les comorbidités ont été reportée selon le score de Charlson (21). Ce score permet d'estimer la survie à 10 ans. Lorsque l'on ajoute l'âge au score, la prédiction de la survie est plus précise (44).

Comorbidités	Nombre de points
Diabète	1 point
Maladie hépatique légère	
Ulcère	
Connectivite	
Maladie pulmonaire chronique	
Démence	
AVC	
Maladie vasculaire périphérique	
Insuffisance cardiaque congestive	
Infarctus du myocarde aigu	
Lymphome	2 points
Leucémie	
Tumeur	
Atteinte d'organe dans le cadre du diabète	
Maladie rénale modérée à sévère	
Hémiplégie	3 points
Maladie hépatique modérée à sévère	
SIDA	6 points
Métastase	

Tableau 7 : score de Charlson et nombre de points attribué à chaque comorbidité

Un score de 1 point correspond à une survie à 10 ans de 96%, 2 points : 90%, 3 points : 77%, 4 points : 53%, 5 points 21% , ≥6 points : <20%.

Sévérité

Un stade de sévérité a été attribué à chaque cas de la manière suivante :

grade 1	trouble infra clinique, asymptomatique
grade 2	symptomatique mais ne nécessitant pas d'acte médical
grade 3	grave, nécessitant un acte médical (transfusion, intervention d'hémostase)
grade 4	menace vitale, mort

Tableau 8: stade de sévérités des effets indésirables

Imputabilité

L'imputabilité de l'événement a été définie selon les critères de l'OMS(22), basé sur 4 critères :

La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable

La présence ou l'absence d'autres causes envisageables

Le dechallenge, c'est-à-dire l'évolution clinique après l'arrêt du médicament, positif si celui-ci est favorable

Le rechallenge, c'est-à-dire la réapparition de l'effet indésirable suite à la ré-administration du médicament (souvent contre-indiqué, parfois accidentel).

Certaine	Délai compatible Pas d'autre cause Dechallenge positif Rechallenge positif
Probable	Délai raisonnable Pas d'autre cause Dechallenge positif Pas de rechallenge
Possible	Délai raisonnable Peut-être expliqué par une autre cause Pas de dechallenge /dechallenge peu clair
Improbable	Délai non compatible Autre cause probable

Tableau 9 : critères d'imputabilité (lien causal entre un médicament et un tableau clinique).

Évitabilité

L'évitabilité a été définie selon basé sur le score suivant (d'après les critères de Schumock) : (23)

- Le médicament incriminé était-il non indiqué compte tenu de la condition du patient ? (absence d'indication officielle ou non officielle, contre-indication non respectée)
- La dose, la fréquence d'administration, ou la voie d'administration du médicament était-elle inappropriée compte tenu de l'âge, du poids et des comorbidités ?
- L'éventuelle surveillance recommandée (taux sanguins, surveillance clinique ou biologique) a-t-elle été omise, ou non appliquée, ou non prise en compte ?
- Y avait-il un antécédent allergique ou d'intolérance au médicament ?
- Une interaction médicamenteuse a-t-elle favorisé la survenue de l'EIM ?
- Un éventuel traitement préventif recommandé a-t-il été omis ?
- Une observance insuffisante est-elle à l'origine de l'EIM ?

Le nombre de réponses positives permet de définir l'évitabilité de l'événement :

0 réponse positive : non évitable

1 réponse positive : probablement évitable

≥ 2 réponses positives : certainement évitable

6. Annexe 2

Données de consommations brutes

Données brutes provenant de l'OFAC: nombre total d'emballages et d'unité vendus des différents AOD et AVK, selon les différentes posologies et type d'emballages entre 2011-2015 ainsi que nombre total de patients et de pharmacies concernés par la vente de ces médicaments entre 2011-2015.

ANNEE	GTIN_NOM	EMBALLAGE NB	TOTAL UNITE	NB PATIENTS	NB PHARMA CIES
2011	MARCOUMAR cpr 3 mg 25 pce	14844	371100	10239	800
2011	MARCOUMAR cpr 3 mg 100 pce	50632	5063200	27135	1085
2011	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 100 pce	120967	12096700	25701	911
2011	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 1000 pce	1734	1734000	1532	408
2011	SINTROM 4 cpr 4 mg 20 pce	4682	93640	817	420
2011	SINTROM 4 cpr 4 mg 200 pce	1007	201400	674	401
2011	XARELTO cpr pell 10 mg 10 pce	14475	144750	9949	1144
2011	XARELTO cpr pell 10 mg 30 pce	11475	344250	9529	1107
2011	XARELTO cpr pell 20 mg 98 pce	1	98	1	1
2011	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 20 pce	3	60	2	2
2011	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 60 pce	3	180	2	2
2012	MARCOUMAR cpr 3 mg 25 pce	14184	354600	10382	792
2012	MARCOUMAR cpr 3 mg 100 pce	52577	5257700	28562	1079
2012	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 100 pce	121183	12118300	26456	887
2012	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 1000 pce	1668	1668000	1488	365
2012	SINTROM 4 cpr 4 mg 20 pce	4237	84740	685	388
2012	SINTROM 4 cpr 4 mg 200 pce	988	197600	672	395
2012	XARELTO cpr pell 10 mg 10 pce	18457	184570	13301	1156
2012	XARELTO cpr pell 10 mg 30 pce	18082	542460	13820	1164
2012	XARELTO cpr pell 10 mg 10 x	1	1	1	1
2012	XARELTO cpr pell 15 mg 14 pce	1244	17416	987	539
2012	XARELTO cpr pell 15 mg 28 pce	1864	52192	1244	617
2012	XARELTO cpr pell 15 mg 98 pce	612	59976	429	309
2012	XARELTO cpr pell 20 mg 14 pce	1996	27944	1432	618
2012	XARELTO cpr pell 20 mg 28 pce	3685	103180	2070	807
2012	XARELTO cpr pell 20 mg 98 pce	2947	288806	2010	783
2012	PRADAXA caps 110 mg 60 pce	431	25860	186	162
2012	PRADAXA caps 150 mg 60 pce	350	21000	165	143
2012	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 20 pce	33	660	20	18
2012	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 60 pce	56	3360	46	38
2013	MARCOUMAR cpr 3 mg 25 pce	11318	282950	8114	755
2013	MARCOUMAR cpr 3 mg 100 pce	48475	4847500	25753	1083
2013	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 100 pce	116705	11670500	24567	861

2013	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 1000 pce	1536	1536000	1352	381
2013	SINTROM 4 cpr 4 mg 20 pce	3450	69000	553	339
2013	SINTROM 4 cpr 4 mg 200 pce	982	196400	622	361
2013	XARELTO cpr pell 10 mg 10 pce	22942	229420	17299	1189
2013	XARELTO cpr pell 10 mg 30 pce	27247	817410	18689	1191
2013	XARELTO cpr pell 10 mg 10 x	1	1	1	1
2013	XARELTO cpr pell 15 mg 14 pce	4157	58198	3160	868
2013	XARELTO cpr pell 15 mg 28 pce	6756	189168	4053	980
2013	XARELTO cpr pell 15 mg 98 pce	3342	327516	1737	729
2013	XARELTO cpr pell 15 mg 10 x	1	1	1	1
2013	XARELTO cpr pell 20 mg 14 pce	5339	74746	3770	886
2013	XARELTO cpr pell 20 mg 28 pce	12682	355096	6090	1065
2013	XARELTO cpr pell 20 mg 98 pce	14681	1438738	7327	1111
2013	PRADAXA caps 110 mg 60 pce	2844	170640	639	442
2013	PRADAXA caps 150 mg 60 pce	2608	156480	622	415
2013	PRADAXA caps 150 mg 3 x 60 pce	0	0	1	1
2013	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 20 pce	89	1780	55	51
2013	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 60 pce	149	8940	92	73
2013	ELIQUIS cpr pell 5 mg 56 pce	16	896	13	12
2013	ELIQUIS cpr pell 5 mg 168 pce	4	672	4	4
2014	MARCOUMAR cpr 3 mg 25 pce	9048	226200	6520	742
2014	MARCOUMAR cpr 3 mg 100 pce	44243	4424300	23472	1075
2014	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 100 pce	111551	11155100	23230	841
2014	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 1000 pce	1429	1429000	1252	362
2014	SINTROM 4 cpr 4 mg 20 pce	3099	61980	477	315
2014	SINTROM 4 cpr 4 mg 200 pce	886	177200	605	356
2014	XARELTO cpr pell 10 mg 10 pce	23452	234520	17846	1174
2014	XARELTO cpr pell 10 mg 30 pce	31619	948570	20417	1192
2014	XARELTO cpr pell 15 mg 14 pce	5498	76972	4374	954
2014	XARELTO cpr pell 15 mg 28 pce	10269	287532	6221	1060
2014	XARELTO cpr pell 15 mg 98 pce	6640	650720	3036	883
2014	XARELTO cpr pell 20 mg 14 pce	5996	83944	4431	879
2014	XARELTO cpr pell 20 mg 28 pce	16815	470820	8147	1117
2014	XARELTO cpr pell 20 mg 98 pce	27693	2713914	12556	1169
2014	PRADAXA caps 110 mg 60 pce	4089	245340	800	465
2014	PRADAXA caps 110 mg 3 x 60 pce	237	14220	138	123
2014	PRADAXA caps 150 mg 60 pce	3231	193860	695	446
2014	PRADAXA caps 150 mg 3 x 60 pce	246	14760	127	116
2014	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 20 pce	439	8780	267	209
2014	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 60 pce	1210	72600	419	307
2014	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 100 pce	139	13900	84	77
2014	ELIQUIS cpr pell 5 mg 56 pce	1238	69328	540	369

2014	ELIQUIS cpr pell 5 mg 168 pce	504	84672	271	223
2014	ELIQUIS cpr pell 5 mg 100 pce	10	1000	12	11
2015	MARCOUMAR cpr 3 mg 25 pce	7488	187200	5429	698
2015	MARCOUMAR cpr 3 mg 100 pce	40645	4064500	21425	1073
2015	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 100 pce	102052	10205200	21299	813
2015	SINTROM 1 Mitis cpr 1 mg 1000 pce	1288	1288000	1145	351
2015	SINTROM 4 cpr 4 mg 20 pce	2738	54760	408	271
2015	SINTROM 4 cpr 4 mg 200 pce	806	161200	522	332
2015	XARELTO cpr pell 10 mg 10 pce	24380	243800	18895	1178
2015	XARELTO cpr pell 10 mg 30 pce	36281	1088430	22578	1202
2015	XARELTO cpr pell 15 mg 14 pce	6208	86912	5044	973
2015	XARELTO cpr pell 15 mg 28 pce	12335	345380	7548	1097
2015	XARELTO cpr pell 15 mg 98 pce	10508	1029784	4667	998
2015	XARELTO cpr pell 20 mg 14 pce	6803	95242	5067	899
2015	XARELTO cpr pell 20 mg 28 pce	18351	513828	9350	1137
2015	XARELTO cpr pell 20 mg 98 pce	41485	4065530	17892	1199
2015	PRADAXA caps 110 mg 60 pce	4174	250440	778	453
2015	PRADAXA caps 110 mg 3 x 60 pce	632	37920	276	212
2015	PRADAXA caps 150 mg 60 pce	2972	178320	593	405
2015	PRADAXA caps 150 mg 3 x 60 pce	537	32220	244	199
2015	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 20 pce	1061	21220	615	400
2015	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 60 pce	3963	237780	1026	552
2015	ELIQUIS cpr pell 2.5 mg 100 pce	1272	127200	457	321
2015	ELIQUIS cpr pell 5 mg 56 pce	4210	235760	1583	693
2015	ELIQUIS cpr pell 5 mg 168 pce	2211	371448	986	562
2015	ELIQUIS cpr pell 5 mg 100 pce	362	36200	203	154

Tableau 10 : données brutes de vente d’emballages et d’unités d’AOD et d’AVK, selon les différents types de médicaments, posologies et taille d’emballage, ainsi que nombre de pharmacies et de patients concernés par la vente de ces mêmes médicaments entre 2011 et 2015 (OFAC)

OFAC	NB EMBALLAGES		NB UNITES		NB PATIENTS		NB PHARMACIES	
	AOD	AVK	AOD	AVK	AOD	AVK	AOD	AVK
TOTAL 2011	25957	193866	489338	19560040	19483	66098	2256	4025
TOTAL 2012	49758	194837	1327425	19680940	35711	68245	6355	3906
TOTAL 2013	102858	182466	3829702	18602350	63553	60961	9019	3780
TOTAL 2014	139325	170256	6185452	17473780	80381	55556	10774	3691
TOTAL 2015	177745	155017	8997414	15960860	97802	50228	12634	10774

Tableau 11 : Total du nombre d’emballages et du nombre d’unités vendues d’AOD et AVK ainsi que total des patients et des pharmacies concernés par la vente de ces médicaments, entre 2011-2015. (OFAC)

INTERPHARMA	NB EMBALLAGES		NB UNITES	
	AOD	AVK	AOD	AVK
TOTAL 2011	91.772	512.449	1.580.410	48.396.180
TOTAL 2012	180.167	512.349	4.537.529	49.137.985
TOTAL 2013	355.462	470.173	12.629.321	45.839.475
TOTAL 2014	476.809	436.026	20.352.970	42.961.755
TOTAL 2015	598.766	399.963	29.117.984	39.596.640

Tableau 12 : Données brutes d'Interpharma : nombre total d'emballages et d'unités d'AOD et d'AVK vendus entre 2011 et 2015.

7. Annexe 3

Données épidémiologiques complémentaires :

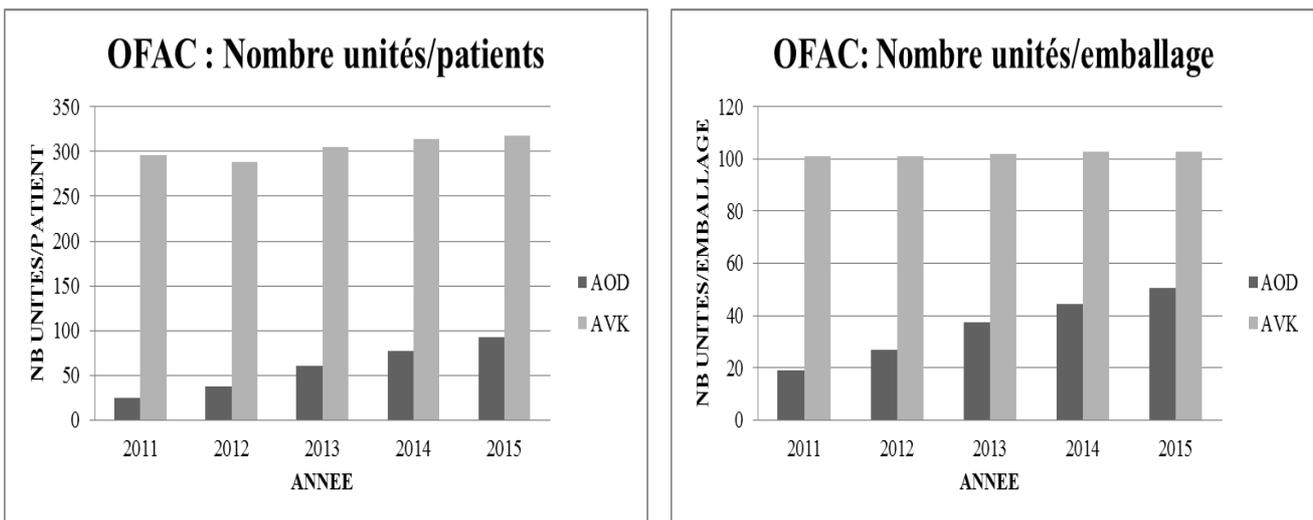


Figure 22: évolution du nombre d'unités par patient et par emballage d'AOD et d'AVK, données de l'OFAC, 2011-2015

Le nombre d'unité par patient est entre 3 et 10 fois plus grand dans le groupe AVK. De même, le nombre d'unité par emballage est entre 5 et 2 fois plus grand dans le groupe AVK. Ceci s'explique par des différences de posologies et de taille de boîtes mais aussi probablement par une différence de durée de traitement. Les patients traités par AVK le sont pour plus longtemps que ceux traité par AOD, recevant donc plus d'unité par année mais aussi de plus grande boîte d'emballage de médicament. Le prix nettement supérieur des AOD à l'unité peut aussi expliquer la différence de taille d'emballage entre les deux groupes. On remarque cependant une augmentation du nombre d'unité par patient depuis 2011 ainsi qu'une augmentation de la taille des emballages des AOD.

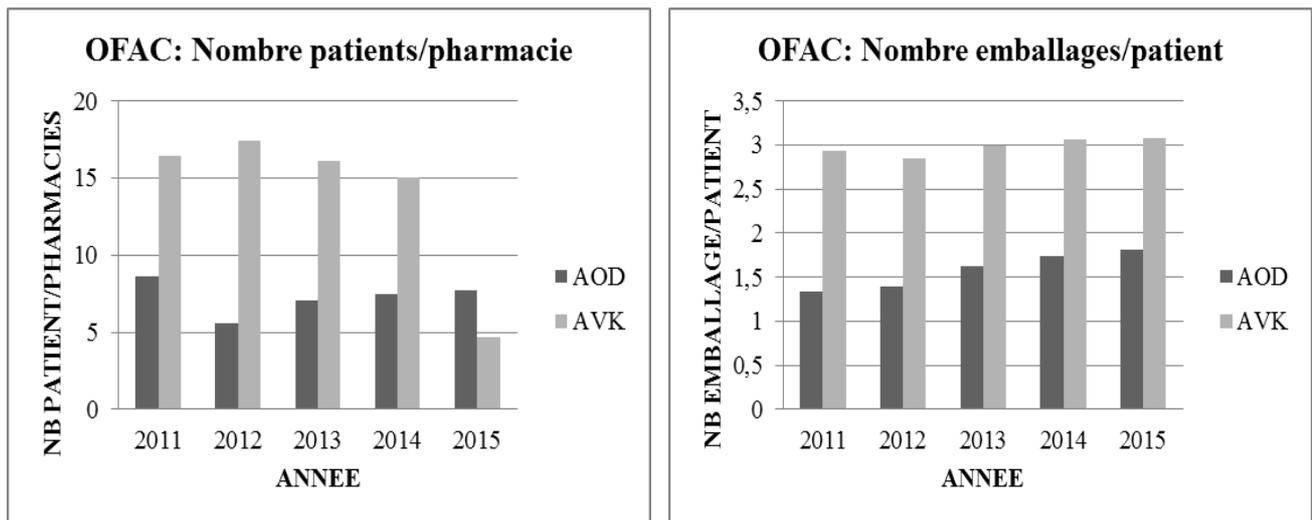


Figure 23: Evolution du nombre de patient par pharmacie et d'emballages par patient d'AOD et d'AVK, OFAC, 2011-2015

Le nombre de patient par pharmacie varie selon les années, pour être supérieur dans le groupe AOD en 2015 par rapport aux AVK, inversement à ce que l'on peut voir les années précédentes. Le nombre de pharmacies délivrant des AOD augmente progressivement avec les années, mais moins que le nombre de patients concernés par cette classe d'anticoagulant. Le rapport nombre de patients AVK par pharmacie reste quant à lui plus ou moins stable avec les années. Le nombre d'emballage par patient du groupe AOD augmente progressivement avec les années pour arriver à 1.9 en 2015 alors que celui du groupe AVK s'élève à 3. Les patients traité par AVK sont donc anti coagulés à plus long terme, alors que ceux anti coagulé par AOD le sont à plus court terme. Les patients anti coagulé à long terme par AOD ne se voient pas encore sur ce graphique, au vu de la courte durée de disponibilité sur le marché de ces médicaments. De plus, les AOD sont fréquemment utilisés dans des traitements à dose prophylactiques de courte durée, alors que les AVK ne sont que peu utilisés dans ce but.

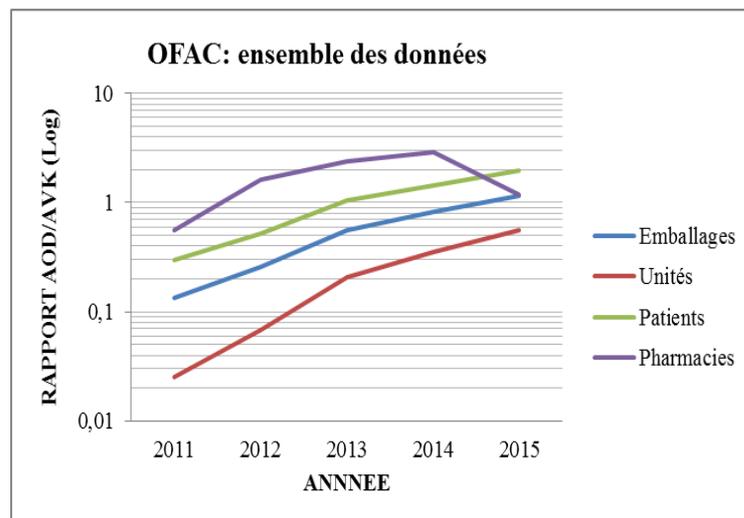


Figure 24 : rapport AOD/AVK selon les différentes variables obtenues de l'OFAC, entre 2011 et 2015.

Le rapport AOD/AVK obtenus grâce aux données de l'OFAC montre des courbes similaires selon les différentes variables : il augmente progressivement ces dernières années pour le nombre d'emballages, le nombre d'unités et de patients. Seul le ratio pour la délivrance via les pharmacies diminue entre 2014 et 2015.

8. Annexe 4

Estimation des coûts :

Les coûts ont été estimés de la manière suivante :

Le ratio entre les données de l'OFAC et celles d'Interpharma a été calculé afin de connaître le nombre total de chaque type d'emballages vendu en Suisse. (ratio = 3.4 pour les AOD et 2.59 pour les AVK)

Le prix de chaque type d'emballage (ex : marcoumar cpr 3 mg 25pce = 7.65chf) a été recherché à l'aide du compendium suisse des médicaments.

Le prix a été multiplié par le total d'emballages, puis les différents AVK et différents AOD additionnés entre eux et ce pour chaque année de 2011 à 2015.

9. Annexe 5

Interactions:

Liste des médicaments et leurs interactions avec les AVK et AOD retrouvés dans l'étude ainsi que le type et le mécanisme de l'interaction (liste non exhaustive des médicaments ayant des interactions avec les AVK/AOD).

Interactions avec les AVK			
Médicament	PK	PD	Mécanisme(s)
AINS et ASS	X	X	inhibition de la fonction plaquettaire et pour l'aspirine : effet hypoprothrombinémique à haute dose PK (uniquement AINS) : inhibition CYP
Anti-arythmique	X		inhibition du CYP2C9
Antibiotique ¹	X	X	PD par élimination des bactéries intestinales productrices de vitamine K, PK par interaction avec le cytochrome P450-2C9/1A2/3A4
Antidépresseur		X	inhibition de la recapture de la sérotonine plaquettaire induisant une diminution de l'agrégation plaquettaire
Antifongique	X		inhibition du CYP2C9 par les antifongiques azolé (oral et bucal)
Antiagrégant		X	inhibition plaquettaire
Coxibes		X	inhibition plaquettaire
Héparine		X	activation de l'antithrombine III (HNF, HBPM)
Opiacé	X ²	X	PD : inhibition de la recapture de la sérotonine PK : peu clair, possible susceptibilité génétique en lien avec le métabolisme de la vitamine K(45)(46)

Tableau 13 : résumé des médicaments retrouvés dans cette étude ayant des interactions avec les AVK, type d'interactions et mécanisme(s) suspecté(s).

¹**Principaux antibiotiques avec interaction pharmacocinétique :** Métronidazole, Triméthoprime-sulfaméthoxazole, Ciprofloxacine, Moxifloxacine, Clarithromycine, Doxycycline, Erythromycine

Principaux antibiotiques avec interaction pharmacodynamique : Amoxicilline, Amoxicilline et acide clavulanique, Azythromycine, Céphalexine, Ciprofloxacine, Doxycycline, Lévofloxacine, Moxifloxacine, Pénicilline

²Interaction pharmacocinétique faible

Interactions avec les AOD			
Médicament	PK	PD	Mécanisme(s)
AINS et ASS	X	X	PD : inhibition de la fonction plaquettaire(47) et pour l'aspirine : effet hypoprothrombinémique à haute dose. PK (uniquement AINS) : inhibition CYP
Antiagrégant		X	inhibition plaquettaire
Antiarythmique (Amiodarone et dérivés)	X		inhibition du CYP3A4 et de la PgP
Antidépresseur		X	inhibition de la recapture de la sérotonine plaquettaire induisant une diminution de l'agrégation plaquettaire
Coxibe		X	inhibition plaquettaire
Inhibiteur calcique	X		inhibition de la PgP
Héparine		X	activation de l'antithrombine III (HNF, HBPM)
Opiacé		X	inhibition de la recapture de la sérotonine

Tableau 14 : résumé des médicaments retrouvés dans cette étude ayant des interactions avec les AOD, type d'interactions et mécanisme(s) suspecté(s).

5. Annexe 6

Statistiques :

On part des données saisies sur Access (requête qry-resume), exportées dans Stata (version 14.1, StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA).

```
. use "M:\PCL\COLLABORATEURS\TBUCLIN\ETUD\Anticoag\Data-stats.dta", clear
```

Comparaison des groupes

On commence par comparer les valeurs de toutes les variables entre les 2 groupes d'étude prédéfinis. Les variables catégorielles sont en principes comparées par un test d'association de Chi-2, mais dans notre cas, compte tenu des faibles nombres, on convient de regarder spécifiquement le test exact de Fisher.

Sexe

```
. tabulate sexm groupavk, chi2 column exact
```

sexm	GroupAVK		Total
	0	1	
0	4 26.67	21 42.00	25 38.46
1	11 73.33	29 58.00	40 61.54
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

```

Pearson chi2(1) = 1.1462 Pr = 0.284
Fisher's exact = 0.371
1-sided Fisher's exact = 0.223

```

Pour les variables continues, on renonce à utiliser des tests paramétriques tels que le test de t qui assume une distribution normale des valeurs, au profit de son équivalent non paramétrique, le test de somme des rangs de Wilcoxon

Age

```
. ranksum age, by(groupavk)
```

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	448	495
1	50	1697	1650
combined	65	2145	2145

```
unadjusted variance    4125.00  
adjustment for ties    -7.12  
-----  
adjusted variance     4117.88
```

```
Ho: age(groupavk==0) = age(groupavk==1)
```

```
z = -0.732  
Prob > |z| = 0.4639
```

NB : les moyennes d'âge données par la requête sur Access sont un peu différentes car celle-ci tient compte des fractions d'années, alors que les âges ont été exportés sous forme d'entiers dans Stata.

Provenance

```
. tabulate provems groupavk, chi2 column exact
```

ProvEMS	GroupAVK		Total
	0	1	
0	14 93.33	45 90.00	59 90.77
1	1 6.67	5 10.00	6 9.23
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

```
Pearson chi2(1) = 0.1530 Pr = 0.696  
Fisher's exact = 1.000  
1-sided Fisher's exact = 0.577
```

Tendance aux chutes

```
. tabulate chute groupavk, chi2 column exact
```

chute	GroupAVK		Total
	0	1	
0	3 50.00	3 15.79	6 24.00
1	3 50.00	16 84.21	19 76.00
Total	6 100.00	19 100.00	25 100.00

```
Pearson chi2(1) = 2.9259 Pr = 0.087  
Fisher's exact = 0.125  
1-sided Fisher's exact = 0.125
```

Consommation OH

. tabulate oh groupavk, chi2 column exact

OH	GroupAVK		Total
	0	1	
0	1 20.00	4 44.44	5 35.71
1	4 80.00	5 55.56	9 64.29
Total	5 100.00	9 100.00	14 100.00

Pearson chi2(1) = 0.8365 Pr = 0.360
 Fisher's exact = 0.580
 1-sided Fisher's exact = 0.378

Consommation tabac

. tabulate tabac groupavk, chi2 column exact

Tabac	GroupAVK		Total
	0	1	
0	6 75.00	9 64.29	15 68.18
1	2 25.00	5 35.71	7 31.82
Total	8 100.00	14 100.00	22 100.00

Pearson chi2(1) = 0.2694 Pr = 0.604
 Fisher's exact = 1.000
 1-sided Fisher's exact = 0.490

Nombre de comorbidités

. ranksum nbcommor , by(groupavk)

Two-sample wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	415.5	495
1	50	1729.5	1650
combined	65	2145	2145

unadjusted variance 4125.00
 adjustment for ties -814.00

 adjusted variance 3311.00

Ho: nbcommor(groupavk==0) = nbcommor(groupavk==1)

z = -1.382
 Prob > |z| = 0.1671

Comorbidité score de Charlson

. ranksum charlson, by(groupavk)

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	422	495
1	50	1723	1650
combined	65	2145	2145

unadjusted variance 4125.00
 adjustment for ties -164.60

 adjusted variance 3960.40

Ho: charlson(groupavk==0) = charlson(groupavk==1)

z = -1.160
 Prob > |z| = 0.2461

Fonction rénale estimée(GFR)

```
. ranksum gfr, by(groupavk)
```

Two-sample wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

groupavk	obs	rank sum	expected
0	13	476.5	351
1	40	954.5	1080
combined	53	1431	1431

```
unadjusted variance    2340.00
adjustment for ties    -276.42
-----
adjusted variance      2063.58
```

Ho: $gfr(\text{groupavk}=0) = gfr(\text{groupavk}=1)$

```
z = 2.763
Prob > |z| = 0.0057
```

NB : cette trouvaille paraît en partie associée aux différences d'âge et de comorbidités – même si celles-ci n'atteignent pas le seuil de signification ; elle doit probablement aussi quelque chose à la contre-indication de l'insuffisance rénale mise par les fabricants à la prescription des AOD.

Test hépatiques perturbés à l'entrée

```
. tabulate hepat groupavk, chi2 column exact
```

Hepat	GroupAVK		Total
	0	1	
0	14 93.33	47 94.00	61 93.85
1	1 6.67	3 6.00	4 6.15
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

```
Pearson chi2(1) = 0.0089 Pr = 0.925
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.660
```

Nombre total de médicaments

```
. ranksum nbretotalmedic , by(groupavk)
```

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	430.5	495
1	50	1714.5	1650
combined	65	2145	2145

```
unadjusted variance    4125.00
adjustment for ties    -40.20
-----
adjusted variance      4084.80
```

Ho: $nbreto\sim c(\text{groupavk}=0) = nbreto\sim c(\text{groupavk}=1)$

```
z = -1.009
Prob > |z| = 0.3129
```

Antécédents de saignement

. tabulate anteced groupavk, chi2 column exact

Anteced	GroupAVK		Total
	0	1	
0	2 28.57	2 16.67	4 21.05
1	5 71.43	10 83.33	15 78.95
Total	7 100.00	12 100.00	19 100.00

Pearson chi2(1) = 0.3770 Pr = 0.539
Fisher's exact = 0.603
1-sided Fisher's exact = 0.475

Hémoglobine à l'admission

. ranksum hemogbadmi, by(groupavk)

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	565.5	495
1	50	1579.5	1650
combined	65	2145	2145

unadjusted variance 4125.00
adjustment for ties -2.25

adjusted variance 4122.75

Ho: hemogb~i(groupavk==0) = hemogb~i(groupavk==1)
z = 1.098
Prob > |z| = 0.2722

Thrombocytes à l'admission

. ranksum thromboadmi, by(groupavk)

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	549	495
1	50	1596	1650
combined	65	2145	2145

unadjusted variance 4125.00
adjustment for ties -0.54

adjusted variance 4124.46

Ho: thromb~i(groupavk==0) = thromb~i(groupavk==1)
z = 0.841
Prob > |z| = 0.4004

APTT

. ranksum aptt, by(groupavk)

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	242.5	480
1	48	1773.5	1536
combined	63	2016	2016

unadjusted variance 3840.00
adjustment for ties -4.52

adjusted variance 3835.48

Ho: aptt(groupavk==0) = aptt(groupavk==1)
z = -3.835
Prob > |z| = 0.0001

INR

```
. ranksum inr , by(groupavk)
```

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	142	495
1	50	2003	1650
combined	65	2145	2145

```
unadjusted variance    4125.00
adjustment for ties    -36.69
-----
adjusted variance      4088.31
```

```
Ho: inr(groupavk==0) = inr(groupavk==1)
      z = -5.521
      Prob > |z| = 0.0000    NB: s'écrit <0.0001
```

Sévérité

```
. tabulate sever groupavk, chi2 column exact
```

Sever	GroupAVK		Total
	0	1	
2	6 40.00	18 36.00	24 36.92
3	4 26.67	25 50.00	29 44.62
4	5 33.33	7 14.00	12 18.46
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

```
Pearson chi2(2) = 3.7942    Pr = 0.150
Fisher's exact = 0.151
```

Délai d'hospitalisation (jours)

```
. ranksum delaihosp , by(groupavk)
```

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	404.5	495
1	50	1740.5	1650
combined	65	2145	2145

```
unadjusted variance    4125.00
adjustment for ties    -630.92
-----
adjusted variance      3494.08
```

```
Ho: delaihosp(groupavk==0) = delaihosp(groupavk==1)
      z = -1.531
      Prob > |z| = 0.1258
```

Site hémorragique

On crée une variable regroupant les sites selon la clé :

1 = cérébral ; 2 = gastro-intestinal ; 3 = ORL ; 4 = pulmonaire ; 5 = urinaire ; 6 = musculaire ; 9 = autre

. tabulate site groupavk, chi2 column exact

Site	GroupAVK		Total
	0	1	
1	4 26.67	5 10.00	9 13.85
2	3 20.00	17 34.00	20 30.77
3	1 6.67	7 14.00	8 12.31
4	3 20.00	4 8.00	7 10.77
5	1 6.67	4 8.00	5 7.69
6	1 6.67	7 14.00	8 12.31
9	2 13.33	6 12.00	8 12.31
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(6) = 5.6443 Pr = 0.464
Fisher's exact = 0.503

Culot érythrocytaire patients concernés

. tabulate culots groupavk, chi2 exact column

Culots	GroupAVK		Total
	0	1	
0	11 73.33	33 66.00	44 67.69
1	4 26.67	17 34.00	21 32.31
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.2837 Pr = 0.594
Fisher's exact = 0.757
1-sided Fisher's exact = 0.422

Nombre de culots érythrocytaires:

. ranksum culoterythnbre, by(groupavk)

groupavk	obs	rank sum	expected
0	3	20.5	30
1	16	169.5	160
combined	19	190	190

unadjusted variance 80.00
adjustment for ties -5.05
adjusted variance 74.95

Ho: culote~e(groupavk==0) = culote~e(groupavk==1)
z = -1.097
Prob > |z| = 0.2725

Unités plaquettaires

. tabulate uniteplaquettaire groupavk, chi2 exact column

unitePlaquettaire	GroupAVK		Total
	0	1	
5	1	1	1
	100.00	100.00	100.00
Total	1	1	1
	100.00	100.00	100.00

Plasma frais congelé

. tabi 0 15 \ 5 45, chi2 exact column

row	col		Total
	1	2	
1	0	15	15
	0.00	25.00	23.08
2	5	45	50
	100.00	75.00	76.92
Total	5	60	65
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 1.6250 Pr = 0.202
Fisher's exact = 0.582
1-sided Fisher's exact = 0.257

Antidote

. tabulate antidot groupavk, chi2 column exact

antidot	GroupAVK		Total
	0	1	
0	10	18	28
	66.67	36.00	43.08
1	5	32	37
	33.33	64.00	56.92
Total	15	50	65
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 4.4254 Pr = 0.035
Fisher's exact = 0.043
1-sided Fisher's exact = 0.036

Intervention hémostatique

. tabulate intervhemos groupavk, chi2 column exact

IntervHemos	GroupAVK		Total
	0	1	
0	12	39	51
	80.00	78.00	78.46
1	3	11	14
	20.00	22.00	21.54
Total	15	50	65
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.0273 Pr = 0.869
Fisher's exact = 1.000
1-sided Fisher's exact = 0.590

Reprise du médicament à la sortie:

. tabulate anticoagRe pris GroupAVK, chi2 exact column

AnticoagRe pris	GroupAVK		Total
	0	1	
0	8 53.33	16 32.00	24 36.92
1	7 46.67	34 68.00	41 63.08
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 2.2547 Pr = 0.133
 Fisher's exact = 0.221
 1-sided Fisher's exact = 0.117

Interactions pharmacodynamiques :

(NB : données corrigées manuellement après révision des critères)

. tabi 8 45 \ 7 5, chi2 exact

row	col		Total
	1	2	
1	8	45	53
2	7	5	12
Total	15	50	65

Pearson chi2(1) = 10.3053 Pr = 0.001
 Fisher's exact = 0.004
 1-sided Fisher's exact = 0.004

Interactions pharmacocinétiques

(NB : données corrigées manuellement après révision des critères)

. tabi 12 20 \ 3 30, chi2 exact

row	col		Total
	1	2	
1	12	20	32
2	3	30	33
Total	15	50	65

Pearson chi2(1) = 7.3864 Pr = 0.007
 Fisher's exact = 0.008
 1-sided Fisher's exact = 0.007

Présence d'un facteur déclenchant

. tabulate factdecl GroupAVK, chi2 column exact

FactDecl	GroupAVK		Total
	0	1	
0	8 53.33	25 50.00	33 50.77
1	7 46.67	25 50.00	32 49.23
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.0513 Pr = 0.821
 Fisher's exact = 1.000
 1-sided Fisher's exact = 0.527

Evolution Clinique

. tabulate guerison groupavk, chi2 column exact

Guerison	GroupAVK		Total
	0	1	
0	4 26.67	8 16.00	12 18.46
1	11 73.33	42 84.00	53 81.54
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.8721 Pr = 0.350
Fisher's exact = 0.449
1-sided Fisher's exact = 0.280

. tabulate deces groupavk, chi2 column exact

Deces	GroupAVK		Total
	0	1	
0	13 86.67	47 94.00	60 92.31
1	2 13.33	3 6.00	5 7.69
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.8739 Pr = 0.350
Fisher's exact = 0.325
1-sided Fisher's exact = 0.325

. tabulate sequel groupavk, chi2 column exact

Sequel	GroupAVK		Total
	0	1	
0	13 86.67	45 90.00	58 89.23
1	2 13.33	5 10.00	7 10.77
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.1334 Pr = 0.715
Fisher's exact = 0.658
1-sided Fisher's exact = 0.514

Guérison:

. tabulate guerison groupavk, chi2 exact column

Guerison	GroupAVK		Total
	0	1	
0	4 26.67	8 16.00	12 18.46
1	11 73.33	42 84.00	53 81.54
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.8721 Pr = 0.350
Fisher's exact = 0.44

Séquences:

```
. tabulate sequel groupavk, chi2 exact column
```

Sequel	GroupAVK		Total
	0	1	
0	13 86.67	45 90.00	58 89.23
1	2 13.33	5 10.00	7 10.77
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.1334 Pr = 0.715
Fisher's exact = 0.658
1-sided Fisher's exact = 0.514

Décès:

```
. tabulate deces groupavk, chi2 exact column
```

Deces	GroupAVK		Total
	0	1	
0	13 86.67	47 94.00	60 92.31
1	2 13.33	3 6.00	5 7.69
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.8739 Pr = 0.350
Fisher's exact = 0.325
1-sided Fisher's exact = 0.325

Durée de séjour

```
. ranksum dureesejour , by(groupavk)
```

groupavk	obs	rank sum	expected
0	15	433.5	495
1	50	1711.5	1650
combined	65	2145	2145

unadjusted variance 4125.00
adjustment for ties -32.18

adjusted variance 4092.82

Ho: durees~r(groupavk==0) = durees~r(groupavk==1)
z = -0.961
Prob > |z| = 0.3364

Imputabilité

```
. tabulate imput groupavk, chi2 column exact
```

Imput	GroupAVK		Total
	0	1	
1	10 66.67	24 48.00	34 52.31
2	5 33.33	26 52.00	31 47.69
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 1.6116 Pr = 0.204
Fisher's exact = 0.248
1-sided Fisher's exact = 0.165

Evitabilité

. tabulate evit groupavk, chi2 exact column

Evit	GroupAVK		Total
	0	1	
0	12 80.00	44 88.00	56 86.15
1	3 20.00	6 12.00	9 13.85
Total	15 100.00	50 100.00	65 100.00

Pearson chi2(1) = 0.6190 Pr = 0.431
Fisher's exact = 0.420
1-sided Fisher's exact = 0.34