



HAL
open science

Nouveaux anticoagulants oraux chez le sujet âgé : état des lieux au centre hospitalier gériatrique du Mont d'Or et proposition de guides de bon usage

Anne Delhoume

► To cite this version:

Anne Delhoume. Nouveaux anticoagulants oraux chez le sujet âgé : état des lieux au centre hospitalier gériatrique du Mont d'Or et proposition de guides de bon usage. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00913749

HAL Id: dumas-00913749

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00913749>

Submitted on 4 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2013

N°

MEMOIRE DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE
Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LE SUJET AGE :
ETAT DES LIEUX AU CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR
ET PROPOSITION DE GUIDES DE BON USAGE

PAR

Melle Anne DELHOUME

Née le 07/02/1986 à LIMOGES

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

Le 25 octobre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Benoît ALLENET

Directeur de thèse : Mme le Docteur Sophie WESOLOWSKI

Membres du jury : Mme le Docteur Chadia AIFA

M. le Professeur Michel CHUZEVILLE

M. le Docteur Hans-Martin SPÄTH

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyan de la Faculté : M. Christophe RIBUOT
Vice-doyan et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I.)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I.) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TMC, IMAG)
PEYKIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR.SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (LAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
---------	-------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (LAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 18/11/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawal	Pharmacie Galénique (TMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MÉLO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	André	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROULLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Amis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UIF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amundine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Orthogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LEFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio-pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVIICI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 18/11/2013

Rédacteur : LANTOU FAURE; Secrétaire doyen Pharmacie

Remerciements

A Monsieur Benoit ALLENET,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Sophie WESOLOWSKI,

Je vous remercie de m'avoir encadrée pour ce travail, et de m'avoir aidée à construire et à porter ce projet auprès de la communauté médicale.

Merci pour cette année qui a contribué à me faire grandir professionnellement.

A Madame Chadia AIFA,

Je vous remercie du grand intérêt que vous avez porté à ce travail. Votre dynamisme lors de l'initiation du projet et votre aide pour le mener à terme m'ont été précieux.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur Michel CHUZEVILLE,

Je vous remercie d'avoir accepté avec spontanéité de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de toute ma considération.

A Monsieur Hans-Martin SPÄTH,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Corinne GOUBIER-VIAL,

Merci pour votre soutien quant à l'élaboration de cette thèse, votre relecture et votre aide pour trouver les « mots justes » !

A Marie Agnès LEPINE,

Merci pour votre soutien et pour vos conseils durant cette année.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or,

Merci pour votre gentillesse et votre soutien !

Aux médecins du Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or,

Merci pour votre accueil, pour votre gentillesse et pour m'avoir aidé à mener à bien ce travail.

A mes parents,

Merci de m'avoir donné le goût des études et pour votre soutien durant toutes ces années. Merci d'avoir contribué aussi activement à la « veille bibliographique » !

Que ce travail soit le témoignage de toute mon affection.

A mes frères; Pierre-Jean et Rémi,

Merci pour vos encouragements et votre intérêt toujours renouvelé pour les « longues » études de pharmacie !

A mon oncle et à ma tante,

Merci d'être là en ce moment si important pour moi !

A mon oncle,

Merci pour ton soutien, même à distance !

A mes cousins; Jean et Sophie,

A toutes nos années passées à grandir ensemble, les vacances de Compreignac jusqu'à l'autre bout du monde, à cheval, à ski ou en planche à voile... Merci d'être là !

A mes grands-parents,

Que je n'oublierai pas.

A mes amis de la Faculté de Pharmacie de Limoges ;

Maylis, Mag, Delphine, Milou, Anaïs, Manue, Marianne, Antony, Laure,

A nos belles années d'études, nos soirées, nos grandes conversations toujours très philosophiques, nos fous rires... Merci également d'avoir été aussi présents durant l'internat malgré la distance ! Que notre amitié perdure ...

Aux belles rencontres de l'internat ;

Aux petits poneys Clermontois ; Pasc, Benoît, Emilie, Véro, Pierre-Adelin, Claire, Marion T, Marie Chaaarles, Philip, Seb, Rithy, Pam...

Merci pour ce début d'internat tonitruant ! et à bientôt pour une truffade ou un Captain'... !

Aux Grenoblois ; Julie, Kathy, Minh, Marion Leponey, Prue Prue, Elodie, Anne Cé M, Mélanie Min, Mélanie Moulis, Camille, Sara...

Merci pour votre gentillesse, votre soutien et votre bonne humeur qui m'ont été précieux ! A bientôt sur les pistes ?

Aux Lyonnais ; Anaïs, Vincent, Maud, AntHo, Elisa, Caryl, Anne Cécile R, Marie...

Merci pour tous ces bons moments partagés à Lyon, j'espère qu'il y en aura d'autres...

A mes amis,

Titi, Michel, Sarah, Denis, Lysiane,...

Merci pour vos encouragements !

SOMMAIRE

Remerciements	3
SOMMAIRE	8
Table des abréviations	13
Liste des tableaux	15
Liste des Figures	18
Introduction	21
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE Les Nouveaux Anticoagulants et le sujet âgé	22
1. Pourquoi une nouvelle classe d'anticoagulants ?	23
2. Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) : présentation.....	25
2.1 Pharmacologie	26
2.2 Pharmacocinétique.....	27
2.3 Indications.....	29
2.4 Plus efficaces et plus sécuritaires ? Résultats des essais cliniques.....	29
2.4.1 Dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de prothèse totale de hanche ou de genou.....	29
2.4.2 Dans la prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'Embolie Systémique chez le patient atteint de Fibrillation Auriculaire non Valvulaire.....	37
2.4.3 Dans le traitement des Thromboses Veineuses Profondes et la prévention des récurrences sous forme de Thrombose Veineuse Profonde ou d'Embolie Pulmonaire ...	41
2.4.4 Autres études cliniques	47
2.5 Aujourd'hui, quelle est la place des Nouveaux Anticoagulants dans la stratégie thérapeutique ?.....	48
2.5.1 Dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de prothèse totale de hanche ou de genou.....	48
2.5.2 Dans la prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'Embolie Systémique chez le patient atteint de Fibrillation Auriculaire non Valvulaire.....	49
2.5.3 Dans le traitement de la Thrombose Veineuse Profonde et la prévention des récurrences sous forme de Thrombose Veineuse Profonde et d'Embolie Pulmonaire	54

2.6 Les effets indésirables	55
2.7 Le risque hémorragique sous Nouveaux Anticoagulants : quels facteurs de risque ?	56
2.7.1 L'insuffisance rénale chronique	56
2.7.2 L'âge	58
2.7.3 Un poids faible (<50kg).....	59
2.7.4 Autres antécédents à risque hémorragique	60
2.8 Les interactions médicamenteuses.....	60
2.9 Les modalités de surveillance du traitement	64
2.9.1 Surveillance globale	64
2.9.2 Surveillance biologique	65
2.9.1.1 Généralités.....	65
2.9.1.2 Surveillance de routine	66
2.9.1.3 Examens en cas de suspicion de surdosage	67
2.10 Quelle est la conduite à tenir en cas de surdosage ?	68
2.11 Les Nouveaux Anticoagulants présentent-ils un intérêt économique ?	71
3 Le sujet âgé	72
3.1 Définition du sujet âgé	72
3.1.1 Le vieillissement.....	73
3.1.2 La polyopathie	74
3.1.3 La polymédication	75
3.2 Iatrogénie du sujet âgé.....	75
3.3 Sujet âgé et Anticoagulants	76
3.4 Les Nouveaux Anticoagulants Oraux, une solution ?	78
PARTIE ORIGINALE Qu'en est-il au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or ? Audit clinique.....	80
1 Contexte de l'étude.....	81
2 Objectifs	82
3 Matériel et méthodes.....	82
3.1 Cadre de réalisation de l'étude	82
3.2 Méthodologie	83
3.2.1 Introduction :	83
3.2.2 Etapes préliminaires	85
3.2.2.1 Choix du thème.....	85

3.2.2.2	Choix de la méthode ; type d'étude	86
3.2.2.3	Choix de la population.....	86
3.2.2.4	Choix de la période d'évaluation.....	88
3.2.2.5	Choix des référentiels	89
3.2.2.6	Construction des « outils » de l'audit	89
3.2.2.6.1	Construction des grilles de recueil.....	89
3.2.2.6.2	Choix des critères de conformité de l'audit	94
3.2.2.6.3	Construction des guides de remplissage	95
3.2.3	Réalisation de l'audit	96
3.2.3.1	Recueil des données	96
3.2.3.2	Formation	96
3.2.3.3	Méthode d'analyse des données	97
4	Description et analyse des résultats	97
4.1	Description des populations incluses	97
4.1.1	Description globale de la population incluse	97
4.1.2	Description de la population entrée sous Nouveaux Anticoagulants Oraux et dont la prescription est maintenue au cours de l'hospitalisation (grille 1).....	100
4.1.2.1	Données relatives aux patients	100
4.1.2.2	Données relatives à la prescription.....	107
4.1.3	Description de la population entrée sous Nouveaux Anticoagulants Oraux et dont la prescription sera arrêtée au cours de l'hospitalisation (grille 2).....	108
4.1.3.1	Données relatives aux patients	108
4.1.3.2	Données relatives à la prescription.....	113
4.1.4	Patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral est discutée et initiée au cours de l'hospitalisation (grille 3).....	115
4.1.4.1	Données relatives aux patients	115
4.1.4.2	Données relatives à la prescription.....	122
4.1.5	Patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral est discutée et réfutée (grille 4).....	123
4.1.5.1	Données relatives aux patients	123
4.1.5.2	Données relatives aux non- prescriptions.....	127
4.2	Analyse de conformité des prescriptions évaluées	128
4.2.1	Les Nouveaux Anticoagulants ont-ils été prescrits conformément aux indications des RCP ? (critère n°1)	128
4.2.2	Les posologies sont-elles conformes aux référentiels choisis ? (critère n°2)....	131

4.2.2.1 A l'entrée (critère 2a)	131
4.2.2.2 A l'initiation (critère 2b).....	133
4.2.2.3 A la sortie (critère 2c).....	134
4.2.3 Les prescriptions incluant un Nouvel Anticoagulant Oral comportent-elles des interactions médicamenteuses ? (critère n°3)	136
4.2.4 Les relais ont-ils été effectués conformément aux recommandations ? (critère n°4)	137
4.2.4.1 Relais Antivitamines K/Héparines → Nouvel Anticoagulant Oral.....	137
4.2.4.2 Relais Nouvel Anticoagulant Oral → Antivitamine K / Héparines	137
4.2.5 Discussion, conclusion de l'audit	138
4.2.5.1 Les critères d'initiation des Nouveaux Anticoagulants Oraux.....	138
4.2.5.2 L'insuffisance rénale : un motif d'arrêt ou de réfutation d'un traitement par Nouvel Anticoagulant Oral.....	139
4.2.5.3 Les effets indésirables	140
4.2.5.4 La question des troubles cognitifs : le paradoxe.....	140
4.2.5.5 Les facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques des patients en FA	141
4.2.5.6 Les interventions pharmaceutiques et le rôle du pharmacien.....	144
4.2.6 Limites et intérêts de l'audit	145
5 Mesures d'amélioration	147
5.1 Mesures d'amélioration auprès des prescripteurs et des pharmaciens : proposition d'un guide de bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux	148
5.1.1 Conception du guide de bon usage des NACO	148
5.1.1.1 Prescription d'un NACO	148
.....	150
5.1.1.2 Check list à vérifier avant toute nouvelle prescription de NACO.....	151
5.1.1.3 Relais	152
5.1.2 Utilisation du guide de bon usage des NACO.....	154
5.2 Mesures d'amélioration auprès des patients : amorce d'une démarche éducative auprès des patients	154
5.2.1 Proposition d'un guide / d'une plaquette « conseils » pour l'établissement	154
5.2.1.1 Analyse et critique des guides publiés par les 3 laboratoires	155
5.2.1.2 Elaboration d'un guide polyvalent adapté à la population gériatrique pour l'établissement.....	158
5.2.2 Conduite d'entretiens auprès des patients sortants	163

6. Bilan et Perspectives	164
6.1 Bilan.....	164
6.2 Perspectives.....	165
Conclusion.....	167
Références bibliographiques	169
Liste des Annexes	177

Table des abréviations

Par ordre alphabétique:

AINS : AntiInflammatoire Non Stéroïdiens

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASC : Aire Sous la Courbe

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

CHG : Centre Hospitalier Gériatrique

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : Agence Européenne du Médicament

EP : Embolie Pulmonaire

ES : Embolie Systémique

ESC: Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology)

ETEV : Evenements Thrombo-Emboliques Veineux

FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire

FDA : Food and Drug Administration

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : Hypertension Artérielle

IDM: Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INR : International Normalized Ratio

MG : Médecine Gériatrique

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

PGR : Plan de Gestion de Risque

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PTH : Prothèse Totale de Hanche

PTG : Prothèse Totale de Genou

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SLD : Soins de Longue Durée

SMR : Service Médical Rendu

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

Liste des tableaux

Liste des Tableaux :

Tableau I : NACO : Formes et dosages disponibles au mois d'aout 2013	25
Tableau II: Caractéristiques pharmacocinétiques des Nouveaux anticoagulants Oraux ...	27
Tableau III: Essais cliniques de phase III incluant le Dabigatran pour l'obtention de l'AMM dans la prévention de Evenements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de Prothèse Totale de Hanche ou de Genou	31
Tableau IV : Essais cliniques de phase III incluant le Rivaroxaban pour l'obtention de l'AMM dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de Prothèse Totale de Hanche ou de Genou	33
Tableau V : Essais cliniques de phase III incluant l'Apixaban pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de Prothèse Totale de Hanche ou de Genou	36
Tableau VI: Essais cliniques de phase III évaluant les NACO dans la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux et des Embolies Systémiques pour les patients atteints de Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire	39
Tableau VII : Essais cliniques de phase III évaluant les Nouveaux Anticoagulants Oraux dans le traitement curatif des TVP	43
Tableau VIII : Essais cliniques de phase III évaluant les NACO dans la prévention des récurrences de TVP sous forme de TVP ou d'EP	46
Tableau IX: Score de CHAD ₂ DS ₂ VASc.....	50
Tableau X: Risque d'Accident Vasculaire Cérébral en fonction du score de CHAD ₂ DS ₂ VASc	51

Tableau XI: Score HAS BLED	52
Tableau XII: Score HEMORR ₂ HAGE	53
Tableau XIII : Effets indésirables très fréquents et fréquents relevés au cours des essais cliniques.....	55
Tableau XIV: Inducteurs et inhibiteurs de la glycoprotéine P	61
Tableau XV : Interactions médicamenteuses du Thésaurus ANSM (56).....	63
Tableau XVI: Roue de la qualité ou roue de DEMING.....	84
Tableau XVII: Facteurs de risque hémorragiques retenus.....	91
Tableau XVIII: Score de CHAD ₂ DS ₂ VASc.....	92
Tableau XIX: Données à recueillir en fonction de la grille de recueil	93
Tableau XX: Critères de conformité et de non conformité	95
Tableau XXI: Répartition du risque hémorragique par population selon les critères du score HEMORR ₂ HAGE.	99
Tableau XXII : Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques retrouvés pour les patients sous Nouvel Anticoagulant Oral et dont la prescription a été maintenue au cours de l'hospitalisation (population 1) ; 1 ^{ère} partie	104
Tableau XXIII: Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques retrouvés pour les patients sous Nouvel Anticoagulant Oral et dont la prescription a été maintenue au cours de l'hospitalisation (population 1) ; 2 ^{ème} partie.....	105
Tableau XXIV: Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour les patients sous Nouvel Anticoagulant Oral et dont la prescription a été arrêtée au cours de l'hospitalisation (population 2)	112

Tableau XXV: Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour les patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral a été discutée et retenue par les gériatres (grille 3) : 1 ^{ère} partie.....	119
Tableau XXVI : Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour les patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral a été discutée et retenue par les gériatres (grille 3) 2 ^{ème} partie.....	120
Tableau XXVIII : Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour la population 4	126
Tableau XXIX: Répartition des motifs de non adaptation posologiques.....	135
Tableau XXX: Comparaison des scores HEMORR ₂ HAGE (risque hémorragique) et CHA ₂ DS ₂ VASc (risque thrombotique) :.....	142
Tableau XXXI : Schémas posologiques des NACO en fonction des indications.....	149
Tableau XXXII : Analyse des guides proposés par les laboratoires pharmaceutiques (partie 1)	156
Tableau XXXIII : Analyse des guides proposés par les laboratoires pharmaceutiques (partie 2)	157

Liste des Figures

Figure 1: 1+2+3 en gériatrie [schéma extrait du Programme PMSA de la HAS (70).....	73
Figure 2: Définition des groupes en fonction des situations cliniques rencontrées.....	87
Figure 3: Représentation du recueil des données	88
Figure 4: Description globale de la population incluse selon la situation clinique identifiée	97
Figure 5: Indications des prescriptions collectées	98
Figure 6: Répartition des prescriptions selon le principe actif	98
Figure 7: Répartition des âges dans la population 1	100
Figure 8: Qui s'occupe de la prise des traitements (population 1)?	101
Figure 9: Répartition des facteurs de risque hémorragiques dans la population 1	102
Figure 10: Fonction rénale à l'entrée (population 1)	106
Figure 11: Fonction rénale à la sortie (population 1)	106
Figure 12: Indication des NACO pour la population 1	107
Figure 13: Répartition des âges dans la population 2	109
Figure 14: Qui s'occupe de la prise des traitements (population 2)?	109

Figure 15: Répartition des facteurs de risque hémorragiques dans la population 2	110
Figure 16: Fonction rénale à l'entrée (population 2).....	113
Figure 17: Pour quelles raisons les NACO ont-ils été arrêtés ?	115
Figure 18: Répartition des âges dans la population 3	116
Figure 19: Dans quels services les nouvelles prescriptions de NACO ont elles été initiées?	116
Figure 20: Répartition des facteurs de risque hémorragique dans la population 3.....	117
Figure 21: Fonctions rénales à l'initiation d'un NACO.....	121
Figure 22 : Fonctions rénales à la sortie (population 3)	121
Figure 23: Répartition des âges dans la population 4	123
Figure 24 : Répartition des facteurs de risque hémorragiques dans la population 4	124
Figure 25: Conformité au critère 1	128
Figure 26: les posologies étaient-elles adaptées à l'entrée ?.....	132
Figure 27: Les posologies étaient-elles adaptées à l'initiation?	133
Figure 28: Les posologies étaient-elles conformes à la sortie ?	134
Figure 29 : Proposition d'une Liste des contre-indications à vérifier avant toute prescription de NACO	150
Figure 30 : Proposition de Check list à vérifier avant toute nouvelle prescription de NACO	151

Figure 31 : Proposition de document regroupant les modalités de relais.....	153
Figure 32 : Page 1 du Guide patient proposé (page de garde).....	159
Figure 33 : Page 2 du Guide patient proposé.....	160
Figure 34 : Page 3 du Guide patient proposé.....	161
Figure 35 : Page 4 du Guide patient proposé.....	162

Introduction

La mise sur le marché des Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) en prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies de Prothèse Totale de Hanche et de Genou a ébranlé la stratégie thérapeutique antithrombotique jusqu'alors dominée par les Antivitamines K. Ces nouveaux principes actifs sont présentés d'une part comme plus pratiques en raison d'une standardisation des schémas posologiques et d'une absence de surveillance biologique, mais également comme plus sécuritaires au regard des études cliniques de phase III et d'une marge thérapeutique plus large. Cependant, à la date de ce travail, on ne dispose ni de tests biologique de routine validé, ni d'antidote en cas de surdosage. L'ANSM fait état d'un nombre croissant de déclaration d'effets indésirables hémorragiques, ce alors que les NACO obtiennent des extensions d'AMM dans la Fibrillation Auriculaire et la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse.

En raison de la prévalence élevée de ces 2 pathologies au sein de la population gériatrique, les sujets âgés sont très souvent éligibles à un traitement anticoagulant, mais également trop fréquemment les première victimes de leur iatrogénie.

Devant cette problématique et le nombre croissant de prescriptions au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or, il est apparu nécessaire de faire un état des lieux des pratiques de l'établissement à travers un audit, et de proposer des mesures d'amélioration en regard des résultats obtenus.

De ce fait, une première partie bibliographique est consacrée à la présentation des NACO qui n'ont par ailleurs de « Nouveau » plus que leur nom, mais l'appellation a été gardée dans ce travail afin d'éviter toute confusion. La problématique du sujet âgé est également évoquée.

La seconde partie, quant à elle, est consacrée à l'Audit clinique réalisé et à la présentation des mesures d'amélioration proposées.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Les Nouveaux Anticoagulants et le sujet âgé

1. Pourquoi une nouvelle classe d'anticoagulants ?

En raison de leurs nombreuses indications, les anticoagulants représentent une classe médicamenteuse largement prescrite. En 2011, on estime qu'environ 4% de la population française a reçu un traitement anticoagulant. La même année, pour les patients affiliés au régime général de la Sécurité Sociale, 1,7 millions de personnes ont reçu au moins un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM), 54000 de l'héparine standard, 1,1 million ont été sous traitement Antivitamines K (AVK) et 53000 sous Nouvel Anticoagulant Oral. On remarque également que l'exposition augmente avec l'âge; 13,3% des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à une anticoagulation en 2011(1).

Pendant plusieurs années, les héparines, le Fondaparinux et les AVK sont restés les uniques représentants de cette classe médicamenteuse.

Cependant, en parallèle de leur large utilisation, ces traitements sont associés à un risque iatrogénique élevé. Les enquêtes ENEIS-1 (Enquête Nationale sur les Evènements liés aux Soins) (en 2004) et 2 (en 2009) ont montré que les anticoagulants sont au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves : ils représentent, en 2004 et en 2009 respectivement 37% et 31% des évènements indésirables graves liés au médicament (1).

Concernant l'héparinothérapie, au cours d'un traitement curatif, la fréquence des accidents hémorragiques graves est estimée à 2% (2). Ce risque est majoré chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale, pour les poids inférieurs à 40kg, avec certaines associations médicamenteuses (acide acétylsalicylique, Antiinflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), antiplaquettaires), s'il y a des lésions susceptibles de saigner, ou lorsque les recommandations de bon usage ne sont pas respectées (prolongations de traitement au-delà des durées préconisées) (1).

Cependant, l'évènement le plus redouté sous héparinothérapie est la Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH), qui survient plus fréquemment sous Héparine Non Fractionnée (HNF) (3% en milieu chirurgical, 1% en milieu médical) que sous HBPM (inférieure à 1%)(3).

Concernant les AVK, leur iatrogénie est bien connue ; en 2007, l'étude EMIR (Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) a effectivement prouvé que les AVK correspondaient à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3%) (4). Même lors d'un traitement par AVK bien équilibré, alors que le risque de récurrence thrombo-embolique est faible, voire égal à 0, on estime l'incidence des saignements graves à 3% par an, ce qui correspond à 17000 hospitalisations (5). On compte entre 5000 et 6000 accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an (1). Ces résultats se sont confirmés au cours de l'étude ENEIS-2, durant laquelle les AVK ont généré 50% des Evènements Indésirables Graves dus aux anticoagulants, représentant 1 événement indésirable grave lié au médicament sur 6 (6).

De plus, en raison de leurs facilités d'administration en comparaison des héparines, les AVK sont très prescrits ; et les chiffres de consommation ont par ailleurs quasiment doublé durant ces 10 dernières années, passant de 7,5 à 13,8 millions de boîtes vendues (1).

La iatrogénie due aux AVK s'explique par différents éléments. Tout d'abord, la marge thérapeutique est étroite, c'est-à-dire que leur concentration minimale d'efficacité est très proche du seuil de surdosage. Il est ainsi estimé que durant 65% du temps, les patients sont en dehors de la zone thérapeutique (1). Ce phénomène est d'autant plus important qu'ils sont exposés à une grande variabilité intra et interindividuelle. De plus, le délai pour obtenir un effet thérapeutique est long, ainsi que leur demi-vie d'élimination, et la disparition de l'effet anticoagulant se trouve ainsi prolongé dans le temps ce qui est un problème lors de surdosage. Ils sont également exposés à un grand nombre d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi qu'avec l'alimentation.

Ces éléments imposent au patient une observance rigoureuse du traitement, et un suivi biologique régulier par mesure de l'INR. Ces examens à répétition peuvent être vécus comme une contrainte, et sont difficiles à effectuer chez des sujets en refus de soins. De plus, selon le résultat obtenu, ils peuvent mener à des modifications de posologie du traitement, qui peuvent constituer un risque d'erreur important.

C'est au regard de ce risque iatrogène important qu'il paraissait nécessaire de développer une nouvelle classe d'anticoagulants, présentant comme les AVK l'avantage d'une prise par voie orale, mais garantissant une meilleure sécurité d'emploi.

2. Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) : présentation

Au mois de juillet 2013, les Nouveaux Anticoagulants Oraux sont présents sur le marché européen à travers 3 principes actifs :

- Le Dabigatran (PRADAXA®) ;
- Le Rivaroxaban (XARELTO®) ;
- L'Apixaban (ELIQUIS®).

L'Edoxaban est actuellement en cours d'évaluation en Europe, mais déjà commercialisé au Japon.

Tableau I : NACO : Formes et dosages disponibles au mois d'aout 2013

	Nom de spécialité	Forme galénique	Dosages disponibles	Laboratoire
Dabigatran	Pradaxa®	Gélule	75mg 110mg 150mg	Boehringer Ingelheim
Rivaroxaban	Xarelto®	Comprimé	10mg 15mg 20mg	Bayer
Apixaban	Eliquis®	Comprimé	2.5mg 5mg	Bristol Myers Squibb

2.1 Pharmacologie

Les NACO sont caractérisés par une action directe sur les facteurs de coagulation, contrairement aux AVK, qui agissent par l'intermédiaire de la vitamine K.

Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont des inhibiteurs directs et hautement sélectifs du facteur X activé. L'inhibition du facteur X interrompt les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation sanguine, inhibant en conséquence la formation de thrombine et le développement du thrombus. Ils n'ont aucune action directe sur la thrombine, ni sur les plaquettes (7) (8).

Le Dabigatran est un inhibiteur direct, puissant, compétitif et réversible de la thrombine. Il inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. L'inhibition de la thrombine empêche la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de coagulation, bloquant ainsi la formation de caillot (9).

2.2 Pharmacocinétique

Le tableau II résume les caractéristiques pharmacocinétiques des NACO.

Tableau II: Caractéristiques pharmacocinétiques des Nouveaux anticoagulants Oraux

(7) (8) (9)

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Absorption	Biodisponibilité	6,5% Augmente de 75% si ouverture de la gélule	80 à 100%	50%
	Cmax	0,5 à 2h après la prise 6h en post opératoire	2à4h	2à 4h
	Substrat de la glycoprotéine P	X	X	X
Distribution	Liaison aux protéines plasmatiques	34-35%	92 à 95%	87%
	Volume de distribution	60 à 70 Litres	50 Litres	21 Litres
Métabolisme et élimination	Élimination	85% par voie urinaire sous forme inchangée 6% par voie fécale	2/3 est métabolisé → 50% d'élimination rénale →50% d'élimination fécale. 1/3 éliminé sous forme inchangée.	25% est métabolisé, avec une élimination fécale majoritaire 27% élimination rénale + élimination biliaire et intestinale directe
	Clairance totale	100 ml/min	10 L/h	3,3 L/h
	Métabolisme	Peu métabolisé, réactions de conjugaison	Cytochrome p450 3A4 (Cyt p1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2 de façon minoritaire)	Cytochrome p450 3A4, cytochrome 2J2
	Demi vie	11h Si doses multiples: 12 à 14h	5 à 9h chez sujets jeunes 11 à 13h chez sujets âgés	12h

Ces nouveaux médicaments sont caractérisés par l'obtention rapide de leur concentration maximale, ce qui leur confère une action rapide.

Concernant le Dabigatran, il est administré sous forme de Dabigatran étéxilate, rapidement converti dans le plasma par une esterase en Dabigatran. La concentration maximale est plus lente à obtenir en post opératoire, en raison de facteurs divers comme l'anesthésie, la parésie gastro-intestinale et les effets chirurgicaux. Il est également important de souligner que la biodisponibilité du Dabigatran augmente de 75% si les gélules sont ouvertes, et expose donc le patient à un haut risque hémorragique. Le patient doit donc être informé qu'il ne faut pas ouvrir, ni mâcher la gélule. Il faut également donner cette consigne à toute personne aidant à l'administration de ces traitements.

L'alimentation n'a aucun effet sur l'absorption pour le Dabigatran et l'Apixaban. En revanche, elle augmente l'Aire Sous la Courbe (ASC) du Rivaroxaban de 39% : il est donc recommandé de prendre le Rivaroxaban au cours d'un repas, ce qui permet d'obtenir une absorption complète et une biodisponibilité proche de 100% (10).

Ces trois principes actifs sont des substrats de la glycoprotéine P : ils seront donc à l'origine d'interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs de ce transporteur. Les inhibiteurs de la glycoprotéine P exposent à des risques de surdosage en augmentant la concentration plasmatique du principe actif. Les inducteurs de la glycoprotéine P peuvent être à l'origine d'une inefficacité du traitement anticoagulant, et donc d'un risque thrombotique, par diminution de l'absorption du principe actif.

Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont majoritairement métabolisés par le Cytochrome p450 3A4, entraînant un risque important d'interactions médicamenteuses avec les nombreux inducteurs et inhibiteurs de ce cytochrome. Ils sont ensuite éliminés par voie rénale ou fécale.

Le Dabigatran est quasiment totalement éliminé sous forme inchangée, par voie urinaire. Il est dialysable.

Les demi-vies d'élimination sont courtes, limitant ainsi leur action pharmacologique et toute prolongation du risque hémorragique, effet connu sous Antivitamines K. Elles sont toutes prolongées en cas d'insuffisance rénale.

2.3 Indications

Le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban sont indiqués dans :

- La prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux (ETEVE) lors des chirurgies programmées de Prothèse Totale de Hanche (PTH) et de Genou (PTG) (7)(8)(9)
- La prévention de l'Accident Vasculaire Cerebral (AVC) et de l'Embolie Systémique (ES) chez les patients adultes avec une Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (FANV) associée à des facteurs de risque (antécédents d'Accident Vasculaire Cérébral, d'Accident Ischémique Transitoire (AIT), ou d'Embolie Systémique, Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche inférieure (FEVG) à 40%, Age > ou égal à 75 ans, ou un âge > 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une Hypertension Artérielle (HTA)). (7)(8)(9)

Le Rivaroxaban est de plus indiqué dans le traitement de la Thrombose Veineuse profonde (TVP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'Embolie Pulmonaire (EP) suite à une TVP (7).

Depuis mars 2013, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) s'est déclaré favorable à une extension d'indication du Rivaroxaban dans la prévention des évènements athérombotiques après un Syndrome Coronarien Aigu (SCA), suite aux résultats de l'étude ATLAS ACS (11).

2.4 Plus efficaces et plus sécuritaires ? Résultats des essais cliniques

2.4.1 Dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de prothèse totale de hanche ou de genou

Il s'agit de la première indication pour laquelle les NACO ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- Pour le Dabigatran ; dans la PTH avec RE-NOVATE (Dabigatran 150mg/jour, Dabigatran 220mg/jour, Enoxaparine 40mg/jour) (12) et RE-NOVATE II (mêmes

comparatifs, étude confirmatoire) (13); et dans la PTG avec RE-MODEL (Dabigatran 150mg/jour, Dabigatran 220mg/jour, Enoxaparine 40mg/jour)(14).

L'ensemble des essais cliniques menés avec le Dabigatran sont inclus dans un programme nommé « REVOLUTION »

- Pour le Rivaroxaban : Dans la PTH avec RECORD 1 (Rivaroxaban 10mg/jour versus Enoxaparine 40mg/jour pendant 35 jours) (15); et dans la PTG avec RECORD-3 (Rivaroxaban 10mg/jour pendant 14 jours et Enoxaparine 40mg/jour pendant 14 jours) (16).
- Pour l'Apixaban : Dans la PTH avec ADVANCE-3 (Apixaban 2,5mg x2 par jour versus Enoxaparine 40mg/jour pendant 35 jours) (17) et dans la PTG avec ADVANCE-2 (Apixaban 2,5mg x 2 par jour versus Enoxaparine 40mg/jour pendant 14 jours) (18).

Ces essais sont présentés dans les tableaux III, IV, V.

Tableau III: Essais cliniques de phase III incluant le Dabigatran pour l'obtention de l'AMM dans la prévention de Evenements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de Prothèse Totale de Hanche ou de Genou(2)(12)(13)(14)

Nouvel Anticoagulant		DABIGATRAN		
Nom de l'essai (indications)	RE-NOVATE (Prothèse Totale de Hanche)	RENOVATE II (Prothèse Totale de Hanche)	RE-MODEL (Prothèse Totale de Genou)	
Nombre de patients inclus	3494	2055	2101	
Bras de randomisation	→ Dabigatran 150mg/j en 1 prise (demi-dose 1 à 4h après la chirurgie) n=1174 → Dabigatran 220mg/j en 1 prise (demi-dose 1 à 4h après la chirurgie) n=1157 → Enoxaparine 40mg 1/j (1 ^{ère} injection la veille de la chirurgie) n=1162	→ Dabigatran 220mg/j (demi-dose 1 à 4h après la chirurgie) n=1010 → Enoxaparine 40mg 1/j (1 ^{ère} injection la veille de la chirurgie) n=1003	→ Dabigatran 150mg/j en 1 prise (demi-dose 1 à 4h après la chirurgie) n=708 → Dabigatran 220mg/j en 1 prise (demi-dose 1 à 4h après la chirurgie) n=694 → Enoxaparine 40mg 1/j (1 ^{ère} injection la veille de la chirurgie) n=699	
Durée du traitement	28 à 35 jours	28 à 35 jours	6 à 10 jours	
Plan expérimental	Randomisée, double aveugle	Randomisée, double aveugle	Randomisée, double aveugle	
Type d'étude	Non infériorité	Non infériorité	Non infériorité	
Critère principal d'efficacité	Critère composite associant ETEV totaux + décès de toutes causes survenus au cours du traitement	Critère composite associant ETEV totaux + décès de toutes causes survenus au cours du traitement	Critère composite associant ETEV totaux + décès de toutes causes survenus au cours du traitement	
Résultat	NON INFERIORITE	NON INFERIORITE	NON INFERIORITE	
Critère principal de sécurité	Incidence des événements hémorragiques majeurs, non majeurs et mineurs	Incidence des événements hémorragiques majeurs, non majeurs et mineurs	Incidence des événements hémorragiques majeurs, non majeurs et mineurs	
Résultat	TOLERANCE SIMILAIRE	TOLERANCE SIMILAIRE	TOLERANCE SIMILAIRE	

On notera que l'étude RE-MOBILIZE, évaluant l'efficacité du Dabigatran versus Enoxaparine à la posologie de 30mgx2 par jour dans la pose de PTG n'a pas été retenue par la Haute Autorité de Santé (HAS) en raison du schéma d'administration non conforme aux recommandations de l'Autorisation de Mise sur le Marché en Europe. Cet essai a en revanche été pris en compte par la FDA (Food and Drug Administration), car conforme aux recommandations américaines. Cependant, elle n'a pas délivré d'AMM au Dabigatran dans cette indication, car il montrait une infériorité du Dabigatran à l'Enoxaparine (2) (19).

Au vu de ces études cliniques, la HAS a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) du Dabigatran était important. En revanche, l'Amélioration du Service Médical Rendu est de 5, car il n'apporte pas de progrès thérapeutique en comparaison de l'Enoxaparine. L'intérêt de disposer d'une forme orale dans cette indication a tout de même été souligné (20).

Un plan de Gestion de Risque (PGR) Européen accompagne l'AMM, préconisant la surveillance du risque hémorragique, en particulier pour les populations à risque (les insuffisants rénaux modérés, les malades âgés et les poids inférieurs à 50kg, ainsi que le risque d'atteinte hépatique, même si ce risque s'est avéré faible au cours des études cliniques (il fait suite au retrait du Ximelagatran, autre inhibiteur de la thrombine activée, pour lequel l'hépatotoxicité a été identifiée tardivement au cours des études cliniques)) (21). De plus, des études de suivi observationnelles notamment au sein des populations à risque sont conduites en vue d'avoir un meilleur recul sur le produit, et de définir ses effets sur des populations particulières (2) (20).

On peut noter qu'au Canada, le Dabigatran a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication, mais n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables : l'équivalent de la commission de transparence de la HAS l'a effectivement refusé pour « valeur thérapeutique non satisfaisante » (2).

Tableau IV : Essais cliniques de phase III incluant le Rivaroxaban pour l'obtention de l'AMM dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de Prothèse Totale de Hanche ou de Genou (2)(15)(16)

Nouvel Anticoagulant		RIVAROXABAN	
Nom de l'essai (indications)	RECORD 1 (Prothèse Totale de Hanche)	RECORD 3 (Prothèse Totale de Genou)	
Nombre de patients inclus	4541	2531	
Bras de randomisation	→Rivaroxaban 10mg/j (1 ^{ère} dose 6 à 8h après fermeture de la plaie si hemostase obtenue) n=2266 →Enoxaparine 40mg SC 1/jour (1 ^{ère} injection la veille de l'intervention) n=2275	→Rivaroxaban 10mg/j (1 ^{ère} dose 6 à 8h après fermeture de la plaie si hemostase obtenue) n=1254 →Enoxaparine 40mg SC 1/jour (1 ^{ère} injection 12h avant l'intervention) n=1277	
Durée du traitement	31 à 39 jours	11 à 15 jours	
Plan experimental	Double aveugle et double placebo	Double aveugle et double placebo	
Type d'étude	Non infériorité puis supériorité	Non infériorité puis supériorité	
Critère principal d'efficacité	Critère composite associant ETEV totaux + décès de toutes causes survenus dans les 13 à 17 jours suivant l'intervention	Critère composite associant ETEV totaux + décès de toutes causes survenus au cours du traitement	
Résultat	Réduction du risque relatif de 70% pour le critère principal : SUPERIORITE du Rivaroxaban	Réduction du risque relatif de 49% pour le critère principal : SUPERIORITE du Rivaroxaban	
Critère principal de sécurité	Evènements hémorragiques majeurs pendant la durée du traitement	Evènements hémorragiques majeurs pendant la durée du traitement et jusqu'à 2 jours après la dernière prise de traitement	
Résultat	TOLERANCE SIMILAIRE	TOLERANCE SIMILAIRE	

Deux autres études, RECORD-2 et RECORD-4, menées respectivement dans des contextes de pose de Prothèse Totale de Hanche et de Genou, n'ont pas été retenues par la HAS pour les raisons suivantes :

- Dans RECORD-2, les durées de traitement thrombo-emboliques étaient différentes selon le bras (5 semaines pour le Rivaroxaban, contre 2 semaines pour l'Enoxaparine), ce qui ne permet pas de savoir si l'efficacité de l'un ou de l'autre des traitements provient du médicament en lui-même ou de la durée de la thérapeutique anti-coagulante.
- Dans RECORD-4, le schéma d'administration de l'Enoxaparine n'était pas conforme aux recommandations de la HAS, et n'a donc pas été retenu (de la même façon que pour l'essai RE-MOBILIZE pour le Dabigatran).

Dans l'étude RECORD-1, la supériorité a effectivement été démontrée pour le critère principal, mais elle ne réduit pas l'incidence des décès, ni des Evénements Thromboemboliques Symptomatiques (= Embolies Pulmonaires et Thrombose Veineuse Profonde symptomatique). La supériorité du Rivaroxaban pour l'efficacité clinique n'a donc pas été prouvée versus Enoxaparine dans cette étude. En revanche, elle a été prouvée dans RECORD-3 (2) (15) (16).

Pour ces 2 études, il faut souligner qu'il y a eu un biais d'attrition important (32% pour RECORD-1 et 37% pour RECORD-3) : ce biais est lié aux malades randomisés qui sont écartés de l'analyse, et qui correspondent à des patients perdus de vue, ou pour lesquels les données sont manquantes (2).

La HAS a considéré que le SMR par le Rivaroxaban était important. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) a été considérée comme mineure en termes d'efficacité par rapport à l'Enoxaparine (niveau 4) (22).

Un PGR accompagne l'Autorisation de Mise sur le Marché (23), préconisant

- Une surveillance étroite du risque de saignement, en particulier chez les insuffisants rénaux sévères
- Une surveillance des fonctions hépatique et pancréatique (des augmentations transitoires des enzymes pancréatiques sont survenues durant les essais cliniques)

- Une surveillance de la fonction rénale, une augmentation de la créatinine à des valeurs supérieures à la normale ayant été relevée au cours des essais de phase III.

Tableau V : Essais cliniques de phase III incluant l'Apixaban pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de Prothèse Totale de Hanche ou de Genou
(2) (17) (18)

Nouvel Anticoagulant Nom de l'essai (indications)	APIXABAN	
	ADVANCE-2 (Prothèse Totale de Genou)	ADVANCE-3 (Prothèse Totale de Hanche)
Nombre de patients	3054	5406
Bras de randomisation	→ Apixaban 2,5mgx2/jour, débuté 12 à 24h après la chirurgie et poursuivi pendant 10 à 14 jours (n=1528) → Enoxaparine 40mg/jour, débuté 12h avant la chirurgie, poursuivi pendant 10 à 14 jours (n=1529)	→ Apixaban 2,5mgx2/jour, débuté 12 à 24h après la chirurgie et poursuivi 35 jours (n=2708) → Enoxaparine 40mg/jour, débuté 12h avant la chirurgie et poursuivi pendant 10 à 14 jours (n=2699)
Durée du traitement	12 jours	35 jours
Plan experimental	Double aveugle, double placebo	Double aveugle, double placebo
Type d'étude	Non infériorité	Non infériorité
Critère principal d'efficacité	Critère composite de TVP asymptomatiques et symptomatiques, EP non mortelles et toutes causes de décès	
Résultats	SUPERIORITE de l'Apixaban	Reduction du risque de 64% sur le critère principal : supériorité de l'Apixaban
Critère principal de sécurité	Saignements durant la période de traitement ou dans les 2 jours après la dernière dose de médicament à l'étude	
Résultats	TOLERANCE SIMILAIRE	TOLERANCE SIMILAIRE

De la même façon que pour les études RE-MOBILIZE et RECORD-4, l'étude ADVANCE-1, menée dans les pose de PTG, n'a pas été retenue par la HAS en raison du schéma posologique de l'Enoxaparine non conforme aux recommandations Européennes (2).

Le Service Médical Rendu est considéré comme important par la HAS, et l'ASMR est considérée comme mineure (niveau 4) (24).

L'Apixaban fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (25).

Pour les 3 principes actifs, les essais cliniques ont ainsi conduit au moins à des non infériorité, voire à des supériorités pour le Rivaroxaban versus le traitement de référence, l'Enoxaparine.

Cependant, il se pose la question de la transposabilité de ces études dans la « vraie vie », et notamment au sein de la population âgée, la moyenne d'âge des populations pour les 3 essais étant inférieure à celle annoncée par le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) dans ces mêmes indications (20) (22) (24).

2.4.2 Dans la prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'Embolie Systémique chez le patient atteint de Fibrillation Auriculaire non Valvulaire

Au total, quatre essais cliniques de phase III ont été menés dans cette indication :

- Pour le Dabigatran, l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term anticoagulation therapY) (26), qui comportait 3 bras de randomisation :
 - ➔ Dabigatran 150mgx 2 par jour
 - ➔ Dabigatran 110mg x 2 par jour
 - ➔ Warfarine à dose ajustée de façon à ce que l'INR soit compris entre 2 et

- Pour le Rivaroxaban, l'étude ROCKET- AF (27) (28), qui comportait 2 bras de randomisation :
 - ➔ Rivaroxaban 20mg en 1 fois par jour (posologie diminuée à 15mg par jour en cas d'insuffisance rénale modérée)
 - ➔ Warfarine à dose ajustée de façon à ce que l'INR soit compris entre 2 et 3

- Pour l'Apixaban, 2 essais de phase III ont été menés dans cette indication :

L'essai ARISTOTLE (29), dont les 2 bras de randomisation étaient :

- ➔ Apixaban 5mg x 2 par jour (avec réduction de posologie à 2,5mg x 2 par jour pour les sujets de plus de 80 ans, dont le poids est inférieur à 60kg, dont la créatinine sérique est supérieure ou égale à 133 mmol/litre),
- ➔ Warfarine à dose ajustée de façon à ce que l'INR soit compris entre 2 et 3

L'essai AVERROES (30), qui comparait l'acide acétylsalicylique à l'Apixaban.

Le tableau VI résume les essais de phase III menés dans la FANV.

Tableau VI: Essais cliniques de phase III évaluant les NACO dans la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux et des Embolies Systémiques pour les patients atteints de Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (2) (26) (27) (28) (29) (30)

Nouvel anticoagulant	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Nom de l'essai	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Nombre de patients inclus	18113	14264	18201
Bras de randomisation	→Dabigatran 110x2/j (n=6015) →Dabigatran 150x2/j (n=6076) →Warfarine à dose ajustée pour INR entre 2 et 3 (n=6022)	→Rivaroxaban 20mg (ou dose ajustée de 15mg si insuffisance rénale modérée à l'inclusion) →Warfarine à dose ajustée pour INR entre 2 et 3	→Apixaban 5mgx2 par jour (ou 2,5mg pour les patients de plus de 80ans, si poids <60kg, ou si créatinine sérique est supérieure ou égale à 133moles/litre) (n=9120) →Warfarine à dose ajustée pour INR entre 2 et 3 (n=9081)
Durée du traitement	Suivi moyen de 2 ans		22 mois
Plan expérimental	Aveugle pour les 2 doses de Dabigatran Ouvert pour la Warfarine	Double aveugle	Double aveugle
Type d'étude	Non infériorité	Non infériorité	Non infériorité puis supériorité
Critère principal d'efficacité	Incidence d'Accidents Vasculaires Cérébraux ou d'Embolie Systémique	Incidence d'Accidents Vasculaires Cérébraux ou d'Embolie Systémique	Incidence d'Accidents Vasculaires Cérébraux ou d'Embolie Systémique
Résultat	Dabigatran 110 vs Warfarine : → NON INFERIORITE Dabigatran 150 vs Warfarine : → SUPERIORITE (réduction de 35%)	NON INFERIORITE	SUPERIORITE
Critère principal de sécurité	Incidence d'hémorragies majeures	Incidence d'hémorragies majeures et de saignements non majeurs cliniquement significatifs	Saignements majeurs, selon les critères de la Société Internationale sur la thrombose et l'hémostase (ISTH)
Résultat	Dabigatran 110 vs Warfarine : meilleure tolérance Dabigatran 150 vs Warfarine : Tolérance similaire	Tolérance similaire	Meilleure tolérance

Concernant les critères de tolérance, pour l'étude RE-LY, la Warfarine a été associée à un plus fort taux d'AVC hémorragiques que le Dabigatran 150mg. Cette tendance se retrouve pour les saignements mettant en jeu le pronostic vital, les saignements intracrâniens et les saignements majeurs ou mineurs. En revanche, un plus grand nombre de saignements gastro-intestinaux est à relever sous Dabigatran 150 versus la Warfarine. Parmi les autres critères de tolérance, on note qu'un taux plus important d'Infarctus Du Myocarde (IDM) a été observé pour les 2 doses de Dabigatran. Les effets indésirables statistiquement plus fréquents sous Dabigatran étaient les troubles digestifs à type de dyspepsie, respectivement à 11,8% sous Dabigatran 110mg, et 11,3% sous Dabigatran 150mg, contre 5,8% sous Warfarine.

Afin de mieux définir le profil de sécurité à long terme pour les 2 doses de Dabigatran, une étude d'extension, RELY-ABLE, est actuellement en cours.

Dans l'essai ROCKET-AF, le Rivaroxaban a également été associé avec un nombre plus faible de saignements intracrâniens que la Warfarine.

Ce bénéfice se retrouve également pour l'Apixaban dans ARISTOTLE, où le nombre d'Accidents Vasculaires Cérébraux hémorragiques est réduit de près de moitié en comparaison de la Warfarine.

La Haute Autorité de Santé a considéré que le Service Médical Rendu était important pour les 3 principes actifs. L'Amélioration du Service Médical Rendu est considérée comme faible pour l'Apixaban (niveau 4). Le Dabigatran et le Rivaroxaban n'apportent en revanche pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (niveau 5) (31) (32) (33).

AVERROES, une autre étude menée dans la Fibrillation Auriculaire comparait l'acide acétylsalicylique à l'Apixaban, mais celle-ci a été arrêtée prématurément, en raison d'une réduction de 55% du risque d'AVC pour le groupe Apixaban, et ce sans augmentation des saignements majeurs (30).

Il est important de noter que l'essai RE-LY a fait l'objet de nombreuses critiques. En effet, l'absence de véritable double aveugle a pu entraîner un biais dans le signalement des effets indésirables. De plus, on dénombre 20% d'arrêts de traitement au cours de l'étude, ce qui signifie que 20% des données sont manquantes ou ne correspondent pas à l'évaluation d'un traitement bien observé (2). Il est également intéressant de noter que la FDA n'a pas accordé d'AMM pour le dosage à 110mg, avançant une impossibilité à définir une

population chez qui la posologie la plus faible ne serait pas désavantageuse en comparaison d'un traitement par 150mg 2 fois par jour. Ils préconisent ainsi la posologie de 75mg 2 fois par jour chez les insuffisants rénaux, posologie qui n'a pas été validée dans des études cliniques, mais sur des modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (2).

Des comparaisons des études cliniques ont été effectuées, et concluent à une absence de différence d'efficacité entre l'Apixaban, le Dabigatran et le Rivaroxaban pour prévenir la survenue des AVC et des ES. Concernant la tolérance, l'Apixaban serait associé à un risque moins important d'hémorragies majeure et gastro-intestinale que le Dabigatran 150 et le Rivaroxaban. Cependant, des comparaisons entre essais cliniques sont souvent trop hasardeuses, en raison des différences entre les études.

2.4.3 Dans le traitement des Thromboses Veineuses Profondes et la prévention des récurrences sous forme de Thrombose Veineuse Profonde ou d'Embolie Pulmonaire

Dans le traitement curatif des TVP, les essais cliniques de phase III sont les suivants :

- pour le Dabigatran : RE-COVER, et l'étude confirmatoire RE-COVER II (2) (34) (35) qui comportaient 2 bras de randomisation :
 - ➔ Traitement parentéral (HNF, HBPM ou Fondaparinux) suivi de Dabigatran 150mg x2 par jour
 - ➔ Warfarine à dose ajustée de façon à ce que l'INR soit compris entre 2 et 3

- pour le Rivaroxaban : EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-EP(36) (37), dont les 2 bras de randomisation étaient :
 - ➔ Rivaroxaban 15mg x 2 par jour pendant 3 semaines, puis 20mg par jour en 1 prise
 - ➔ Enoxaparine 40mg SC 1mg/kg x 2 par jour puis Warfarine ou Acénocoumarol en relais, débutant 48h après la randomisation

- pour l'Apixaban : AMPLIFY(2), comportant les bras de randomisation suivants :
 - ➔ Apixaban 10mg x 2 par jour pendant 7 jours, puis 5mg 2 fois par jour
 - ➔ Enoxaparine 40mg SC 1mg/kg x 2 par jour puis Warfarine en relais

Aujourd'hui, seul le Rivaroxaban possède une AMM dans cette indication.

Le tableau VII présente les données d'efficacité et de tolérance de ces essais.

Tableau VII : Essais cliniques de phase III évaluant les Nouveaux Anticoagulants Oraux dans le traitement curatif des TVP (2) (34) (36)

Nouvel anticoagulant	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Nom de l'essai	RE-COVER / RECOVER II (TVP ou EP)	EINSTEIN-DVT (TVP) / EINSTEIN-EP (EP)	AMPLIFY (TVP ou EP)
Nombre de patients inclus	2539 / 2589	3449 / 4832	4816
Bras de randomisation	→ Traitement parentéral (HNF, HBPM ou Fondaparinux) suivi de Dabigatran 150mg x2 par jour en relais → Warfarine à dose ajustée de façon à ce que l'INR soit compris entre 2 et 3	→ Rivaroxaban 15mg x 2 par jour pendant 3 semaines, puis 20mg par jour en 1 prise → Enoxaparine 40mg SC 1mg/kg x 2 par jour puis Warfarine ou Acénocoumarol en relais, débutant 48h après la randomisation	→ Apixaban 10mg x 2 par jour pendant 7 jours, puis 5mg 2 fois par jour → Enoxaparine 40mg SC 1mg/kg x 2 par jour puis Warfarine en relais
Durée du traitement	6 mois au total (durée médiane du traitement parentéral: 9 jours)	3, 6 ou 12 mois selon la cause suspectée de la TVP ou de l'EP	12 mois
Plan expérimental	Double aveugle	Ouvert pour les 2 bras de randomisation	Double aveugle
Type d'étude	Non infériorité	Non infériorité	Supériorité
Critère principal d'efficacité	Incidence des récurrences des thromboses symptomatiques, létales ou non.	Incidence des récurrences de TVP symptomatiques et d'EP fatales ou non	TVP récurrente ou EP
Résultat	NON INFERIORITE	NON INFERIORITE	NON INFERIORITE
Critère principal de sécurité	Incidence des événements hémorragiques au cours du traitement, fonction hépatique, SCA et autres effets indésirables.	Incidence des hémorragies majeures et des saignements non majeurs cliniquement significatifs.	Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs
Résultat	Tolérance similaire voire supérieure du Dabigatran concernant les hémorragies non majeures	Meilleure Tolérance pour le Rivaroxaban	Meilleure Tolérance pour l'Apixaban

Pour les essais RE-COVER, on retrouve un nombre important d'arrêts de traitement dans le bras Dabigatran (16% des patients), et ce principalement en raison de troubles digestifs, effet indésirable déjà mis en évidence dans RE-LY. La principale limite en comparaison des autres études est l'administration d'un traitement parentéral en première phase, ce qui n'a pas permis de prouver l'efficacité du Dabigatran en monothérapie. Ce choix de randomisation provient des essais du Ximélagatran, premier NACO qui a été évalué, et qui avait été associé à un taux de récurrences précoces d'ETEVE plus élevé que le traitement standard HBPM/AVK.

Le laboratoire Boehringer Ingelheim a fait savoir le 24 juin 2013 qu'il avait déposé une demande d'AMM dans cette indication à l'EMA pour le Dabigatran.

A la suite de l'essai EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-EP, le Rivaroxaban a pu obtenir l'AMM dans la phase aiguë des TVP et des EP, avec une ASMR de niveau 5 et un SMR important (38).

Pour AMPLIFY, l'Apixaban a été jugé plus sûr que le traitement standard, en raison d'un nombre de saignements majeurs inférieurs.

Les essais menés dans la prévention secondaire des récurrences de MTEVE sous forme de TVP et d'EP (2) sont les suivants :

- Pour le Dabigatran, les études RE-MEDY et RE-SONATE, dont les 2 bras de randomisation sont respectivement :

- ➔ Dabigatran 150mg x 2 par jour

- ➔ Warfarine

Et

- ➔ Dabigatran 150mg x 2 par jour

- ➔ Placebo

- Pour le Rivaroxaban, l'essai EINSTEIN-EXT, avec les 2 bras de randomisation suivants :

- ➔ Rivaroxaban 20mg par jour en 1 prise

- ➔ Placebo

- Pour l'Apixaban, l'essai AMPLIFY-EXT dont les 2 bras de randomisation sont :
 - ➔ Apixaban 2,5mg x 2 par jour ou 5mg x 2 par jour
 - ➔ Placebo

Tableau VIII : Essais cliniques de phase III évaluant les NACO dans la prévention des récidives de TVP sous forme de TVP ou d'EP (2)(38)

Nouvel anticoagulant	DABIGATRAN		RIVAROXABAN	APIXABAN
Nom de l'essai	RE-MEDY / RE-SONATE		EINSTEIN-EXT	AMPLIFY-EXT
Nombre de patients inclus	2866/1356		1197	
Bras de randomisation	→Dabigatran 150mg x 2 par jour →Warfarine	→Dabigatran 150mg x 2 par jour →Placebo	→Rivaroxaban 20mg par jour en 1 prise →Placebo	→Apixaban 2,5mg x 2 par jour ou 5mg x 2 par jour →Placebo
Durée du traitement	6 à 12 mois, en fonction du traitement antérieur et de la sévérité de la TVP		6 à 12 mois, en fonction du traitement antérieur et de la sévérité de la TVP	12 mois
Plan expérimental	Double aveugle		Double aveugle	Double aveugle
Type d'étude	Non infériorité		Supériorité	Supériorité
Critère principal d'efficacité	Récidives sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non		Récidives sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non	Récidives sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non
Résultat	NON INFÉRIORITÉ par rapport à la Warfarine		SUPÉRIORITÉ du Rivaroxaban	SUPÉRIORITÉ de l'Apixaban
Critère principal de sécurité	Hémorragies majeures et saignements cliniquement significatifs		Incidence des hémorragies majeures	Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs
Résultat	Meilleure Tolérance du Dabigatran		Incidence des hémorragies supérieure pour le Rivaroxaban	Incidence des saignements supérieure pour l'Apixaban

Dans les essais RE-SONATE et RE-MEDY, il a été constaté un nombre accru de Syndromes coronariens aigus en comparaison des bras Warfarine et Placebo. Ceci est d'autant plus intéressant que ces symptômes cliniques ont également été relevés dans le bras Dabigatran de l'étude RE-LY.

Le Rivaroxaban a obtenu une AMM avec ASMR de niveau V dans cette indication (38).

Pour note, la moyenne d'âge des patients inclus dans EINSTEIN-EXT étant de 56 ans, il se pose donc une nouvelle fois la question de la transposabilité chez le sujet âgé, comme pour les études menées dans les autres indications.

2.4.4 Autres études cliniques

La prévention secondaire des évènements cardiovasculaire chez les malades souffrant de Syndrome Coronarien Aigu est une autre indication dans laquelle des essais cliniques ont été menés avec les NACO.

A ce jour, seule l'étude ATLAS, concernant le Rivaroxaban, a été publiée et a conduit au mois de mars 2013 à l'obtention d'une AMM Européenne (11). La FDA a réfuté cette AMM en raison du manque de clarté de l'étude ATLAS. Pour l'Apixaban, l'étude APPRAISE-2 versus placebo a été arrêtée prématurément en raison d'un excès d'hémorragies majeures dans le groupe NACO (2).

Il n'a pas été mené d'essais de phase III dans cette indication concernant le Dabigatran.

Pour note, aucun essai clinique confrontant 2 Nouveaux Anticoagulants n'a aujourd'hui été mené, il n'est donc théoriquement pas possible de conclure à une plus grande efficacité de l'un ou l'autre.

2.5 Aujourd'hui, quelle est la place des Nouveaux Anticoagulants dans la stratégie thérapeutique ?

2.5.1 Dans la prévention des Evènements Thromboemboliques Veineux dans les chirurgies programmées de prothèse totale de hanche ou de genou

D'après les données du PMSI 2006, la Haute Autorité de santé a estimé que la population cible dans cette indication pouvait s'estimer globalement à 160000 patients (22).

Après une chirurgie orthopédique majeure, telle une pose de Prothèse Totale de Hanche ou de Genou, le risque thromboembolique est élevé et justifie la prescription d'une thérapeutique antithrombotique. Les héparines (HNF ou HBPM), souvent relayées par un traitement AVK en ambulatoire et le Fondaparinux constituaient jusqu'alors les seuls traitements utilisés dans cette indication.

Au regard du Service Médical Rendu jugé « important » par la Haute Autorité de Santé, les Nouveaux Anticoagulants Oraux peuvent être prescrits en Première intention, et représentent ainsi une alternative jugée « utile » aux autres héparines, voire aux Antivitamines K en cas de traitement ambulatoire (20)(22)(24).

Les recommandations de la Société Française de Réanimation vont dans ce même sens (39) ; mais mettent tout de même en avant l'efficacité supérieure des NACO et des HBPM en comparaison des HNF et des AVK. Elles rappellent également les adaptations posologiques à effectuer chez le sujet âgé.

Dans cette indication, les NACO apparaissent comme un avantage certain, notamment en raison de l'absence de relais et de la praticité de la prise orale.

2.5.2 Dans la prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'Embolie Systémique chez le patient atteint de Fibrillation Auriculaire non Valvulaire

La fibrillation auriculaire concerne 600 000 à 1 million de patients en France, dont 400000 à 660000 personnes, soit les 2/3 ont plus de 75 ans (40). Il s'agit d'une cause majeure d'Accidents Vasculaires Cérébraux, et d'évènements thrombo-emboliques. De plus, lorsqu'un AVC se produit chez un patient atteint de Fibrillation Auriculaire, le risque de mortalité et d'incapacité, ainsi que de récurrences, est supérieur à celui des autres causes d'AVC. La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a émis des recommandations de prise en charge de la Fibrillation Auriculaire, afin de poser l'indication d'un traitement antithrombotique (41).

Une fois le diagnostic de Fibrillation Auriculaire non valvulaire posé, la priorité est d'identifier les sujets à « faible risque » thrombotique, qui ne recevront pas de traitement anticoagulant : dans cette population, on trouvera les patients de moins de 65 ans, et ayant une fibrillation auriculaire isolée.

Si le patient n'entre pas dans ce groupe, une évaluation du risque thrombotique doit être effectuée en calculant le score de CHAD₂DS₂VASc.

Ce score permet, par comptabilisation de facteurs de risque, d'évaluer le risque thrombotique.

Le tableau IX recense les différents critères à prendre en compte pour le calcul du score de CHAD₂DS₂VASc.

Tableau IX: Score de CHAD₂DS₂VASc

[Tableau extrait du Guide de poche de l'ESC : Recommandations pour la prise en charge de la fibrillation atriale] (42)

Facteurs de risque	Score
Insuffisance cardiaque congestive / dysfonction ventriculaire gauche ⁽¹⁾	1
Hypertension artérielle	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique transitoire / événements thrombo-emboliques	2
Maladie vasculaire ⁽²⁾	1
Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1
SCORE MAXIMAL	9

⁽¹⁾ Défini par une FEVG < 40%

⁽²⁾ Antécédent d'Infarctus du Myocarde, d'artériopathie périphérique, de plaque aortique.

A partir d'une population testée, pour chaque score de CHAD₂DS₂VASc obtenu, correspond un pourcentage de risque d'AVC, comme présenté dans le tableau X.

Tableau X: Risque d'Accident Vasculaire Cérébral en fonction du score de CHAD₂DS₂VASc

[Tableau extrait du Guide de poche de l'ESC : Recommandations pour la prise en charge de la fibrillation atriale] (41)

Score CHAD ₂ DS ₂ VASc	Patients (n=73538)	Taux d'AVC ou d'évènements thromboemboliques à 1 an (%)
0	6369	0,78
1	8203	2,01
2	12771	3,71
3	17371	5,92
4	13887	9,27
5	8942	15,26
6	4244	19,74
7	1420	21,50
8	285	22,38
9	46	23,64

En fonction des scores, il est recommandé ou non d'initier un traitement :

- Si le score est égal à 0, alors le patient est considéré comme à faible risque, et aucun traitement antithrombotique n'est recommandé.
- Si le score est égal à 1, il est recommandé d'évaluer le risque hémorragique et d'envisager un traitement par anticoagulant oral, qui peut être un Antivitamine K à dose ajustée de façon à obtenir un INR compris entre 2 et 3, ou un Nouvel Anticoagulant Oral, qu'il s'agisse de l'inhibiteur de la thrombine (Dabigatran) ou des inhibiteurs du facteur Stuart (Rivaroxaban, Apixaban) (recommandation de classe IIa, niveau A), à discuter selon les préférences du patient.
- Si le score est supérieur ou égal à 2, il est recommandé d'initier un traitement anticoagulant oral en l'absence de contre indication avec un Antivitamine K à dose ajustée de façon à obtenir un INR compris entre 2 et 3, ou un Nouvel Anticoagulant Oral, qu'il s'agisse de l'inhibiteur de la thrombine (Dabigatran)

ou des inhibiteurs du facteur Stuart (Rivaroxaban, Apixaban) (recommandation de classe I, niveau A).

La Société Européenne de Cardiologie recommande d'évaluer le risque hémorragique à l'aide du score HAS BLED, qui se comptabilise à l'aide de facteurs de risques hémorragiques, de la même façon que le CHAD₂DS₂VASc.

Tableau XI: Score HAS BLED

[Tableau extrait du Guide de poche de l'ESC : Recommandations pour la prise en charge de la fibrillation atriale] (42)

Lettre	Caractéristique clinique	Nombre de points
H	Hypertension artérielle	1
A	Insuffisance rénale ou hépatique (Abnormal renal and liver function)	1 ou 2
S	Accident Vasculaire Cérébral (Stroke)	1
B	Hémorragie (Bleeding)	1
L	INR Labile	1
E	Sujet âgé (>65 ans) (Elderly)	1
D	Médicaments (aspirine ou AINS) ou alcool (Drugs or alcohol)	1 ou 2

Il existe un autre score évaluant le risque hémorragique, et validé dans le cadre de la Fibrillation Auriculaire: il s'agit du score HEMORR₂HAGE, qui comptabilise au total un nombre de facteurs de risque plus important que le score HAS BLED, et qui présente la particularité d'avoir été validé au sein d'une population âgée (43). Cependant la Société Européenne de Cardiologie recommande l'utilisation du score HAS BLED pour cette indication, jugeant le score HEMORR₂HAGE trop compliqué (42).

Tableau XII: Score HEMORR₂HAGE

FACTEURS DE RISQUE HEMORRAGIQUES	
CRITERES DU SCORE HEMORR₂HAGE	Nombre de points
Insuffisance hépatique ou rénale* (Hepatic or renal disease)	1
Alcoolisme actif (Ethanol abuse)	1
Cancer actif (Malignancy)	1
Age > ou égal à 75 ans (Older : Age ≥ 75)	1
Thrombopénie ou thrombopathie (Reduced platelet count or function)	1
Antécédents de saignement (Rebleeding risk)	2
Hypertension Artérielle mal contrôlée (Hypertension uncontrolled)	1
Anémie (Hémoglobine < 11g/dL chez l'homme, <10g/dL chez la femme) (Anaemia)	1
Facteurs génétiques (Genetic Factors)	1
Risque excessif de chutes (Excessiv fall risk)	1
AVC (Stroke)	1

Les insuffisances hépatique ou rénale, sont définies par une insuffisance hépatique sévère, une cirrhose ou une insuffisance rénale sévère avec une créatininémie supérieure à 220 µmoles/L

Les risques excessifs de chute incluent également les patients déments, les maladies de Parkinson, ou les malades psychiatriques.

Le taux de saignement augmente avec chaque point comptabilisé :

- 1,9% pour 0 point
- 2,5% pour 1 point
- 5,3% pour 2 points
- 8,4% pour 3 points
- 10,4% pour 4 points
- 12,3% pour 5 points ou plus.

Ce score peut également être appliqué à un patient sous Nouvel Anticoagulant Oral.

Afin d'évaluer au mieux le risque hémorragique, d'autres critères sont à prendre en compte, tels que la polymédication (44), l'association à un antiagrégant plaquettaire (45), si le patient est en début de traitement (dans une limite de 90 jours), une dénutrition protéino-énergétique, des troubles cognitifs, la présence d'une gastrite, d'un RGO ou d'une maladie ulcéreuse active, un antécédent d'ulcère gastro-duodéal, une observance médicamenteuse non certifiée et/ou une absence d'entourage « fiable » (46) (47) (48) (49).

La Société Européenne de Cardiologie recommande en première intention la prescription d'un Nouvel Anticoagulant Oral, que ce soit un inhibiteur de la thrombine ou du facteur Stuart (10).

D'après les Avis de la Commission de Transparence émis dans cette indication, le Dabigatran, le Rivaroxaban et l'Apixaban constituent des « alternatives » aux AVK, sans raison de les préférer au regard de traitements déjà éprouvés, et pour lesquels on dispose de moyens de surveillance et d'antidote en cas de surdosage (31) (32) (33). Les dernières recommandations de la HAS du 31 juillet 2013 maintiennent les AVK à leur place de traitement de référence dans cette indication (40).

Les NACO sont également recommandés dans le cas où les AVK à dose ajustée (INR 2-3) ne peuvent être utilisés chez un patient, en raison de difficultés à le maintenir dans la zone thérapeutique, d'effets secondaires des AVK ou d'une incapacité à suivre ou pratiquer une surveillance de l'INR (10). Cette même recommandation a été faite par l'ANSM (50) et la HAS (51), qui rappellent cependant qu'il n'est pas recommandé de « switcher » par un NACO un traitement par Antivitamine K bien équilibré.

2.5.3 Dans le traitement de la Thrombose Veineuse Profonde et la prévention des récurrences sous forme de Thrombose Veineuse Profonde et d'Embolie Pulmonaire

Pour le traitement de la Thrombose Veineuse Profonde et la prévention des récurrences sous forme d'Embolie Pulmonaire ou de Thrombose Veineuse Profonde, le Rivaroxaban constitue un traitement de première intention (38).

Il représente donc une alternative à ce jour au traitement par Héparinothérapie suivie d'un relais par AVK. La durée du traitement doit être évaluée au cas par cas après évaluation du bénéfice par rapport au risque de saignement.

Cette alternative a pour avantage de simplifier considérablement le schéma thérapeutique : La prise d'un traitement per os, d'emblée à doses fixes, apparaît nettement plus avantageuse que les injections d'héparine, suivies des risques inhérents au relais vers le traitement AVK.

2.6 Les effets indésirables

La tolérance des NACO a été évaluée au cours des essais cliniques. Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables fréquents voire très fréquents rencontrés au cours des études menées dans la prévention des ETEV en chirurgie orthopédique et dans la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire.

Tableau XIII : Effets indésirables très fréquents et fréquents relevés au cours des essais cliniques

	Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique (20) (22) (24)	FANV (31) (32) (33)
Dabigatran Effets indésirables fréquents (≥1/10)	- saignements (14%) [évènements hémorragiques majeurs < 2%]	- saignements (très fréquents 16,5%) - anémie - épistaxis - Hémorragie gastro-intestinale - dyspepsie - diarrhée - nausée - douleur abdominale
Rivaroxaban Effets indésirables fréquents (≥1/10)	- saignements (3,3%) - anémie (1%) - nausées - augmentation des gamma GT - augmentation des transaminases	- épistaxis - œdème périphérique - vertiges
Apixaban Effets indésirables très fréquents (≥1/10) et fréquents (entre 1/10 et 1/100)	- anémie - hémorragie - contusion - nausées	- épistaxis - contusion - hématurie - hématome - hémorragie oculaire - hémorragie gastro-intestinale

Au mois de septembre 2013, l'ANSM a alerté les prescripteurs en raison du nombre d'effets indésirables déclarés (52). L'Allemagne a également émis des inquiétudes en raison d'une augmentation des notifications d'effets indésirables et de suspicions de décès avec ce médicament, souvent en lien avec des mésusages (53).

2.7 Le risque hémorragique sous Nouveaux Anticoagulants : quels facteurs de risque ?

D'après l'ANSM (50) et la HAS (51), les facteurs de risque hémorragiques sous Nouveaux Anticoagulants Oraux sont :

- L'insuffisance rénale chronique
- Un âge supérieur à 75 ans
- Un poids inférieur à 60 (HAS) ou 50kg (ANSM)
- Certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé (ANSM)
- Certaines interactions médicamenteuses (ANSM)

Ces facteurs de risque ont été évalués au cours des essais cliniques, cependant, on peut souligner la faible représentativité de ces populations à risque, qui pose la question de la transposabilité des essais à la « vie réelle ».

2.7.1 L'insuffisance rénale chronique

Un lien direct a été démontré dès les études précliniques entre la diminution de la clairance à la créatinine et l'augmentation de l'exposition à l'effet anticoagulant des NACO.

En effet, pour des patients sous Rivaroxaban, dans des contextes d'insuffisance rénale légère (Clairance créatinine entre 50 et 80 ml/min), modérée (30 à 50 ml/min) ou sévère (15 à 29 ml/min) il a été démontré que les concentrations plasmatiques (représentées par les Aires Sous la Courbe) étaient multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6. L'activité anti Xa, représentative de l'anticoagulation exercée par le médicament, se trouve donc multipliée en conséquence respectivement de 1,5 ; 1,9 ; 2 par rapport aux volontaires sains. Il n'y a pas eu de données chez les patients dont la clairance est inférieure à 15

ml/min (7), ceux-ci ayant été exclus des essais cliniques. Le Rivaroxaban est ainsi contre-indiqué dans cette tranche de population.

Concernant le Dabigatran, les études de phase 1 ont montré que l'ASC (représentant la concentration en Dabigatran) après administration orale était environ 2,7 fois plus élevée chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 50ml/min) que chez ceux ayant une fonction rénale normale. De plus, chez un petit nombre de volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (entre 10 et 30ml/min), l'ASC a été environ 6 fois plus élevée et la demi-vie environ 2 fois plus longue que dans une population de sujets sans insuffisance rénale. Lors de l'essai de phase III RE-LY, les patients insuffisants rénaux modérés avaient en moyenne des concentrations plasmatiques de Dabigatran pré- et post-dose supérieures de 2,29 et 1,81 fois, respectivement, par rapport aux patients n'ayant pas d'insuffisance rénale (9).

De plus, une étude incluant 23 sujets présentant une fonction rénale normale ou des insuffisances rénales à tous les stades a clairement montré l'accumulation du Dabigatran chez les patients présentant des insuffisances rénales modérées ou sévères. Ainsi, l'élimination de l'anticoagulant, administré à la dose de 150mg une fois par jour, était complète en moins de 24 heures chez les sujets en bonne santé ou avec une insuffisance rénale légère, mais pouvait se prolonger jusqu'à 96h pour les insuffisants rénaux modérés et sévères. L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques ont été augmentés en relation avec la sévérité de l'atteinte rénale et ont suivi de façon rapprochée les taux plasmatiques de Dabigatran (54).

Pour l'Apixaban, les essais pré-AMM ont montré que chez les individus atteints d'insuffisance rénale légère (Clairance à la créatinine entre 51 et 80ml/min), modérée (Clairance à la créatinine entre 30 et 50 ml/min) ou sévère (Clairance à la créatinine entre 15 et 29 ml/min), les Aires Sous la Courbe ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44%, par rapport aux individus ayant une clairance de la créatinine normale. En revanche, il n'a pas été démontré d'effet évident entre la concentration plasmatique d'Apixaban et l'activité anti Xa (8).

Dans tous les essais cliniques de phase III, l'insuffisance rénale sévère, définie par une clairance de la créatinine selon Cockcroft inférieure à 30ml/min, a été un critère de non inclusion. Seuls ARISTOTLE et AVERROES incluait les patients insuffisants rénaux jusqu'à des clairances de 25 ml/min.

De plus, les patients insuffisants rénaux, quelque soit leur stade représentaient à chaque fois moins de la moitié de l'effectif total randomisé (2).

Il est recommandé de surveiller la fonction rénale à travers l'évaluation de la clairance de la créatinine selon Cockcroft à l'initiation du traitement, annuellement, voire deux à trois fois par an dans le cas d'une insuffisance rénale modérée, et à chaque fois qu'il existe un risque de dégradation. De plus, il faudra prêter attention à l'initiation de traitements pourvoyeurs d'insuffisances rénales fonctionnelles, tels que les diurétiques (45).

2.7.2 L'âge

Un âge élevé est lié à une augmentation des concentrations plasmatiques, principalement en raison de l'altération de la fonction rénale.

Pour le Rivaroxaban, lors des essais cliniques, les Aires Sous la Courbe ont été environ 1,5 fois supérieure chez les patients âgés par rapport à des patients plus jeunes (7). Pour le Dabigatran, des études pharmacocinétiques de phase I spécifiques chez des sujets âgés ont montré une augmentation de 40 à 60% de l'ASC et de plus de 25% de la concentration maximale comparativement à des sujets jeunes. Cette tendance a été confirmée dans l'étude RE-LY mettant en évidence une concentration résiduelle supérieure d'environ 31% chez les sujets de 75 ans ou plus et un taux résiduel inférieur de 22% environ chez les sujets de plus de 65 ans en comparaison des sujets entre 65 et 75 ans. (9). Concernant les essais sous Apixaban, les patients âgés de 65 ans ou plus ont présenté des concentrations plasmatiques plus élevées que les patients jeunes, avec des valeurs d'ASC moyenne supérieures d'environ 32% (8).

Ces augmentations de concentration conduisent donc à la survenue d'effets indésirables, souvent à type de saignements : au cours de l'essai RE-LY, il a globalement été démontré que le risque d'hémorragies majeures était supérieur aux Antivitamines K après 75 ans à la posologie de 150mg 2 fois par jour et similaire à celui des Antivitamines K à la posologie de 110 mg 2 fois par jour (55).

Cependant, on sait que les patients âgés étaient peu représentés dans les essais cliniques. Pour les essais RELY, ROCKET et ARISTOTLE dans la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire, les proportions de patients de plus de 75 ans étaient respectivement de 40%,

43,7% et 21,2%. Les patients de plus de 80 ans représentaient seulement 16% de la population randomisée pour RELY et 13,4% pour ARISTOTLE (31) (32) (33). Or, la Fibrillation Auriculaire est une pathologie du sujet âgé.

Ce manque de représentativité pour les sujets âgés se retrouve dans les essais ayant porté sur les indications de prévention de la Maladie Thrombo-Embolique veineuse (MTEV) dans le contexte orthopédique. En effet, dans les poses de Prothèse Totale de Hanche, les données du PMSI de 2006 estiment les âges moyens à 69,5 +/- 11,9 ans dont 37% sont âgés de 70 à 80 ans et 20% ont plus de 80. Pour les essais menés dans cette indication, les âges moyens étaient respectivement de 61 ans, 63,9 ans, et 63 ans pour l'Apixaban (ADVANCE-3), le Dabigatran (RE-NOVATE) et le Rivaroxaban (RECORD 1). Pour les mêmes essais, les patients de plus de 75 ans représentaient 12%, 13,5% et 13% de la population randomisée. Dans les Prothèses Totales de Genou, les données du PMSI comptabilisent un âge moyen de 71,6 +/- 8,8 ans, dont 49% sont âgés de 70 à 80 ans et 17% de 80 ans et plus. Dans les essais, les âges moyens étaient de 66ans, 67,7 +/- 8,9 ans, et 68 ans respectivement pour l'Apixaban (ADVANCE-3), le Dabigatran (RE-MODEL) et le Rivaroxaban (RECORD 3) (20) (22) (24).

2.7.3 Un poids faible (<50kg)

Un faible poids constitue également un facteur de risque, en raison d'un faible volume de distribution en comparaison des populations de référence.

Une fois encore, cette catégorie de population était peu représentée au cours des essais cliniques. Pour exemple, pour la plupart des essais portant sur les indications en chirurgie orthopédique, les poids moyens étaient de 80kg environ.

Quelques données sont tout de même disponibles.

Sous Rivaroxaban, les études précliniques ont montré que les poids extrêmes, quel qu'ils soient, n'avaient qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques du Rivaroxaban (moins de 25%) (7). En revanche, pour l'Apixaban, des poids inférieurs à 50kg ont été associés à une exposition supérieure de 30% (8). Concernant le Dabigatran, il est clairement indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) que les données pour les poids inférieurs à 50kg sont limitées (9).

On note également que des poids supérieurs à 100 kg peuvent entraîner une diminution de l'exposition aux anticoagulants: pour le Dabigatran, on a montré que les patients de plus de 100kg présentaient des concentrations résiduelles environ 20% inférieures par rapport à ceux pesant entre 50 et 100kg. En revanche, aucune variation n'a été relevée chez les patients pesant entre 50 et 100kg, qui représentaient 80,8% de la population totale (9). Pour l'Apixaban, un poids supérieur à 120kg a été associé à une diminution de l'exposition de 30% (8).

2.7.4 Autres antécédents à risque hémorragique

Certains antécédents peuvent entraîner logiquement un risque hémorragique, que le prescripteur se doit d'évaluer avant d'initier un traitement. Parmi ces antécédents, on peut citer des saignements récents, des risques de chute (principalement chez le sujet âgé), des chirurgies récentes,...

Afin de pouvoir quantifier le risque hémorragique, plusieurs scores ont été établis : il s'agit, à partir du recensement de facteurs de risque auxquels il a été attribué un certain nombre de points, d'aboutir à un score correspondant à un risque hémorragique. Les scores HAS BLED et HEMORR₂HAGE ont été construits dans cet objectif (présentés précédemment dans la partie 1.2.5.2). Ils ont été validés dans des populations en Fibrillation Auriculaire. Le risque hémorragique attribué n'est donc valable que dans cette indication. Dans les autres indications, ces scores peuvent tout de même s'avérer utiles dans le recensement des facteurs de risques. Une quantification de ce risque hémorragique s'avère importante au sein de la population âgée, pour laquelle les traitements anticoagulants sont trop peu prescrits.

Les risques hémorragiques liés aux interactions médicamenteuses sont traitées dans le paragraphe 1.2.8.

2.8 Les interactions médicamenteuses

Les Nouveaux Anticoagulants Oraux vont être la cible d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

En raison de leur mode d'action, une association avec un autre médicament anticoagulant majore le risque hémorragique. C'est le cas avec l'aspirine et les AINS.

Ce sont tous des substrats de la Glycoprotéine P, ils vont donc être exposés aux effets des Inducteurs (risque de sous-dosage et donc d'inefficacité du traitement) et des Inhibiteurs (risque de surdosage et donc hémorragique) de ces transporteurs.

Le tableau XIV recense les Inducteurs et les Inhibiteurs de la glycoprotéine p :

Tableau XIV: Inducteurs et inhibiteurs de la glycoprotéine P (45)

Inhibiteurs de la glycoprotéine P	Inducteurs de la glycoprotéine P
- des inhibiteurs calciques : diltiazem, vérapamil, nicardipine et bépridil	- des antituberculeux : rifampicine et rifabutine
- des antiarythmiques : amiodarone, dronedarone, hydroquinidine, quinidine et propafénone	- millepertuis
- une statine : Atorvastatine	- un antiepileptique : carbamazépine
- des antiagrégants plaquettaires : dipyridamole, ticagrélor	- des antirétroviraux : ritonavir et tipranavir
- un antiangoreux : la ranolazine	
- des antibiotiques macrolides: clarithromycine, érythromycine	
- des antifongiques azolés: itraconazole, kétoconazole	
- des inhibiteurs de la protéase du HIV : ritonavir, saquinavir	
- un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : rilpivirine	
- un immunodépresseur : ciclosporine	
- des anticancéreux : lapatinib, éribuline, vandétanib, vémurafénib	
- un antiepileptique : rétigabine	

Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont des substrats du cytochrome p450 3A4 et vont donc interagir avec les inducteurs et les inhibiteurs de cette voie métabolique.

Ces traitements étant éliminés par voie rénale, les médicaments exposant à une insuffisance rénale vont diminuer leur élimination et en conséquence entraîner des risques de surdosage.

Les diurétiques, induisant une hypovolémie par augmentation de la natriurèse, ou encore les AINS qui diminuent la perfusion rénale par inhibition de la synthèse des prostaglandines, exposent à des insuffisances rénales fonctionnelles. On peut également citer les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les Sartans (45).

Les médicaments exposant à des insuffisances rénales organiques sont également en cause : on peut ainsi citer des antiinfectieux comme les aminosides ou les glycopeptides, des immunodépresseurs tels que la ciclosporine, le tacrolimus, ou des anticancéreux comme le methotrexate.

La principale mesure à prendre concernant ce risque réside dans la surveillance étroite de la fonction rénale des patients sous NACO. Le risque est surtout élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, à risque de dégradation rapide. C'est le cas chez le sujet âgé. Il faut rappeler que le Dabigatran et le Rivaroxaban sont contre indiqué respectivement pour des clairances inférieures à 30ml/min et 15ml/min.

Le tableau XV recense les interactions médicamenteuses relevées sur le Thésaurus de l'ANSM (56).

L'Apixaban n'est pas répertorié dans le Thesaurus.

Tableau XV : Interactions médicamenteuses du Thésaurus ANSM (56)

	DABIGATRAN		RIVAROXABAN	
	Principe actif	Mécanisme	Principe actif	Mécanisme
Contre indication	+ Ciclosporine + Dronédarone + Itraconazole + Ketoconazole + Tacrolimus	Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de Dabigatran, avec majoration du risque de saignement		
Association déconseillée	+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de Dabigatran, avec risque de diminuer les effets thérapeutiques	+ Inhibiteurs puissants du cytochrome p3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement
Précaution d'emploi	+ Amiodarone + Quinidine + Vérapamil	Augmentation de la concentration plasmatique du Dabigatran, avec majoration du risque de saignement, nécessite des adaptations posologiques		
A prendre en compte			+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques + Rifampicine	Diminution des concentrations plasmatiques de Rivaroxaban, avec risque de diminuer l'effet thérapeutique

La personne âgée polymédiquée est directement concernée par le risque d'interaction médicamenteuse.

2.9 Les modalités de surveillance du traitement

Au mois d'août 2013, on ne dispose pas de tests de surveillance biologique en routine spécifique pour les NACO. Ce point constitue un inconvénient de taille à leur prescription. Les laboratoires justifient cette absence de contrôle par la marge thérapeutique large qu'ils offrent à posologie fixe. Cependant, l'influence de facteurs de risque tels que l'âge, les comédications, ou certaines situations tels qu'une insuffisance rénale ou hépatique, la nécessité d'un acte invasif urgent, la suspicion d'un surdosage, justifient le besoin de disposer de moyens d'évaluer le niveau d'anticoagulation des patients.

La Société Européenne de Cardiologie a établi une liste des paramètres à surveiller (10).

2.9.1 Surveillance globale

Tous les 3 mois au minimum, une surveillance doit être effectuée, que ce soit par le médecin traitant, le spécialiste ou par le pharmacien.

Les points suivants doivent être vérifiés :

- La compliance au traitement : l'observance du traitement est primordiale, car en l'absence de tests biologiques spécifiques, elle seule peut garantir de la réussite de la thérapeutique. Idéalement, une vérification du nombre de comprimés restants par comptabilisation dans les flacons et les blisters permettent d'évaluer ce paramètre ;
- Recherche de tout évènement qui pourrait signaler une thrombose au niveau cérébral, pulmonaire ou systémique ;
- Recherche de tout autre évènement indésirable, mais plus particulièrement de type hémorragique, entre autre par dosage de l'hémoglobine ;

- Vérification des co-médications, plus particulièrement concernant l'automédication, afin de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses ;
- Examens biologiques (non spécifiques): Hémoglobine, fonctions hépatique et rénale : la fréquence des dosages doit être fixée en fonction du profil du patient (voir la partie surveillance biologique de routine).

2.9.2 Surveillance biologique

2.9.1.1 Généralités

Tout d'abord, il est important de préciser que les NACO vont allonger les temps de coagulation, et également fausser le dosage de nombreux examens d'hémostase, tels que le dosage des facteurs, la recherche d'anticoagulant circulant, le dosage du Fibrinogène, le dosage de l'Antithrombine, des protéines C et S, le test de résistance à la Protéine C activée.

Il est connu que le Dabigatran augmente le TCA, mais cette relation n'est plus linéaire lors d'un surdosage (57) ; une estimation peut cependant permettre, en urgence, d'évaluer l'intensité de l'anticoagulation (58). Concernant le Rivaroxaban, il existe une corrélation entre l'allongement du temps de Quick, et la concentration en médicament, mais il est très variable selon le réactif utilisé. On retrouve cette caractéristique avec la mesure de l'INR. La mesure du TP peut ainsi être utilisée pour déterminer l'intensité de l'anticoagulation provoquée par le Rivaroxaban en urgence, mais pas pour en mesurer la concentration.

Néanmoins, la normalité de ces tests permet d'affirmer l'absence de NACO circulant.

Le développement des tests se fait à travers 2 orientations (57):

- Des tests globaux : tests courants, facilement réalisables, peu coûteux mais peu sensibles et non spécifiques car pouvant être influencés par une éventuelle coagulopathie
- Des tests ciblés basés sur l'activité anti Xa (pour le Rivaroxaban ou l'Apixaban) ou anti IIa (pour le Dabigatran), plus spécifiques mais pouvant potentiellement être également influencés par d'autres facteurs.

2.9.1.2 Surveillance de routine

En routine, les examens à pratiquer ne sont pas spécifiques du traitement anticoagulant (10).

En effet, il s'agira de doser, à intervalles réguliers :

- L'hémoglobine : en la comparant à l'hémoglobine de base dosée lors de l'initiation du traitement, elle permet de repérer d'éventuels saignements.
- La créatininémie : le calcul de la clairance à la créatinine selon Cockcroft permet d'évaluer la fonction rénale. Selon la valeur obtenue, une adaptation de posologie peut être effectuée. En cas de risque trop important de dégradation de la fonction rénale, le traitement par NACO peut être suspendu.
- La fonction hépatique : les NACO sont contre indiqués chez les insuffisants hépatiques sévères.

La fréquence de ces examens est fixée selon le profil du patient. Ils seront ainsi effectués :

- à chaque fois qu'il existe un risque ou que l'on suspecte une dégradation de ces éléments ;
- tous les 3 mois si la clairance à la créatinine est comprise entre 15 et 30 ml/min (mais il est tout de même préférable de suspendre le traitement dans ces situations)
- tous les 6 mois si la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min, ou si le traitement est le Dabigatran (d'après une recommandation de l'EMA, le risque de survenue d'une hémorragie doit être particulièrement surveillé sous Dabigatran), si le sujet a plus de 75 ans ou s'il est considéré comme « fragile ».
- tous les ans au minimum.

2.9.1.3 Examens en cas de suspicion de surdosage

En cas de suspicion de surdosage, des examens plus spécifiques peuvent être effectués dans des laboratoires spécialisés. Les résultats de concentration sont rendus en nanogrammes par Litre.

Le temps de Thrombine dilué pour le Dabigatran (anti IIa) :

Pour le Dabigatran, le temps de thrombine dilué (Hémoclot®) consiste à incuber un pool de plasmas normaux avec le plasma à étudier dilué, puis à mesurer un temps de coagulation après ajout de thrombine. Il existe ensuite une relation linéaire entre le temps de coagulation et la concentration en Dabigatran, permettant d'aboutir à une concentration. Ce test est à effectuer en priorité d'après la Société Internationale de la Thrombose et de l'hémostase. On peut également citer la mesure du temps d'écarine, un autre test global, mais qui aujourd'hui n'est pas disponible, et qui dépend de la concentration en prothrombine. Ces tests ne sont valables que pour des concentrations supérieures à 200ng/ml (57).

L'activité anti-Xa pour le Rivaroxaban et l'Apixaban (anti Xa) :

Pour le Rivaroxaban et l'Apixaban, la méthode recommandée est la mesure de l'activité anti Xa, en utilisant des méthodes (Rotachrom®, Stachrom®, Coatest®), qui vont estimer la concentration en Rivaroxaban (57).

Le dosage des principes actifs :

La concentration des Nouveaux Anticoagulants Oraux peut être mesurée directement par des dosages en Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à un spectrophotomètre de masse, mais elle ne peut être effectuée en pratique que dans des laboratoires très spécialisés (58).

A titre d'exemple, à Lyon au mois d'Août 2013, le dosage des NACO peut être effectué au Laboratoire d'hématologie du Groupe Hospitalier Lyon Est, par des méthodes de dosage indirectes à partir de tests d'hémostase calibrés cités précédemment.

Au CHU de Grenoble, ce sont pour le Rivaroxaban la mesure de l'activité anti Xa modifiée et pour le Dabigatran le temps de thrombine diluée avec le réactif Hemoclot qui sont utilisés pour déterminer les concentrations de NACO (rendu en ng/ml). Ces dosages sont réservés aux situations suivantes : une intervention chirurgicale urgente, un accident hémorragique, une suspicion de surdosage, ou un accident thrombotique survenu sous traitement.

2.10 Quelle est la conduite à tenir en cas de surdosage ?

A ce jour, et contrairement aux Antivitamines K, il n'existe aucun antidote validé en cas de surdosage aux Nouveaux Anticoagulants Oraux. Ceci peut constituer un frein à l'initiation de ces traitements.

Le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire) (59) ainsi que la Société Européenne de Cardiologie (10) ont émis des recommandations concernant la conduite à tenir en cas de suspicion d'hémorragie sous NACO.

En premier lieu, il est important de noter l'âge du patient, son poids, le nom du médicament, l'indication, la posologie et l'horaire de la dernière prise. Il faut également vérifier que l'on dispose d'un résultat récent de clairance de la créatinine selon Cockcroft. Ces informations vont permettre de déterminer à quelle vitesse l'anticoagulant sera éliminé, et ainsi s'avérer utile pour décider d'une prise en charge. Le traitement anticoagulant doit être arrêté, et on s'assure du maintien d'une diurèse.

On juge de la gravité du syndrome hémorragique par une évaluation de l'état hémodynamique du patient. Les tests biologiques classiques de coagulation (Temps de Prothrombine, Temps de Céphaline Activé) peuvent être demandés afin d'évaluer l'intensité de l'anticogulation, mais en aucune mesure pour doser l'anticoagulant.

Le meilleur moyen d'avoir une estimation de la concentration de l'anticoagulant est de procéder aux examens biologiques suivants :

- Sous Dabigatran : test calibré et dilué d'inhibition de la Thrombine (9)
- Sous Rivaroxaban : Activité anti Xa (7)

Le laboratoire d'hémostase doit être informé du niveau d'urgence de la demande, et le patient doit être rapidement orienté vers un service spécialisé.

En cas de saignement mineur ne menaçant pas le pronostic vital, la reprise de l'anticoagulation sera décalée en fonction de l'élimination du NACO, relative à la clairance de la créatinine selon Cockcroft :

Pour le Dabigatran, l'hémostase se normalise en :

- 12 à 24h pour les sujets dont la fonction rénale est normale,
- 24 à 36h pour les sujets dont la clairance à la créatinine est comprise entre 50 et 80ml/min
- 36 à 48h pour les sujets dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50ml/min
- Plus de 48h pour les clairances à la créatinine inférieures à 30ml/min.

Pour le Rivaroxaban, l'hémostase se normalise en 12 à 24h.

En cas de saignement plus important, un traitement symptomatique tel qu'une compression mécanique, un remplissage vasculaire, une transfusion sanguine de concentrés de globules rouges ou de plaquettaires (en cas de thrombopénie inférieure à 60G/L ou de thrombopathie) peuvent être envisagés. En cas de surdosage de Dabigatran, une dialyse peut être effectuée.

S'il s'avère que le saignement met en jeu le pronostic vital, les mesures précédentes doivent être prises, et l'administration de complexe prothrombinique (PPSB) ou de complexe prothrombinique activé doit être discutée, selon l'expérience et les protocoles propres à l'établissement.

Le rapport bénéfice/risque des médicaments procoagulant est effectivement incertain, les résultats des études concernant l'administration de PPSB et de complexe prothrombinique étant contradictoires. Dans une étude, l'administration de PPSB chez des souris sous Dabigatran a permis de limiter l'expansion de l'hémorragie, et les concentrés de complexe prothrombinique se sont révélés inefficaces (60). Cependant, il apparaît que ces résultats ont été controversés dans une autre étude (61). Sous Rivaroxaban, l'administration de

complexe prothrombinique activé n'inversera pas l'effet pro-anticoagulant mais normalise les temps de coagulation (62). Concernant les études chez l'Homme, chez des volontaires sains, l'administration de PPSB à la dose de 50 UI/kg a annulé l'allongement du temps de prothrombine pour les patients sous Rivaroxaban. En revanche, il n'y a eu aucun effet sur les temps de coagulation pour les patients sous Dabigatran (63).

Sur des prélèvements réalisés chez des volontaires sains prenant du Dabigatran, du Rivaroxaban ou de l'Apixaban, des tests in vitro ont montré que les concentrés de facteurs prothrombiniques activés (FEIBA®) corrigeaient plus de paramètres de la coagulation que le PPSB seul (64).

Les données concernant l'administration de facteur VII activé n'ont montré qu'une trop faible efficacité pour l'inhibition du Rivaroxaban et du Dabigatran(59).

L'ESC, suite aux études cliniques menées sur des modèles en phase préclinique et sur des volontaires, émet la possibilité d'administrer du PPSB, en débutant à une dose de 25 UI/kg, et pouvant être répétée si besoin (10).

Le GIHP a émis des recommandations selon le type de saignement et la concentration en NACO (59) :

En cas d'hémorragie intracérébrale ou concernant un organe critique, le PPSB peut être administré à la posologie de 50 UI/kg, et FEIBA à la posologie de 30 à 50UI/kg. Ces 2 traitements pourront être ré administrés si besoin, en respectant un intervalle de temps de 8h.

Pour tout autre saignement grave (selon la définition de la HAS), il convient d'agir selon la concentration en NACO :

- Si elle est inférieure ou égale à 30ng/ml, il n'est pas nécessaire d'administrer un antidote, car l'anticoagulant n'est pas le seul responsable du saignement
- Si elle est supérieure à 30ng/ml, une médication procoagulante par FEIBA® 30 à 50UI/kg, ou PPSB à la posologie de 25 à 50 UI/kg doit être discutée.

Des données cliniques supplémentaires sont donc nécessaires concernant l'administration de ces médicaments.

Pour mémoire, la HAS définit un saignement grave ou potentiellement grave dans le cadre d'un traitement par AVK par la présence d'au moins un des critères suivants (59) :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : Pression Artérielle Systolique (PAS) < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou Pression Artérielle Moyenne (PAM) < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose.

Des essais cliniques concernant des antagonistes directs du Dabigatran et du Rivaroxaban sont aujourd'hui en cours.

2.11 Les Nouveaux Anticoagulants présentent-ils un intérêt économique ?

Les Antivitamines K sont des traitements peu coûteux : un comprimé de Warfarine 2mg coûte 0,1125 € TTC (VIDAL). Cependant, afin de comptabiliser le coût total d'un traitement par AVK, il convient également de prendre en compte le dosage de l'INR (5.40 euros), le passage d'une IDE si besoin au domicile que ce soit pour effectuer le prélèvement sanguin et/ou pour assurer la prise des traitements pour les patients dépendants. A ce coût doit être évidemment ajouté celui de la prise en charge des événements indésirables.

Le coût d'un NACO s'élève respectivement pour le Pradaxa® (Dabigatran), Xarelto® (Rivaroxaban) et Eliquis® (Apixaban) à 1,4€, 2,7€ et 3,2€ au mois de juillet 2012. Ils sont donc beaucoup plus coûteux que les AVK. Les coûts des NACO ont été réévalués en 2012 par le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) après obtention des extensions

d'indication dans la FA, en tenant compte des premiers prix qui avaient été fixés lors de la mise sur le marché, ainsi que des prix bas des AVK. Ainsi, le CEPS a accepté de façon provisoire et conditionnelle de reconnaître une ASMR dans la population des patients les plus à risque définie par la Commission de Transparence (risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR (...) n'est pas obtenu sous AVK) (65). Les laboratoires pharmaceutiques se sont engagés à démontrer, à travers des études pharmacoépidémiologiques, qu'il existe un bénéfice supplémentaire pour cette population par rapport aux AVK. La Commission de Transparence réévaluera les spécialités concernées en 2016, au vu de ces résultats, et le CEPS en tirera les conséquences financières. Cependant, l'absence de surveillance biologique permet de limiter le coût de la prise en charge. Nous n'avons pas à ce jour assez de recul pour évaluer, par pathologie, le coût de la prise en charge des effets indésirables.

Les études coûts/efficacité réalisées jusqu'alors apparaissent contradictoires (66), et ne permettent donc pas de conclure quel traitement anticoagulant est le plus intéressant pour ce critère de coût. Des études supplémentaires doivent être menées dans chaque indication.

3 Le sujet âgé

Dans cette partie, nous montrerons comment le sujet âgé, de par ses caractéristiques propres, peut être un candidat intéressant aux Nouveaux Anticoagulants Oraux.

3.1 Définition du sujet âgé

L'Agence Nationale du Médicament et la HAS définissent les sujets âgés comme des « personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et polypathologiques »(67) (68).

Le sujet âgé est caractérisé par 3 éléments principaux, auxquels d'ajoute le contexte social :

- Le vieillissement, entraînant une altération de l'homéostasie de l'organisme, des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ;
- La polypathologie, plus fréquente dans cette classe d'âge;

- La polymédication, conséquence directe de la polypathologie

De ces éléments en découle le concept de fragilité, qui se définit par des limitations fonctionnelles et une baisse des capacités d'adaptation ou d'anticipation.

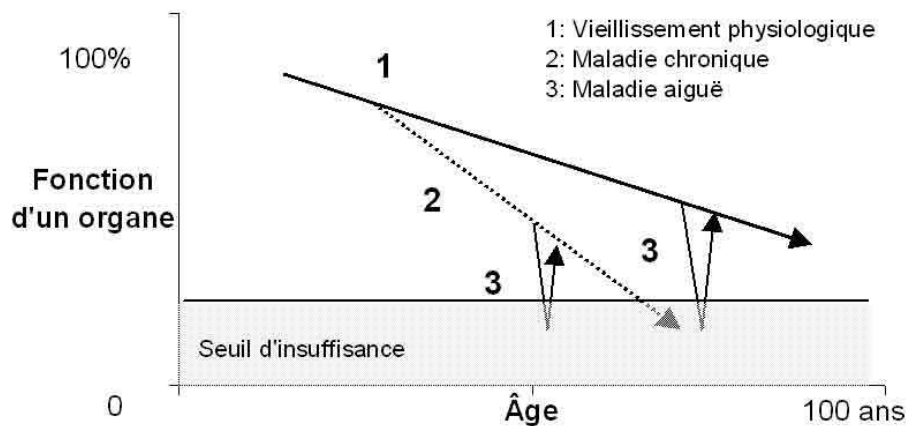
3.1.1 Le vieillissement

L'avancée en âge, où vieillissement, se définit par une diminution des réserves fonctionnelles des organes, ainsi qu'une diminution des capacités de réponse de l'organisme en cas de stress.

Au processus naturel du vieillissement se surajoute la notion de « fragilité ».

Comme l'illustre Bouchon par son schéma « 1+2+3 » (69) ; un événement intercurrent comme par exemple une chute, une infection, une déshydratation [3] aura d'autant plus de risque d'entraîner une décompensation, que le patient sera fragilisé par le vieillissement [1]. Si l'organe atteint est de plus malade [2], le risque de décompensation en cas d'évènement intercurrent [3] sera encore plus important.

Figure 1: 1+2+3 en gériatrie [schéma extrait du Programme PMSA de la HAS (70)]



Le vieillissement est un processus variable d'un sujet à l'autre, et se détermine par rapport à l'exposition à des facteurs génétiques et environnementaux.

Il va donc entraîner non seulement une altération de l'homéostasie de l'organisme, mais aussi des modifications physiologiques qui vont modifier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments, et ainsi augmenter le risque iatrogénique.

3.1.2 La polypathologie

L'avancement en âge est également lié à une augmentation des pathologies chroniques. Le rapport 2011 de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) sur « l'état de santé de la population en France » a montré que la proportion de personnes déclarant avoir des maladies chroniques augmente fortement avec l'âge, puisqu'elle passe de 15% pour les 15-24 ans à 76% pour les personnes âgées de 85 ans ou plus (71).

L'Enquête sur la santé et la protection sociale menée en 2008 par l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) a montré que la population générale au-delà de 64 ans déclarait en moyenne 6 affections, sans inclure les problèmes dentaires et les troubles de la vue. Il est important de souligner qu'au moins une maladie de l'appareil circulatoire est diagnostiquée pour 74% des sujets de cette tranche d'âge, il s'agit d'une Hypertension Artérielle pour la moitié. Parmi les autres pathologies, on trouve les maladies endocriniennes et métaboliques pour 64%, les maladies ou problèmes psychiques incluant la dépression, l'anxiété pour 23%, des maladies du système nerveux dont la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer pour 19% et dans 29% des cas des problèmes digestifs (72).

La polypathologie entraîne logiquement une polymédication.

3.1.3 La polymédication

D'après l'Académie de Pharmacie la polymédication se définit à partir d'un nombre supérieur à 4 médicaments (44).

Elle entraîne une augmentation du risque iatrogène, probablement une diminution de l'observance, et a un coût élevé : en 2003, d'après les Comptes Nationaux de la Santé, le médicament représente 21% de la consommation de soins et de biens médicaux pour une valeur de 30 milliards d'euros (73).

Les sujets de 65 ans et plus consomment en moyenne 3,9 médicaments différents en une journée ; ce chiffre s'élève à 4,4 pour les sujets âgés de 80 ans et plus (73).

Cette polymédication est dominée par les médicaments à visée cardiovasculaire, qui représentent 37% des lignes d'ordonnance, et 44% des coûts. Ils sont suivis par les psychotropes (9%), les médicaments du Système Nerveux Central, dominés par les antalgiques (8%), et ceux de l'appareil digestif (8%) (73).

3.2 Iatrogénie du sujet âgé

Le terme « iatrogénie » provient du grec « iatros » (médecin) et de « génos » (origine ou cause), et signifie donc « qui est provoqué par le médecin ».

Elle concerne en fait toute action de soin, qu'elle soit à visée diagnostique, prophylactique ou thérapeutique. Elle peut ainsi être liée au médicament, que ce soit par ses effets propres, mais également par une utilisation non conforme.

Ainsi, la iatrogénie médicamenteuse serait en cause dans 10% des hospitalisations chez les sujets âgés, et dans 20% chez les plus de 80 ans. Lors de l'enquête ENEIS-2, les hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux concernaient 3,8% des patients de plus de 65 ans, contre 1,27% des patients de 16 à 65ans. 71% des hospitalisations pour évènement indésirable grave médicamenteux concernaient des patients de plus de 65 ans . Cette enquête a ainsi démontré que le risque iatrogène était plus important chez le sujet âgé (6).

Ce risque s'explique par les modifications physiopathologiques entraînées par le vieillissement :

- Modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments : modification de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et surtout de l'élimination principalement par altération de la fonction rénale ;
- Modification des paramètres pharmacodynamiques, encore peu étudiée et difficile à évaluer ;
- La polypathologie ;
- La polymédication, qui va entraîner logiquement une majoration du risque d'interaction médicamenteuse. Une étude américaine a démontré sur une cohorte de 11000 individus que le nombre d'interactions médicamenteuses était corrélé linéairement à la polymédication (74).

Le sujet âgé constitue donc, par ses caractéristiques physiopathologiques, une cible majeure d'incidents iatrogène.

Parmi les médicaments les plus impliqués dans la iatrogénie, les anticoagulants occupent une place de choix : l'enquête ENEIS-2 a par ailleurs mis en évidence qu'un tiers des hospitalisations pour évènement grave médicamenteux était dû à ces traitements.

3.3 Sujet âgé et Anticoagulants

Les sujets âgés sont très exposés aux anticoagulants, en raison de la prévalence élevée de la Maladie Thrombo Embolique Veineuse (1 sujet sur 100 chez les plus de 75 ans, contre 1 sur 10000 avant 40 ans) et de la Fibrillation Auriculaire (10% des plus de 80ans) au sein de cette population (47).

Nous avons vu précédemment qu'ils représentent une cible majeure d'effets indésirables iatrogènes. Ils sont donc ainsi particulièrement exposés à la iatrogénie des anticoagulants, se manifestant principalement par la survenue d'effets indésirables hémorragiques.

Concernant les héparines, le principal problème rencontré est l'insuffisance rénale : l'accumulation de l'anticoagulant va entraîner une augmentation du risque hémorragique.

Ceci a été mis en évidence dans plusieurs études, pour exemple on peut citer une métaanalyse comparant la tolérance des HBPM chez les insuffisants rénaux sévères versus les non insuffisants rénaux sévères, qui incluait 15 études pour l'Enoxaparine, 2 pour la Tinzaparine, 1 pour la Daltéparine. Les résultats ont montré que l'insuffisance rénale sévère constituait clairement un facteur de risque hémorragique important, entre autre pour l'Enoxaparine, la plus étudiée (75).

En comparaison des héparines, les Antivitamines K présentent l'avantage d'une prise orale, beaucoup plus confortable pour le patient. Cependant, le risque iatrogène déjà évoqué en première partie se trouve majoré chez le sujet âgé.

Une étude menée dans une clinique d'anticoagulation aux Pays Bas a clairement montré que les accidents hémorragiques sous AVK augmentaient en fonction de l'âge : l'incidence des hémorragies majeures passent en effet de 1,5 pour 100 patient-années chez les moins de 60 ans, à 4,2 pour 100 patients années pour les plus de 80 ans, que ce soit dans les indications de traitement de FA, de TVP ou d'IDM (46).

Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, et qui vont être influencés par de nombreux paramètres, qui sont d'autant plus fréquents chez le sujet âgé.

Parmi les modifications des paramètres pharmacocinétiques, l'insuffisance rénale, causée par une réduction du nombre de néphrons fonctionnels avec l'âge, est une cause majeure de surdosage. Les AVK étant majoritairement liés aux protéines plasmatiques, une malnutrition protéino-énergétique entraîne une augmentation de la forme libre et active. Il faut également prendre en compte les interactions médicamenteuses, notamment au niveau métabolique avec les inducteurs et les inhibiteurs du cytochrome p450 3A4. La polymédication majore donc le risque hémorragique.

L'existence d'autres comorbidités telles que le risque de chutes, la présence d'antécédents de saignements, une chirurgie récente sont également des éléments à prendre en compte.

Les troubles cognitifs peuvent être à l'origine de défauts d'observance.

Les examens biologiques de routine par contrôle de l'INR sont fréquemment vécus comme une contrainte par le patient, d'autant plus chez les sujets présentant un capital veineux faible, et qui sont donc particulièrement difficiles à piquer.

Ces éléments peuvent conduire les prescripteurs à surestimer les risques au détriment de l'intérêt thérapeutique que les AVK représentent et à s'abstenir de prescrire ces traitements chez les sujets âgés. En effet, il est estimé que seulement 30% des patients de plus de 75 ans atteints de FA sont traités par anticoagulants alors que 75% d'entre eux ne présentent pas de contre-indication à ce traitement (48). L'incidence de prescription de Warfarine apparaît même dans une publication comme étant inversement corrélée à l'âge des patients (76). Or, l'étude BAFTA (77) a montré que l'âge n'était pas une contre-indication à l'anticoagulation orale, et que la Warfarine était plus efficace que l'Aspirine dans le traitement de la Fibrillation Auriculaire.

3.4 Les Nouveaux Anticoagulants Oraux, une solution ?

Devant ces problématiques présentées chez le sujet âgé, les Nouveaux Anticoagulants se placent comme des thérapeutiques alternatives intéressantes, et peut être même comme des concurrents sérieux des Antivitamines K.

En effet, un des principaux arguments des laboratoires est leur marge thérapeutique large ; de ce paramètre doit logiquement en découler une sécurité d'utilisation plus importante. De plus, leur demi-vie courte limite l'effet anticoagulant dans le temps, ce qui est utile en situation de surdosage. Ils présentent également un nombre plus restreint d'interactions médicamenteuses que les Antivitamines K.

Les résultats des essais cliniques ont montré qu'ils s'agissaient de thérapeutiques au moins aussi efficaces que les héparines ou les AVK dans la prévention des ETEV dans les chirurgies programmées de PTH et PTG, ou dans la Fibrillation Auriculaire. Les données de tolérance présentées sont tout aussi rassurantes.

L'absence de dosage de surveillance biologique est présentée comme une avancée pour le confort du patient, qui peut vivre ces examens comme une contrainte parfois difficile à supporter.

Cependant, cette absence de surveillance constitue également une barrière de sécurité en moins, car on ne dispose jamais d'arguments permettant d'affirmer que la concentration de l'anticoagulant se situe dans la fourchette thérapeutique, et impose donc d'avancer « à l'aveugle ».

De plus, à la date du 21 août 2013, on ne dispose pas d'antidotes en cas de surdosage.

L'insuffisance rénale, fréquemment rencontrée chez le sujet âgé, constitue un risque hémorragique clairement identifié. Le Dabigatran est par ailleurs contre-indiqué en cas de clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min ; le Rivaroxaban et l'Apixaban sont déconseillés dans ce même cas, et contre-indiqués pour des clairances inférieures à 15ml/min.

Alors que les sociétés savantes telles l'ESC vantent les avantages et les avancées apportées par ces nouveaux traitements, les instances officielles comme l'HAS ou l'ANSM recommandent la prudence, et certaines publications de se limiter aux traitements déjà éprouvés (PRESCRIRE) (78) (79).

De plus, nous ne disposons pas assez de recul chez les sujets âgés, ceux-ci ayant trop peu été représentés au cours des essais cliniques.

PARTIE ORIGINALE

Qu'en est-il au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or ?

Audit clinique

1 Contexte de l'étude

La population âgée est particulièrement exposée aux traitements anticoagulants, et apparaît également très concernée par la iatrogénie médicamenteuse, notamment aux Antivitamines K. Présentés comme plus sécuritaires, les Nouveaux Anticoagulants Oraux sont donc logiquement de plus en plus prescrits chez le sujet âgé. Cependant, la population âgée a été très peu représentée au cours des essais cliniques, et aujourd'hui nous ne disposons pas d'un recul suffisant pour justifier d'une utilisation sans risque chez ces patients. De plus, ils ont déjà fait l'objet de déclarations de pharmacovigilance pour effet indésirable hémorragique.

Ainsi, compte tenu des données précédemment développées dans la partie bibliographie, et devant le nombre croissant de prescriptions au Centre Hospitalier Gériatrique (CHG) du Mont d'Or et de leur apparente hétérogénéité, il est apparu nécessaire de faire le point au sein de notre population. En effet, c'est au cours de l'analyse des prescriptions médicales, effectuée quotidiennement pour tout patient entrant et lors de chaque modification de traitement, que nous avons pris la mesure de la complexité des schémas de prescription, qui pouvaient par ailleurs parfois nous paraître fantaisistes, ce au sein d'une même indication, et parfois même pour une même molécule. Le but de cette étude était donc de confirmer ou d'infirmer ce ressenti par un audit clinique des prescriptions, voire des intentions de prescription, et ainsi de proposer des mesures d'amélioration sur des points ciblés.

2 Objectifs

Cet audit a donc pour objectif

- d'évaluer les pratiques de prescription des Nouveaux Anticoagulants Oraux (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) au sein de la population âgée,
- d'évaluer les critères pris en compte en cas d'arrêt de la prescription,
- de recenser les motifs de prescription de ces traitements, mais également les raisons pour lesquelles une prescription peut être réfutée,
- de collecter les événements indésirables observés en lien avec ces traitements,
- de construire une « boîte à outil » de bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux, au vu des pratiques observées et évaluées au cours de l'audit, à l'usage des prescripteurs et des pharmaciens de l'établissement.

3 Matériel et méthodes

3.1 Cadre de réalisation de l'étude

L'audit a été réalisé au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or. Géographiquement, l'établissement se répartit en 2 sites distants de 15 km : le site principal d'Albigny sur Saône et celui de Chasselay. De structure pavillonnaire, l'hôpital dispose, en 2013, de 595 lits répartis en 20 lits de Médecine Gériatrique (MG), 145 lits de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), 85 lits en Unité de Soins Longue Durée ou de cure médicale (USLD) et 345 lits en Etablissement Hospitalier pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD). L'établissement est organisé en 4 secteurs médicaux.

La Pharmacie à Usage Interieur (PUI) dispose d'une localisation centrale favorable à son activité, du moins pour le site d'Albigny sur Saône. Depuis 2002, le circuit du médicament au sein de l'établissement est informatisé, de la prescription à l'administration, à l'aide du logiciel GENOIS®. L'informatisation résulte de la décision de mettre en place la dispensation nominative ; l'organisation retenue est une dispensation nominative,

centralisée, hebdomadaire pour tous les services sauf pour les 20 lits de Médecine Gériatrique pour lesquels la dispensation a lieu 3 fois par semaine. L'analyse pharmaceutique ainsi rendue possible, est réalisée quotidiennement ; les pharmaciens analysent et valident chaque entrée et toute modification de prescription.

La première prescription d'un NACO a été effectuée en mars 2010 ; cependant, on dénombre peu de prescriptions jusqu'en 2012, année de l'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché dans la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire, indication pour laquelle le sujet âgé est particulièrement concerné. Nous avons donc pu observer une augmentation du nombre de prescriptions de ces nouveaux traitements, que ce soit pour des patients entrants, ou pour des initiations suite à des avis cardiologiques. Les Nouveaux Anticoagulants Oraux ne sont pas référencés au livret thérapeutique de l'établissement. Ce statut particulier « hors livret » impose au préparateur d'attendre une validation pharmaceutique avant de dispenser le traitement. Chaque nouvelle prescription de NACO fait ainsi l'objet d'une analyse plus poussée.

3.2 Méthodologie

3.2.1 Introduction :

La méthode choisie est l'Audit clinique selon la méthodologie de la Haute Autorité de Santé (80) (81).

Il s'agit d'une méthode d'évaluation des pratiques, de première intention, qui permet à l'aide d'un nombre limité de critères, de comparer ses pratiques à des références admises, en vue de les améliorer.

Il a pour modèle l'audit clinique, qui, après une phase d'évaluation et de diagnostic de la situation, permet de mettre en place des actions d'amélioration, et d'en mesurer les effets lors d'une seconde étape de mesure.

Les critères d'évaluation retenus doivent s'appuyer sur des recommandations de grade élevé (à haut niveau de preuve) ou sur un fort consensus professionnel : ils représentent un potentiel d'amélioration des pratiques cliniques et organisationnelles et ils sont orientés vers la sécurité du patient.

L'Audit Clinique Ciblé permet de répondre à la référence 46 de la deuxième procédure d'accréditation : « évaluation de la qualité de la prise en charge par pathologie ou problème de santé ».

Il s'inscrit dans le modèle de la roue de la qualité (roue de DEMING ; proposée par W.Edwards DEMING dans les années 60), qui comprend 4 étapes distinctes qui se succèdent indéfiniment : Planifier, Faire, Analyser, Améliorer (en anglais Plan, Do, Check et Act, d'où le modèle PDCA).



Tableau XVI: Roue de la qualité ou roue de DEMING

Etape 1 : Planifier (ou programmer) : Elle consiste à définir la démarche d'évaluation (traduite dans le référentiel), identifier les professionnels et les structures impliqués et enfin à programmer les étapes successives de l'étude.

Etape 2 : Faire : Il s'agit de l'étape de mesure de la pratique au regard du référentiel

Etape 3: Analyser : C'est l'étape où la pratique des soins dispensés pendant la période d'étude est analysée. Elle implique la comparaison entre les données recueillies et les référentiels traduisant « la pratique idéale » et la constatation d'écarts entre les deux.

Etape 4 : Améliorer : C'est l'étape essentielle, au cours de laquelle les professionnels s'efforcent d'améliorer leur organisation du travail et leur pratique de manière à réduire les écarts observés à l'étape précédente.

L'Audit Clinique Ciblé s'articule donc en 4 étapes :

- la préparation ; qui se définit en pratique par le choix du thème de l'Audit Clinique Ciblé, mais aussi par le choix des critères, de la méthode de mesure à travers la construction de feuilles de recueil de données ou de grilles d'évaluation.
- l'évaluation; qui peut être soit prospective par auto-évaluation des professionnels, soit rétrospective par analyse de dossier du patient. Elle consiste à recueillir les données avec les documents élaborés lors de l'étape de préparation, ainsi que de les évaluer en fonction des référentiels grâce aux critères choisis.
- Les actions d'amélioration; qui doivent être choisies pour leur caractère concret et leur facilité de mise en œuvre.
- La réévaluation ; elle correspond à une 2^{ème} étape de mesure, et permet ainsi d'apprécier les progrès accomplis. Elle peut nécessiter la poursuite des actions d'amélioration.

3.2.2 Etapes préliminaires

3.2.2.1 Choix du thème

Le choix du thème a déjà fait l'objet d'un long développement mais il est rappelé ici afin de présenter l'ensemble des étapes de la démarche de l'Audit Clinique.

Les Nouveaux Anticoagulants ont été choisis comme thème d'évaluation pour plusieurs raisons :

- Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique, encore mal connue des prescripteurs et des pharmaciens ;
- La population âgée est une des principales « consommatrices » de traitements anticoagulants alors que l'âge est en lui-même un facteur de risque hémorragique ;
- Les données chez le sujet âgé sont très restreintes, en raison de la faible inclusion de cette population au cours des essais cliniques ;

- Les recommandations des instances officielles telles que la Haute Autorité de Santé et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, privilégiant la prudence vis-à-vis de ces nouveaux traitements, apparaissent parfois comme contradictoires face aux Sociétés savantes comme la Société Européenne de Cardiologie, plus enthousiaste.

3.2.2.2 Choix de la méthode ; type d'étude

La méthode choisie est l'Audit clinique selon la méthodologie de la Haute Autorité de Santé (80) (81). Elle paraissait être la méthode la plus appropriée car

- Elle est applicable sur des thématiques variées
- Il s'agit d'une méthode de première intention, applicable aisément même avec des moyens limités
- Une comparaison directe de la pratique observée avec les recommandations peut être effectuée

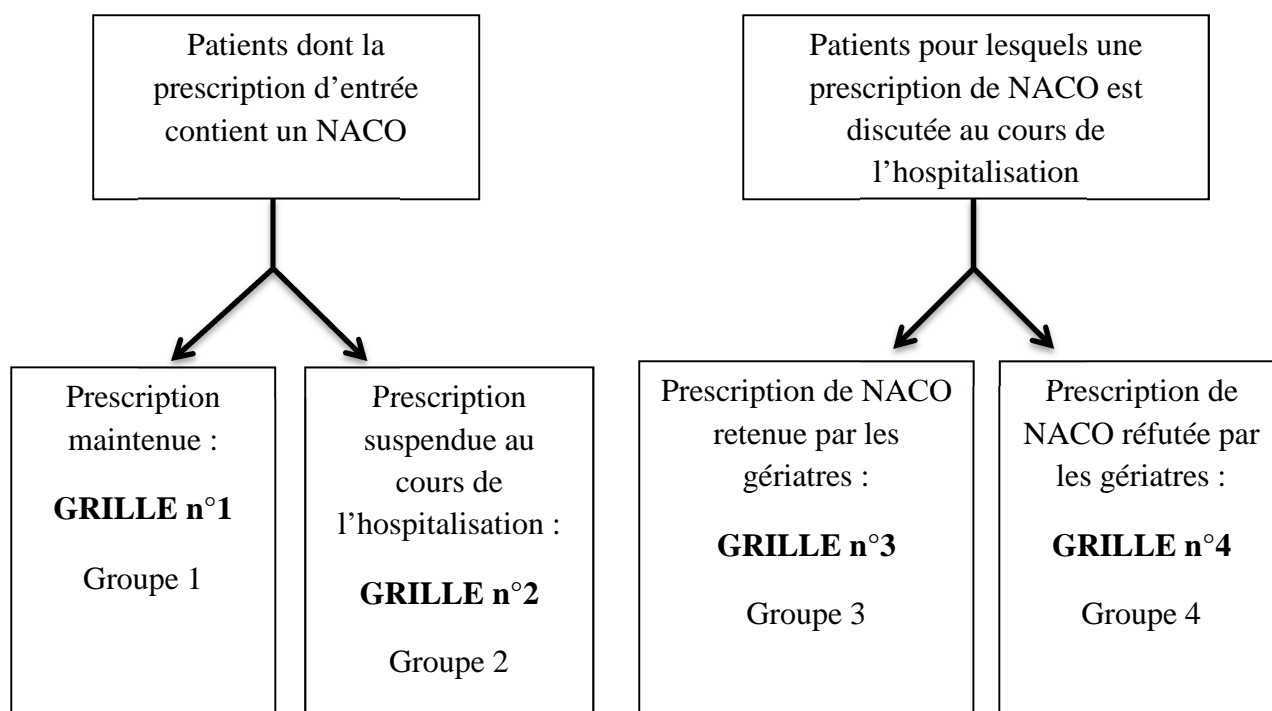
3.2.2.3 Choix de la population

On prend pour échantillon les patients hospitalisés au CHG du Mont d'Or à partir du 15 mars 2010 (date de la première prescription d'un NACO à l'hôpital) jusqu'au 31 mai 2013, pour lesquels il est prescrit un NACO au moins une fois au cours de l'hospitalisation, ou pour lesquels une prescription par NACO est discutée.

L'ensemble des services de l'établissement est concerné (MG, SSR, SLD, EHPAD).

L'échantillon a été partagé en 4 groupes, en fonction des quatre situations cliniques rencontrées: pour chacune d'entre elle correspond une grille de recueil, à laquelle est joint un guide de remplissage.

Figure 2: Définition des groupes en fonction des situations cliniques rencontrées



Afin d'être exhaustif dans le relevé des dossiers, la recherche selon 2 méthodes en fonction du groupe de patient :

- Pour les groupes 1,2 et 3, dont la prescription comprend un Nouvel Anticoagulant, la recherche est effectuée par extraction à partir du logiciel de prescription GENOIS®, à l'aide du module « Recherche d'ordonnance » et des mots clés « XARELTO® 10mg », « XARELTO® 15mg », « XARELTO 20mg », « PRADAXA® 150mg », « PRADAXA® 110mg » et « PRADAXA 75mg », « APIXABAN 2,5mg » en fixant la date de fin au 31 mai 2013.

L'ensemble des dossiers des patients extraits par le logiciel a été analysé.

- Pour le groupe 4 (prescriptions réfutées), un repérage par GENOIS® était impossible : par l'intermédiaire d'un mail d'information, il a été demandé aux prescripteurs de signaler à la pharmacie toute prescription de NACO qui serait discutée mais non initiée.

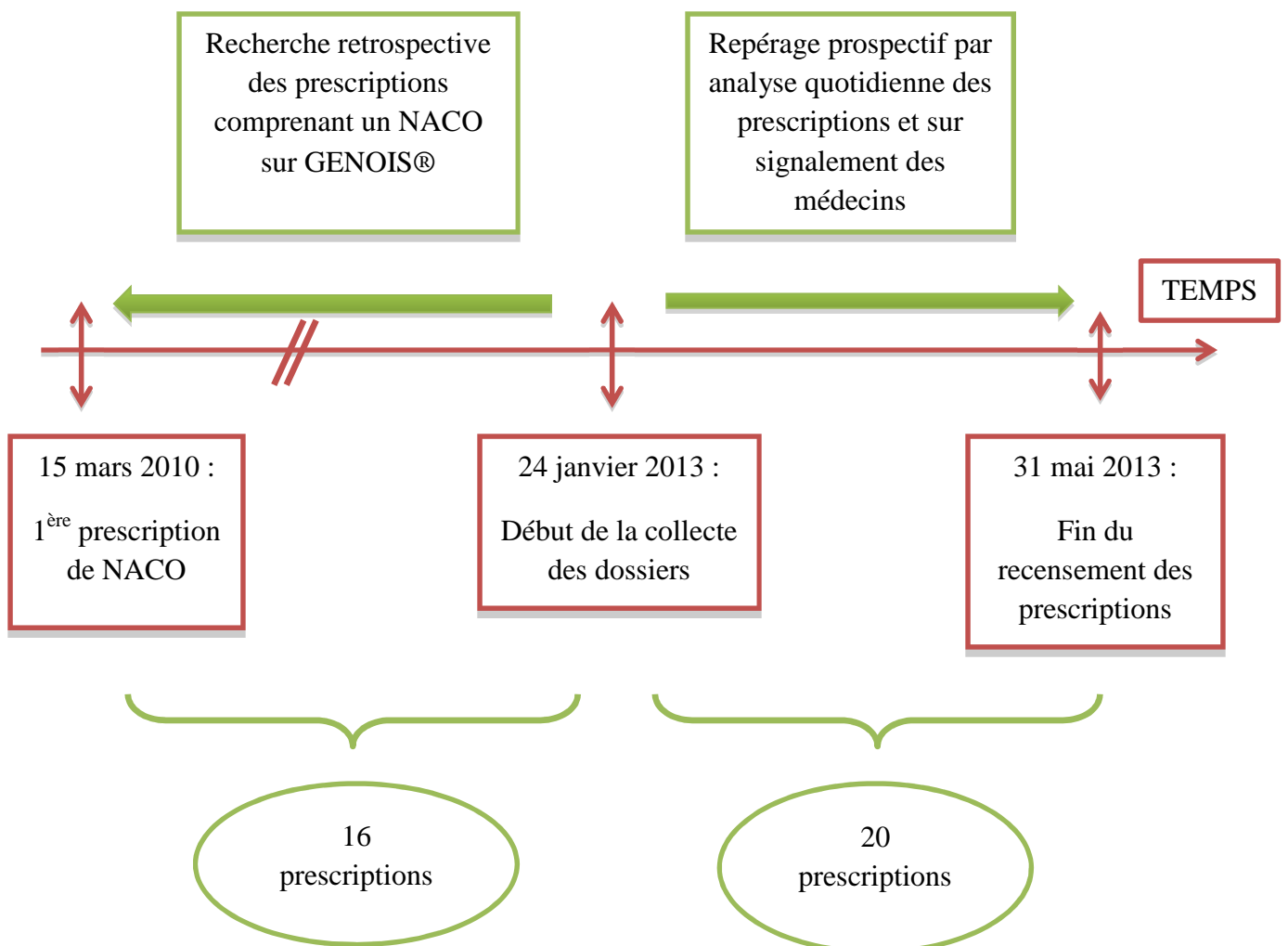
3.2.2.4 Choix de la période d'évaluation

Pour l'inclusion des cas (ou la collecte des dossiers à inclure) ; la période d'évaluation a débuté le 15 mars 2010 (date de la première prescription d'un NACO à l'hôpital) et s'est arrêtée le 31 mai 2013.

L'exhaustivité des prescriptions comprenant un NACO étant recherchée, le recensement des dossiers a été effectué à la fois de façon rétrospective à la date du 24 janvier 2013 puis prospective, par repérage des nouvelles prescriptions jusqu'au 31 mai 2013.

Le recueil des données a été effectué de façon rétrospective.

Figure 3: Représentation du recueil des données



3.2.2.5 Choix des référentiels

Pour établir le référentiel de l'étude, une synthèse des données extraites des sources suivantes a été réalisée :

- Les Résumés des Caractéristiques des Produits (Dabigatran et Rivaroxaban) (7) (9)
- Les recommandations de Sociétés Savantes et des instances officielles : La Société Européenne de Cardiologie (10), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (50), la Haute Autorité de Santé (51), le Thésaurus des Interactions médicamenteuses (MAJ de décembre 2012) de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (56)
- Des publications diverses, principalement pour définir les facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques qui seront relevés lors de l'enquête (46) (47) (48) (49) (43), ou pour les interactions médicamenteuses (45).

3.2.2.6 Construction des « outils » de l'audit

3.2.2.6.1 Construction des grilles de recueil

La construction des grilles de recueil a tout d'abord débuté par la réalisation d'une enquête ouverte sur un nombre restreint de dossiers afin de cibler les critères à prendre en compte.

Les grilles ont été conçues par l'interne de la pharmacie, et validées par l'équipe pharmaceutique. Chacune est partagée en 2 parties : une partie pour le recueil des données, qui concerne tout d'abord le patient et le traitement par NACO, puis la partie évaluation, qui regroupe les critères choisis par rapport aux référentiels.

Elles sont présentées en Annexe.

Pour toutes les grilles sont relevées les informations suivantes concernant le patient :

- le sexe,
- si l'âge est inférieur ou supérieur/égal à 75 ans, car il constitue un facteur de risque à la fois thrombotique et hémorragique,
- si le poids est inférieur ou supérieur à 50kg, car un poids inférieur à 50 kg constitue un facteur de risque hémorragique,
- le motif d'hospitalisation et le service d'hospitalisation
- le mode de vie avant l'hospitalisation
- qui s'occupe de la prise des traitements

Concernant les données de la prescription, on relève :

- le NACO prescrit, son indication et sa posologie,
- s'il s'agit d'un traitement de première intention,
- s'il a été initié sur avis cardiologique et sur quels critère(s), dans le cas où ceux-ci sont mentionnés.

Pour les patients dont l'ordonnance comprend un Nouvel Anticoagulant (grilles 1,2 et 3), en plus des données précédemment citées sont également recueillis les antécédents à risque hémorragiques et thrombotiques du patient à la sortie, ou en cours d'hospitalisation pour les patients non sortis. Ces critères ont systématiquement été relevés avec l'aide d'un médecin.

Les antécédents hémorragiques sont recueillis à partir des critères du score HEMORR₂HAGE, précédemment présenté dans la partie Bibliographie (partie 2.5.2), ainsi que des critères associés retrouvés dans la littérature, afin d'être le plus exhaustif possible. Ces critères ont été également présentés dans la partie 2.5.2. Contrairement au score HAS BLED également utilisé dans l'évaluation du risque hémorragique dans la fibrillation auriculaire, le score HEMORR₂HAGE a été validé sur une population âgée (moyenne d'âge de 80,2 ans) et apparait ainsi plus approprié pour cet audit.

Après comptabilisation des scores, les résultats sont les suivants : si le score est :

- compris entre 0 et 1, le risque hémorragique est considéré comme bas.
- compris entre 2 et 3, il est intermédiaire
- supérieur ou égal à 4, le patient présente un risque hémorragique élevé (39)

Ces éléments sont rappelés dans le tableau XVII.

Tableau XVI: Facteurs de risque hémorragiques retenus

FACTEURS DE RISQUE HEMORRAGIQUES	
CRITERES DU SCORE HEMORR₂HAGE	Score
Insuffisance hépatique ou rénale* (Hepatic or renal disease)	1 point
Alcoolisme actif (Ethanol abuse)	1 point
Cancer actif (Malignancy)	1 point
Age > ou égal à 75 ans (Older : Age ≥ 75)	1 point
Thrombopénie ou thrombopathie (Reduced platelet count or function)	1 point
Antécédents de saignement (Rebleeding risk)	2 points
Hypertension Artérielle mal contrôlée (Hypertension uncontrolled)	1 point
Anémie (Hémoglobine < 11g/dL chez l'homme, <10g/dL chez la femme) (Anaemia)	1 point
Facteurs génétiques (Genetic Factors)	1 point
Risque excessif de chutes (Excessiv fall risk)	1 point
AVC (Stroke)	1 point
AUTRES CRITERES DE RISQUE HEMORRAGIQUE	
Polymédication (nombre de médicaments supérieur à 4) Association à un Antiagrégant Plaquettaire Début de traitement (dans la limite de 90 jours) Malnutrition protéino-énergétique** Troubles cognitifs Gastrite, œsophagite, Reflux Gastro-Œsophagien, maladie ulcéreuse active Antécédent d'Ulcère Gastroduodéal Observance médicamenteuse non certifiée et/ou absence d'entourage « fiable »	Non applicable

*seules les insuffisances rénales sévères chroniques sont prises en compte, c'est-à-dire pour une clairance selon Cockcroft < 30ml/min)

** La malnutrition protéino-énergétique est définie selon la HAS par une albuminémie inférieure à 35g/L, et /ou si la perte de poids est supérieure ou égale à 5% en 1 mois, ou supérieure ou égale à 10% en 6 mois, et/ou si l'IMC est inférieur à 21.

Des antécédents d'intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique, des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales et les rétinopathies vasculaires, qui apparaissent dans les RCP du Dabigatran et du Rivaroxaban, n'ont pas été pris en compte car jamais mentionné dans les dossiers patients.

Les critères de risque thrombotique sont relevés à partir des critères du score validé CHAD₂DS₂-VASc, qui a été précédemment présenté dans la partie bibliographie.

Pour rappel, le tableau du score de CHAD₂DS₂-VASc (présenté en partie Bibliographie) est retranscrit ci-dessous.

Tableau XVII: Score de CHAD₂DS₂VASc

Facteurs de risque	Score
Insuffisance cardiaque congestive / dysfonction ventriculaire gauche ⁽¹⁾	1
Hypertension artérielle	1
Age > ou égal à 75 ans	2
Diabète	1
Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique transitoire / événements thrombo-emboliques	2
Maladie vasculaire ⁽²⁾	1
Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1
SCORE MAXIMAL	9

⁽¹⁾ Défini par une FEVG < 40%

⁽²⁾ Antécédent d'Infarctus du Myocarde, d'artériopathie périphérique, de plaque aortique.

Ces critères de risque ont été relevés quel que soit l'indication rencontrée au cours de l'enquête. En revanche, les scores seront calculés uniquement pour les patients en FANV, car ils n'ont été validés que pour cette indication.

Tableau XVIII: Données à recueillir en fonction de la grille de recueil

DONNEES A RECENSER	Grille 1	Grille 2	Grille 3	Grille 4
La fonction rénale				
- A l'entrée	X	X		
- A l'initiation			X	
- A la sortie	X		X	
La présence d'un (de) médicament(s) à risque d'interaction médicamenteuse :				
- A l'entrée	X	X		
- A l'initiation			X	
- A la sortie	X		X	
La survenue d'un effet indésirable imputable au NACO, l'attitude du prescripteur face à cet évènement.	X	X	X	
Le mode de sortie du patient, ainsi que la prescription éventuelle d'aides à domicile lorsqu'un risque de non observance a été identifié.	X	X	X	
Concernant l'arrêt d'un NACO : mentionner le motif de l'arrêt		X	X	
Dans le cas d'un relais, décrire les modalités		X	X	
Critères sur lesquels le traitement par NACO est discuté			X	X
Critères sur lesquels le traitement par NACO est réfuté			X	X
La décision thérapeutique prise				X

La deuxième partie de la grille concerne les critères qui ont servi à l'analyse de conformité de l'audit.

3.2.2.6.2 Choix des critères de conformité de l'audit

Le choix des critères de conformité de l'audit porte sur le bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux.

La conformité au critère n°1 s'appuie sur les RCP du Rivaroxaban et du Dabigatran ; il doit tenir compte de l'anticoagulant prescrit et de l'indication, ainsi que de l'absence de contre-indication. (7) (9)

Le critère n°2 concerne la conformité de la posologie du Nouvel Anticoagulant Oral : il prend en compte l'adaptation posologique en fonction de l'indication, de la fonction rénale et de l'âge du patient. La fonction rénale est évaluée en fonction de la valeur de la clairance à la créatinine selon Cockcroft. Ce critère sera évalué à l'entrée, lors de l'initiation et à la sortie selon les différentes sous populations, afin de prendre en compte les variations possibles de la fonction rénale au cours de l'hospitalisation. Les référentiels sont les RCP pour le Rivaroxaban et le Dabigatran, ainsi que le Guide de l'ESC sur l'usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire. (7) (9) (10)

Le critère n°3 évalue la présence d'interactions médicamenteuses avec le NACO dans l'ordonnance. Pour rappel, les Nouveaux Anticoagulants Oraux sont des substrats de la glycoprotéine P et peuvent donc être soumis à des interactions médicamenteuses avec les inducteurs mais surtout avec les inhibiteurs de ce transporteur. De plus, le Rivaroxaban est métabolisé par le cytochrome p450 3A4. Ces éléments constituent des risques de surdosage ou parfois d'inefficacité du traitement. Les médicaments pouvant entraîner des insuffisances rénales fonctionnelles sont également à relever, car ils peuvent être à l'origine de surdosages. On s'appuie sur le Thésaurus de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et sur le Guide Prescrire des Interactions Médicamenteuse pour la conformité à ce critère (45) (56).

Le critère n°4 évalue la conformité des relais réalisés en cours d'hospitalisation, lorsque ceux-ci ont été mentionnés dans les dossiers. En effet, les relais sont des périodes à haut risque hémorragique et thrombotique, pour lesquelles des recommandations ont été établies et reprises par les Sociétés savantes (Société Européenne de Cardiologie), et les Résumés des Caractéristiques des Produits (7) (8) (9) (10).

Le tableau XX présente les critères choisis, et les grilles de recueil dans lesquelles ils doivent être relevés.

Tableau XIX: Critères de conformité et de non conformité

Critères de conformité / non conformité	Libellé	Grille concernée			
		1	2	3	4
Critère n°1	L'indication du Nouvel Anticoagulant Oral est conforme au RCP du médicament	X	X	X	X
Critère n°2	La posologie du Nouvel Anticoagulant Oral est conforme				
Critère2a	A l'entrée ?	X	X		
Critère 2b	Lors de l'initiation de l'anticoagulant ?			X	
Critère 2c	A la sortie ?	X		X	
Critère n°3	Un risque d'interaction médicamenteuse est identifié :				
Critère 3a	A l'entrée ?	X	X		
Critère 3b	Lors de l'initiation ?			X	
Critère 3c	A la sortie ?	X		X	
Critère n°4	Le relais par un autre traitement anticoagulant est conforme aux recommandations.		X	X	

3.2.2.6.3 Construction des guides de remplissage

Des guides de remplissage ont été construits pour chaque grille. Sur le même modèle que les grilles, ils comportent une première partie relative au relevé des données portant sur le

patient et à la prescription, puis une seconde partie pour l'aide au remplissage des critères de conformité et de non-conformité.

Les guides sont présentés dans les Annexes.

3.2.3 Réalisation de l'audit

3.2.3.1 *Recueil des données*

Le recueil des données s'est déroulé de façon prospective, à partir des dossiers patients.

Pour les dossiers concernant des patients sortis de l'établissement, il a été demandé aux secrétaires des services de les récupérer aux archives de l'établissement.

L'audit est réalisé par l'interne en pharmacie en collaboration avec un médecin, à partir des dossiers patients. Les résultats des analyses biologiques sont collectés sur site du laboratoire d'analyses médicales.

Les patients du groupe 4 (prescription de NACO discutée mais non initiée) sont signalés par les prescripteurs.

3.2.3.2 *Formation*

Le recueil des données réalisé par une seule personne n'a pas nécessité de formation spécifique. En revanche, une sensibilisation des pharmaciens quant au repérage des prescriptions de Nouveaux Anticoagulants a été effectuée, chaque nouvelle prescription étant imprimée et transmise à l'interne.

De plus, le mail d'information transmis aux prescripteurs, évoqué précédemment, a permis de sensibiliser les gériatres à cette démarche et d'aider au signalement de nouveaux cas, notamment pour les patients pour lesquels un traitement par NACO était discuté mais non prescrit.

3.2.3.3 Méthode d'analyse des données

L'ensemble des données ont été enregistrées dans un tableau grâce au logiciel Microsoft® Excel où elles ont été retranscrites sous forme d'un codage chiffré binaire (0 ou 1). Les calculs pour la description de la population et l'analyse de conformité ont été effectués par le Logiciel.

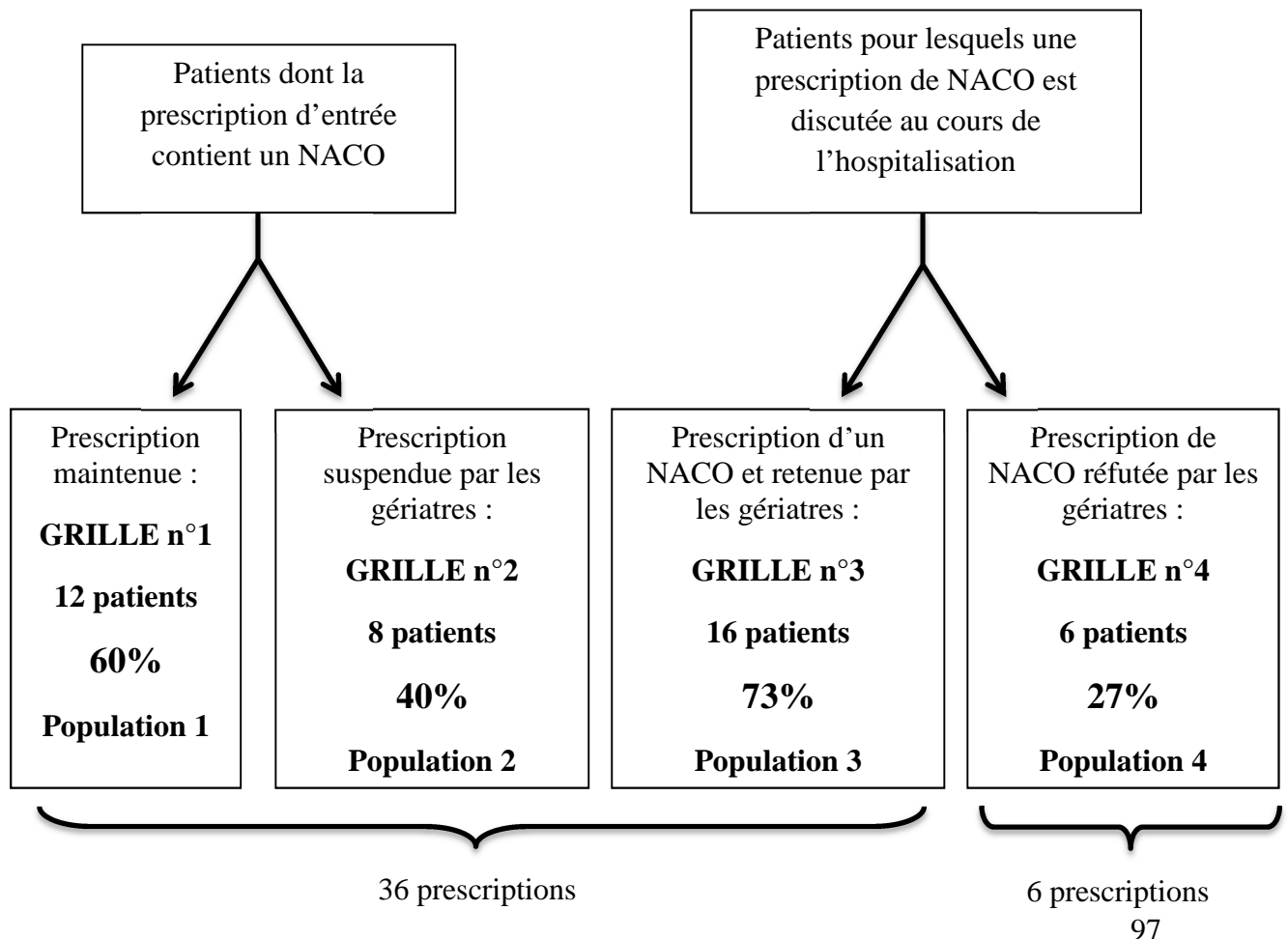
4 Description et analyse des résultats

4.1 Description des populations incluses

4.1.1 Description globale de la population incluse

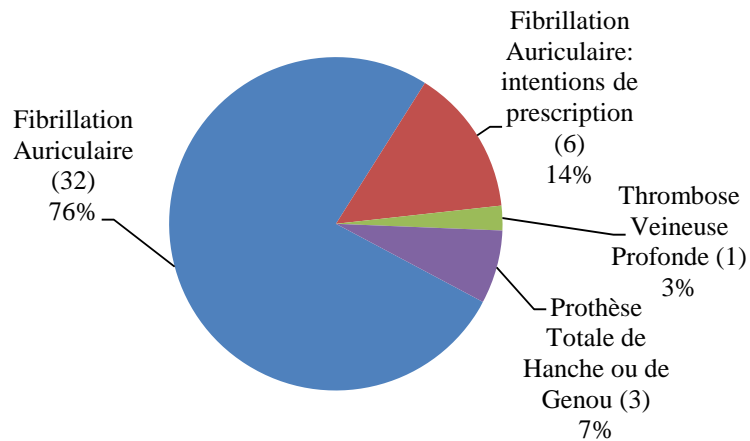
Un total de 42 patients a pu être inclus, répartis en 4 sous populations, selon les situations cliniques précédemment identifiées.

Figure 4: Description globale de la population incluse selon la situation clinique identifiée



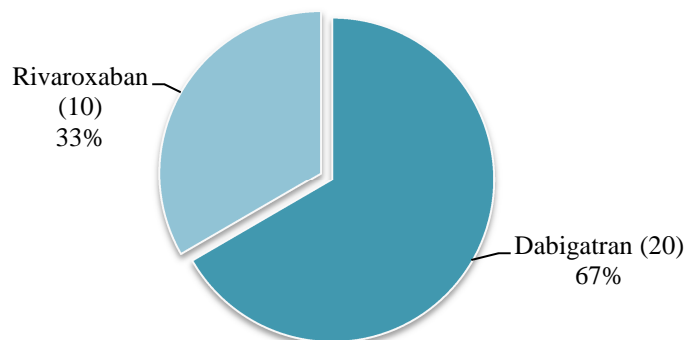
Sur les 36 prescriptions, il y avait 32 prescriptions dans le cadre de la prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'Embolie Systémique pour les patients en Fibrillation Auriculaire, 3 prescriptions dans le cadre d'une chirurgie orthopédique (Rivaroxaban) et 1 prescription dans le cadre d'un traitement de Thrombose Veineuse Profonde. Les 6 intentions de prescriptions (groupe 4) concernaient des Fibrillation Auriculaire.

Figure 5: Indications des prescriptions collectées



Le Nouvel Anticoagulant Oral qui a été le plus prescrit est le Dabigatran avec 20 prescriptions sur 36. Le Dabigatran a également été le plus souvent initié avec 10 prescriptions, contre 6 pour le Rivaroxaban. Il s'agit aussi du Nouvel Anticoagulant Oral le plus fréquemment arrêté. Aucune prescription d'Apixaban n'a été relevée.

Figure 6: Répartition des prescriptions selon le principe actif



Le tableau XXI montre la répartition du risque hémorragique selon les populations, selon les critères du score HEMORR₂HAGE.

Tableau XX: Répartition du risque hémorragique par population selon les critères du score HEMORR₂HAGE.

	Haut risque hémorragique (Score HEMORR₂HAGE ≥ 4)	Risque intermédiaire (Score HEMORR₂HAGE entre 2 et 3)	Bas risque hémorragique (Score HEMORR₂HAGE entre 0 et 1)	Total
Population 1	1	11	0	12
Population 2	5	3	0	8
Population 3	9	6	1	16
Population 4	3	3	0	6

La majorité des patients de la population 1 avait donc un risque hémorragique intermédiaire (11 patients sur 12). Les sujets de la population 2, dont le traitement par NACO a été arrêté au cours de l'hospitalisation, présentaient majoritairement un risque hémorragique élevé (5 patients sur 8). Pour les patients de la population 3, pour lesquels un traitement par NACO a été initié en cours d'hospitalisation, le risque hémorragique était également majoritairement élevé selon les critères du score HEMORR₂HAGE (9 patients sur 16). Au sein de la population 4, le risque hémorragique est élevé pour 3 patients, et intermédiaire pour les 3 autres.

Concernant les interactions médicamenteuses, les médicaments recensés étaient des traitements à risque d'entraîner des insuffisances rénales fonctionnelles, comme des diurétiques, des IEC ou des Sartans. Le risque encouru est la survenue d'un surdosage, pouvant entraîner une hémorragie.

Il est recensé 8 effets indésirables, dont 7 ont conduit à un arrêt du NACO. Il s'agit d'anémies (3 patients), de rectorragies (1 patient), d'hématurie (1 patient), de méléna (1 patient), de troubles digestifs (1 patient), ainsi que d'une éruption cutanée (1 patient). Le

traitement a été arrêté puis repris chez le patient présentant une hématurie, car celle-ci s'est résolue spontanément, et les examens complémentaires n'ont pas retrouvé l'origine du saignement.

Tous les patients sortis sous NACO et qui présentaient des risque de non observance (troubles cognitifs, refus de soin) se sont vus prescrire des aides à domicile pour la prise du traitement.

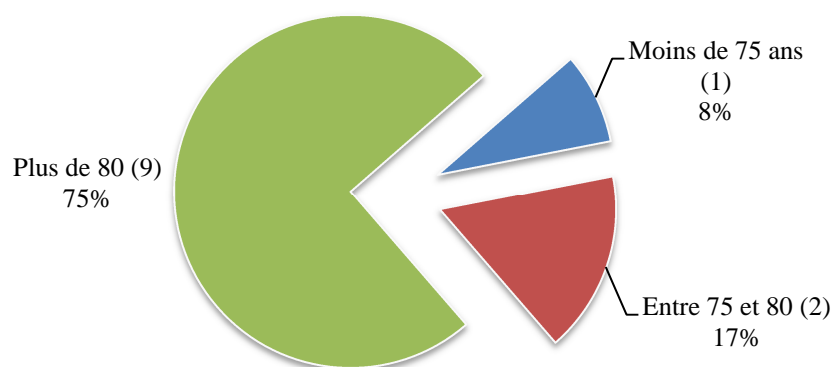
4.1.2 Description de la population entrée sous Nouveaux Anticoagulants Oraux et dont la prescription est maintenue au cours de l'hospitalisation (grille 1)

4.1.2.1 Données relatives aux patients

Il a été recensé 12 patients ; 9 femmes et 3 hommes.

Le graphique suivant présente la répartition des âges au sein de la population 1.

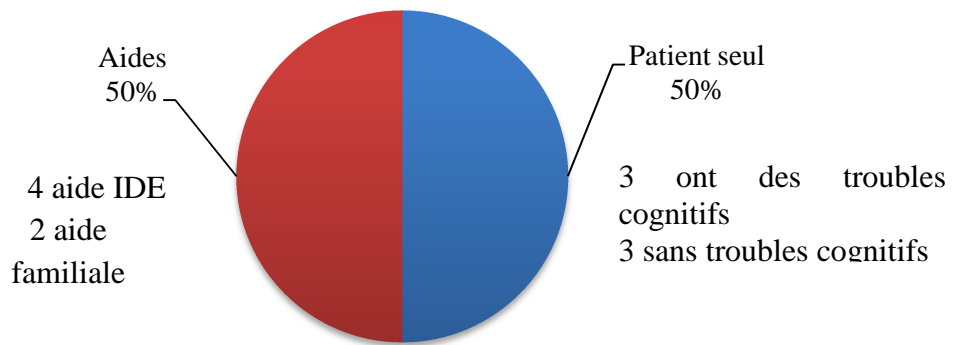
Figure 7: Répartition des âges dans la population 1



Ils vivent tous à domicile avant l'hospitalisation. 6 patients s'occupent seuls de la prise de leur traitement, dont 3 d'entre eux présentent des troubles cognitifs. 4 sont aidés par une

IDE, 2 bénéficient de l'aide de leur famille. Tous les patients sortis de l'établissement au 31 mai 2013 se sont vus prescrire une aide pour la prise des traitements à domicile.

Figure 8: Qui s'occupe de la prise des traitements (population 1)?

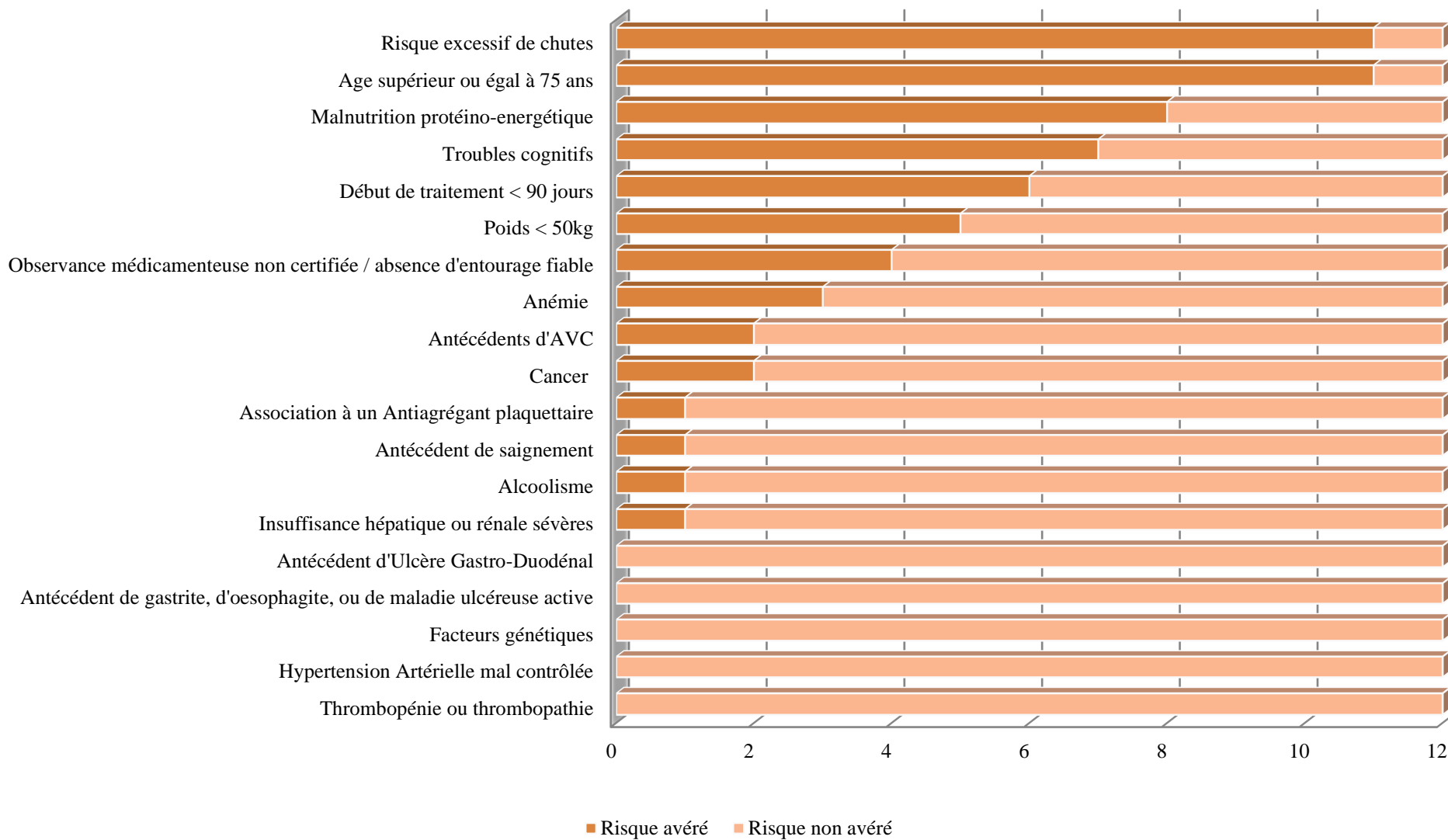


Les services d'hospitalisations concernés sont des SSR, la MG, ou l'EHPAD pour respectivement 9, 2 et 1 patient. Pour 7 patients, le traitement par Nouvel Anticoagulant Oral a été débuté lors de l'hospitalisation précédant l'entrée au CHG du Mont d'Or.

Un seul patient a un score HEMORR₂HAGE supérieur ou égal à 4, et présente donc un haut risque hémorragique. Le risque est intermédiaire pour les autres patients.

La figure 9 retranscrit la répartition des facteurs de risque hémorragiques au sein de la sous population 1.

Figure 9: Répartition des facteurs de risque hémorragiques dans la population 1



Les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés au sein de cette population sont donc l'âge supérieur ou égal à 75 ans, ainsi que le risque de chute.

Ainsi, sur un total de 12 patients :

- 11 patients ont plus de 75 ans et présentent tous un risque excessif de chutes ;
- 8 patients présentent une dénutrition protéino-énergétique ;
- 7 patients présentent des troubles cognitifs, dont 3 s'occupent seuls de la prise de leur traitement. A la sortie, ces patients bénéficient d'aides à domicile (IDE) pour la prise de leur traitement ;
- 6 patients sont en début de traitement (traitement initié depuis moins de 90 jours) ;
- Pour 4 patients, l'observance n'est pas garantie à domicile avant l'hospitalisation, en raison de troubles cognitifs, et de manque de fiabilité de l'aide (famille) ;
- 3 patients sont anémiés ;
- 2 patients présentent un cancer actif et un antécédent d'AVC;
- 1 patient présente un alcoolisme actif ;
- 1 patient a des antécédents de saignement ;
- 1 prescription comporte un AntiAgrégant Plaquettaire ;
- 8 patients sont polymédiqués à l'entrée, et 10 à la sortie de l'hospitalisation (la polymédication est définie par un nombre de médicaments supérieur à 4).

Les tableaux XXII et XXIII présentent les facteurs de risque thrombotiques recensés à partir du score de CHA₂DS₂VASc pour les patients entrés sous NACO et pour lesquels la prescription a été maintenue au cours de l'hospitalisation. Pour l'ensemble de la population incluse, le score de CHA₂DS₂VASc est toujours supérieur ou égal à 2.

Tableau XXI : Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques retrouvés pour les patients sous Nouvel Anticoagulant Oral et dont la prescription a été maintenue au cours de l'hospitalisation (population 1) ; 1^{ère} partie

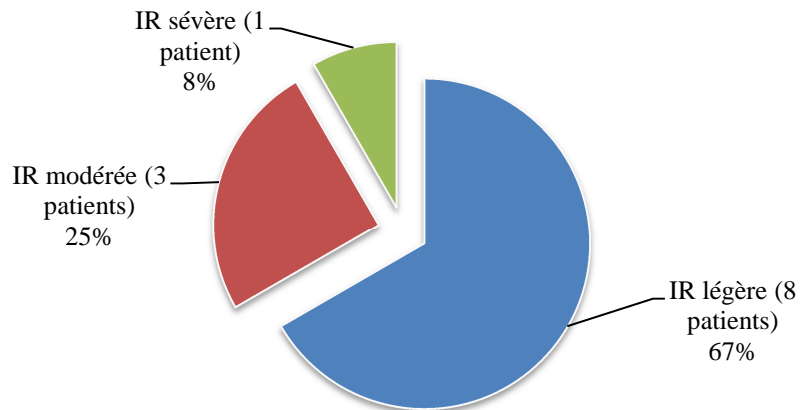
	Facteurs de risque hémorragiques	Score HEMORR2HAGE	Score de CHA2DS2 VASc	Facteurs de risque thrombotique	Nouvel Anticoagulant Oral prescrit
Patient 1	Age> ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Début de traitement, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Nombre de médicaments >4	2	6	Hypertension, Age>ou égal à 75 ans, diabète, pathologie vasculaire, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 2	Cancer, Age> ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs Observance médicamenteuse non certifiée	3	4	Hypertension, Age>ou égal à 75 ans, sexe féminin	Dabigatran
Patient 3	Age> ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Observance médicamenteuse non certifiée	2	4	Hypertension, Age>ou égal à 75 ans, sexe féminin	Dabigatran
Patient 4	Alcoolisme, Anémie, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Troubles cognitifs, Observance médicamenteuse non certifiée, Poids < 50kg	3	2	Hypertension, Sexe féminin	Dabigatran
Patient 5	Age > ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments >4, Troubles cognitifs	2	3	Hypertension, Age>ou égal à 75 ans	Rivaroxaban
Patient 6	Age > ou égal à 75 ans, Anémie, Nombre de médicament>4 (à la sortie), Traitement débuté <90 jours	2	2	Age > ou égal à 75 ans	Dabigatran
Patient 7	Age > ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Malnutrition protéino-énergétique	2	5	Hypertension, Age > ou égal à 75 ans, Diabète, Sexe féminin	Dabigatran

Tableau XXII: Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques retrouvés pour les patients sous Nouvel Anticoagulant Oral et dont la prescription a été maintenue au cours de l'hospitalisation (population 1) ; 2ème partie

	Facteurs de risque hémorragiques	Score HEMORR2HAGE	Score de CHA2DS2 VASc	Facteurs de risque thrombotique	Nouvel Anticoagulant Oral prescrit
Patient 8	Cancer, Age > ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Troubles cognitifs, Observance médicamenteuse non certifiée, Poids < 50kg	2	6	Hypertension, Age > ou égal à 75 ans, antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie périphérique, pathologie vasculaire	Rivaroxaban
Patient 9	Cancer, Age > ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Troubles cognitifs, Observance médicamenteuse non certifiée, Poids < 50kg	3	5	Age > ou égal à 75 ans, Antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie périphérique, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 10	Age > ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Antécédents d'AVC, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique	3		Hypertension, Age > ou égal à 75 ans, diabète, Antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie périphérique, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 11	Age > ou égal 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4 (à la sortie), Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Poids < 50kg	3	6	Hypertension, Age > ou égal à 75 ans, Diabète, Pathologie vasculaire, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 12	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs	4	4	Hypertension, âge > ou égal à 75 ans, sexe féminin	Rivaroxaban

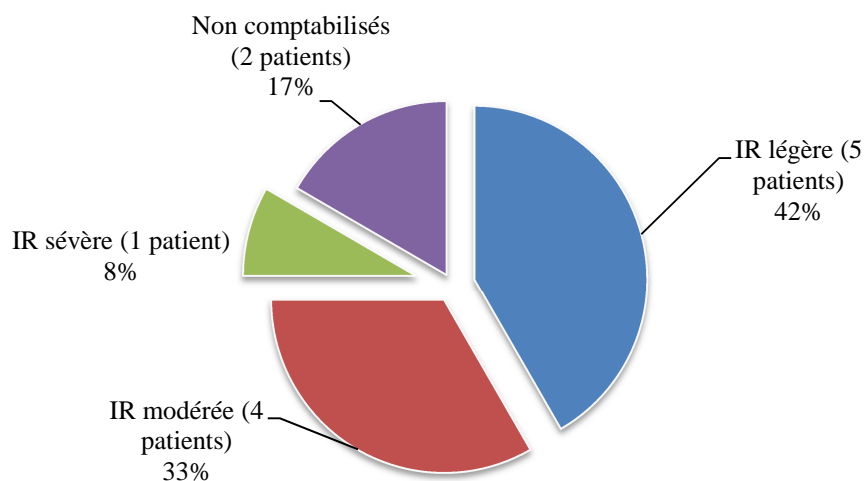
Concernant la fonction rénale, à l'entrée, 8 patients sont en Insuffisance rénale légère, 3 patients sont en insuffisance rénale modérée. 1 patient est en insuffisance rénale sévère.

Figure 10: Fonction rénale à l'entrée (population 1)



A la sortie, on retrouve 1 patient en insuffisance rénale sévère, 5 patients en insuffisance rénale légère et 4 patients en insuffisance rénale modérée. 2 patients n'ont pas été pris en compte car l'un est décédé, et l'autre n'est pas sorti d'hospitalisation.

Figure 11: Fonction rénale à la sortie (population 1)

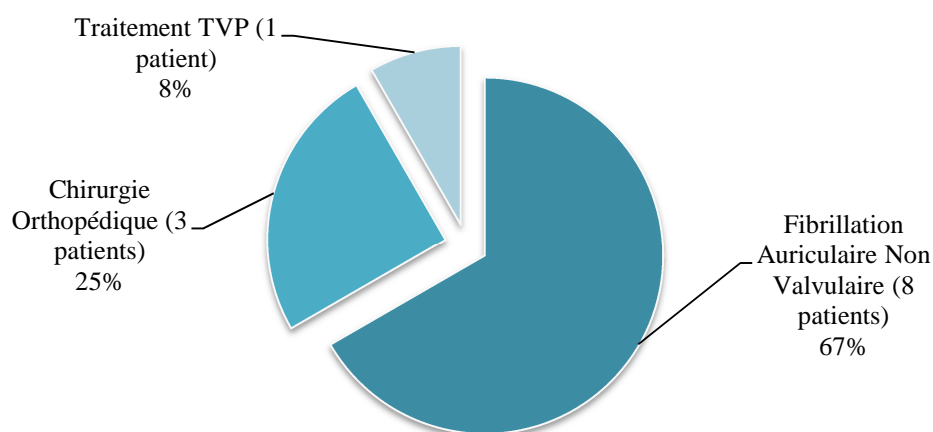


4.2.2.2 Données relatives à la prescription

Les NACO sont prescrits dans les indications ci-dessous :

- La prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque pour 8 patients
- La prévention des ETEV post-chirurgies programmées pour Prothèse totale de hanche ou de genou pour 3 patients
- Le traitement de la TVP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë pour 1 patient.

Figure 12: Indication des NACO pour la population 1



Pour les cas de fibrillations auriculaires, 6 prescriptions suivent un avis cardiologique. Pour les 2 autres prescriptions, cette information n'était pas renseignée dans le dossier médical. Il s'agit d'un traitement de première intention dans 5 cas. On ne dispose pas de cette information dans 1 cas. La justification d'un traitement par Nouvel Anticoagulant Oral plutôt qu'un Antivitamine K est tracée dans 1 seul dossier : il s'agit d'un surdosage en AVK n'ayant pas entraîné de saignement pour un patient.

On note qu'un patient avait précédemment reçu un traitement par Dabigatran, qui avait été stoppé au profit du Rivaroxaban en raison de la survenue de troubles digestifs, effet indésirable connu.

Pour le traitement préventif en chirurgie orthopédique, il s'agit à chaque fois d'un traitement de première intention, prescrit par un chirurgien orthopédiste.

Dans le traitement de la TVP, la prescription a été effectuée sur avis cardiologique. Il s'agit d'un traitement de première intention.

Pour les prescriptions d'entrée, un risque d'interaction médicamenteuse est relevé pour 6 prescriptions. Les médicaments concernés sont des diurétiques, des Sartans et des IEC, pouvant être à l'origine d'insuffisance rénale fonctionnelle. A la sortie, 6 prescriptions font l'objet d'interactions, dont 4 sont les mêmes qu'à l'entrée. On retrouve les mêmes classes médicamenteuses qu'à l'entrée. On note qu'il n'a pas été relevé d'interactions répertoriées dans le Thésaurus de l'ANSM (56).

Une prescription a fait l'objet d'une intervention pharmaceutique pour adaptation de posologie, qui a été acceptée par le médecin, elle concernait une prescription de Rivaroxaban à la posologie de 20mg par jour dans le cadre d'une FANV chez un patient présentant une insuffisance rénale modérée.

Aucun effet indésirable n'est survenu pour ces patients durant la durée de l'observation.

Les motifs de prescription n'ont pas été retrouvés dans les dossiers pour cette population.

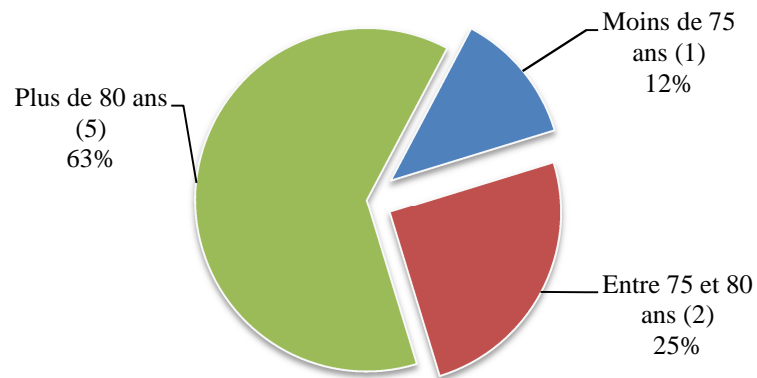
4.1.3 Description de la population entrée sous Nouveaux Anticoagulants Oraux et dont la prescription sera arrêtée au cours de l'hospitalisation (grille 2)

4.1.3.1 Données relatives aux patients

8 patients ont été recensés.

Le graphique suivant montre la répartition des âges au sein de la population 2.

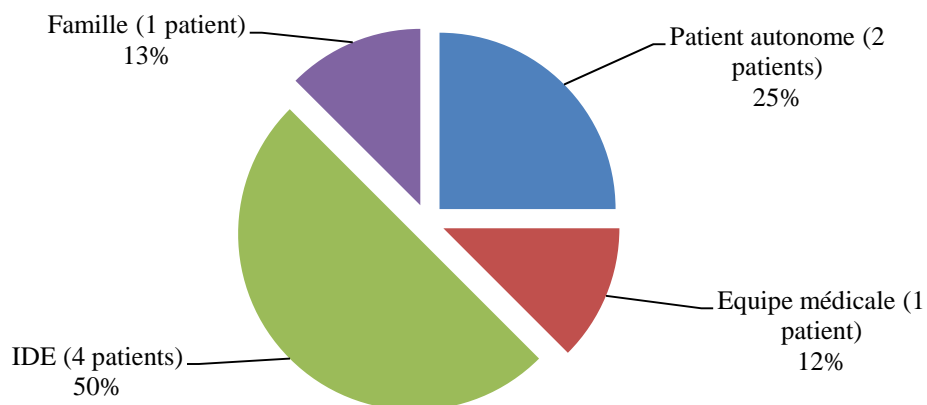
Figure 13: Répartition des âges dans la population 2



7 patients vivent à domicile avant l'hospitalisation, 1 patiente est en Unité de Soins Longue Durée.

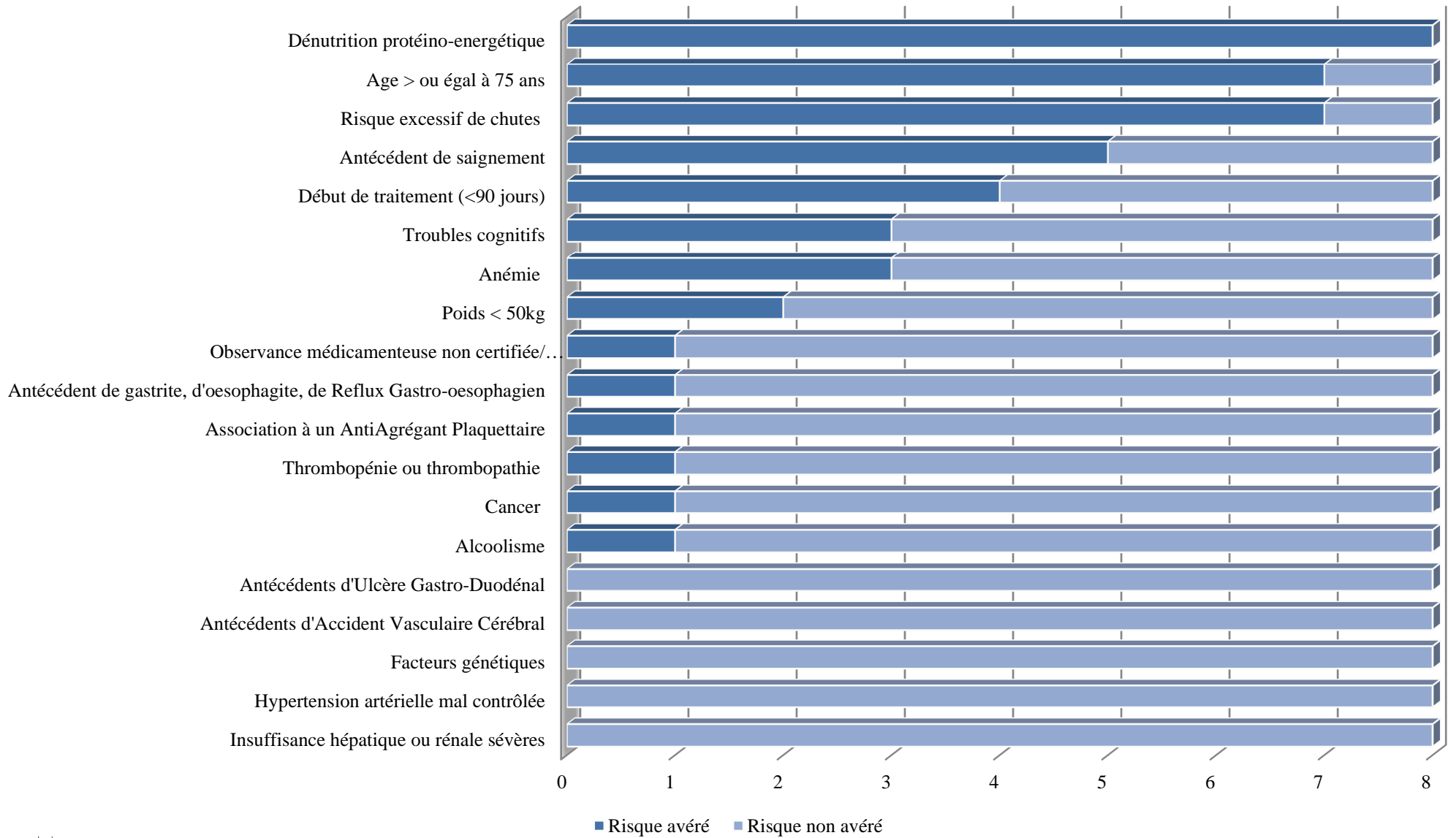
Concernant les patients à domicile, 2 sont autonomes pour la prise de leur traitement, 4 bénéficient du passage d'une IDE dont un présente des troubles cognitifs. Un patient est aidé par sa famille, également en raison de troubles cognitifs.

Figure 14: Qui s'occupe de la prise des traitements (population 2)?



Les 8 prescriptions ont été pour moitié arrêtées en MG, et pour l'autre moitié en SSR.

Figure 15: Répartition des facteurs de risque hémorragiques dans la population 2



5 patients présentent un score HEMORR₂HAGE supérieur ou égal à 4, et ont donc un risque hémorragique élevé. 3 patients présentent un risque hémorragique intermédiaire.

On peut remarquer que ces patients présentent un nombre de facteurs de risque hémorragique globalement plus élevé que les patients dont la prescription a été maintenue au cours de l'hospitalisation (respectivement pour les populations 2 et 1, la moyenne du score HEMORR₂HAGE est de 3,75 contre 2,6 et la moyenne du nombre de facteurs de risque hémorragique est de 5,9 contre 6,6).

Sur 8 patients :

- tous présentent une dénutrition protéino-énergétique ;
- tous sont polymédiqués
- 7 présentent un risque excessif de chutes ;
- 7 patients ont 75 ans ou plus
- 5 présentent des antécédents de saignement ;
- 4 sont en début de traitement (initié depuis moins de 90 jours) ;
- 3 patients présentent des troubles cognitifs ;
- 3 patients présentent une anémie ;
- 1 patient présente un cancer actif ;
- 1 patient présente un alcoolisme actif ;
- 1 patient présente une gastrite, une oesophagite, un reflux gastro-oesophagien ou une maladie ulcéreuse active ;
- 1 prescription comporte un antiagrégant plaquettaire.

Les patients ne présentaient pas d'insuffisance rénale sévère chronique parmi leurs antécédents, c'est pourquoi ce critère n'a pas été relevé. Cependant, un tel contexte était tout de même présenté par 4 patients lors de leur entrée.

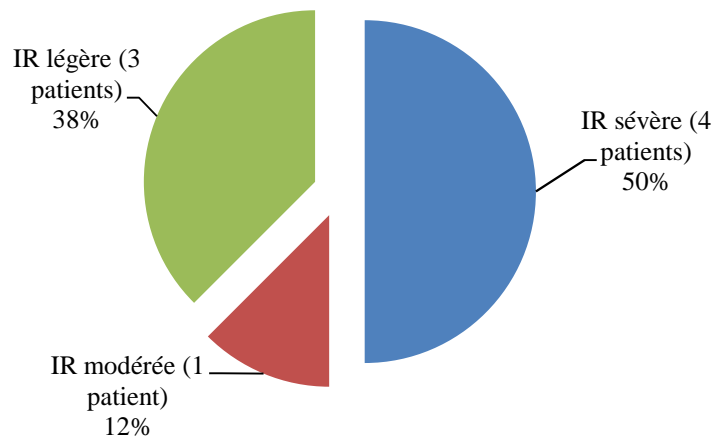
Tableau XXIII: Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour les patients sous Nouvel Anticoagulant Oral et dont la prescription a été arrêtée au cours de l'hospitalisation (population 2)

	Facteurs de risque hémorragiques	Score HEMORR ₂ HAG E	Score de CHA ₂ DS ₂ VAS c	Facteurs de risque thrombotiques	Nouvel Anticoagulant Oral
Patient 1	Age > ou égal 75 ans, Thrombopénie ou thrombopathie, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique	3	6	Hypertension, âge > ou égal 75 ans, diabète, pathologie vasculaire, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 2	Age > ou égal 75 ans, Anémie, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Malnutrition protéino-énergétique, Gastrite, oesophagite, RGO, maladie ulcéreuse active	4	6	Hypertension, âge > ou égal 75 ans, diabète, pathologie vasculaire, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 3	Age > ou égal à 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs	5	7	Hypertension, âge > ou égal 75 ans, antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie périphérique, pathologie vasculaire, sexe féminin	Dabigatran
Patient 4	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Malnutrition protéino-énergétique, Poids < 50kg	2	4	Hypertension, Age > ou égal 75 ans, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 5	Alcoolisme, Anémie, Risque excessif de chutes, Antécédent de saignement, Nombre de médicaments > 4, Malnutrition protéino-énergétique	5	3	Hypertension, diabète, sexe féminin	Dabigatran
Patient 6	Cancer, Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Association à un antiagrégant plaquettaire, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs	3	6	Insuffisance cardiaque (FEVG < ou = 40%), hypertension, age > ou égal à 75 ans, pathologie vasculaire, sexe féminin	Dabigatran
Patient 7	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Observance médicamenteuse non certifiée, Poids < 50kg	4	4	Hypertension, Age > ou égal à 75 ans, sexe féminin	Dabigatran
Patient 8	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Malnutrition protéino-énergétique	4	5	Hypertension, Age > ou égal à 75 ans, pathologie vasculaire, sexe féminin	Dabigatran

Le score de CHA₂DS₂VASc est toujours supérieur à 2.

Concernant la fonction rénale à l'entrée, 4 patients étaient en insuffisance rénale sévère.

Figure 16: Fonction rénale à l'entrée (population 2)



4.1.3.2 Données relatives à la prescription

Les Nouveaux Anticoagulants Oraux étaient tous prescrits dans le cadre d'une FANV. Il s'agissait d'un traitement de première intention pour deux patients.

Concernant les autres patients, les traitements antérieurs étaient

- pour 3 d'entre eux des AVK
- pour 1 cas une HBPM.

Il était renseigné dans 6 dossiers que la prescription avait été effectuée sur avis cardiologique.

A l'entrée, on comptabilise à 5 le nombre de prescriptions comportant un risque d'interaction médicamenteuse. Comme dans le cas de la population 1, il s'agissait de diurétiques, d'IEC ou de Sartans. Aucune interaction mentionnée dans le Thésaurus de l'ANSM n'a été recensée.

Concernant les motifs d'initiation, 6 critères ont pu être relevés dans les dossiers :

- INR instables (2 patients)
- Surdosage en AVK ayant entraîné un saignement (1 patient)
- Surdosage en AVK n'ayant pas entraîné de saignement (1 patient)
- Inobservance des AVK (1 patient)
- Mésusage (tentative de suicide avec AVK ; pour 1 patient)

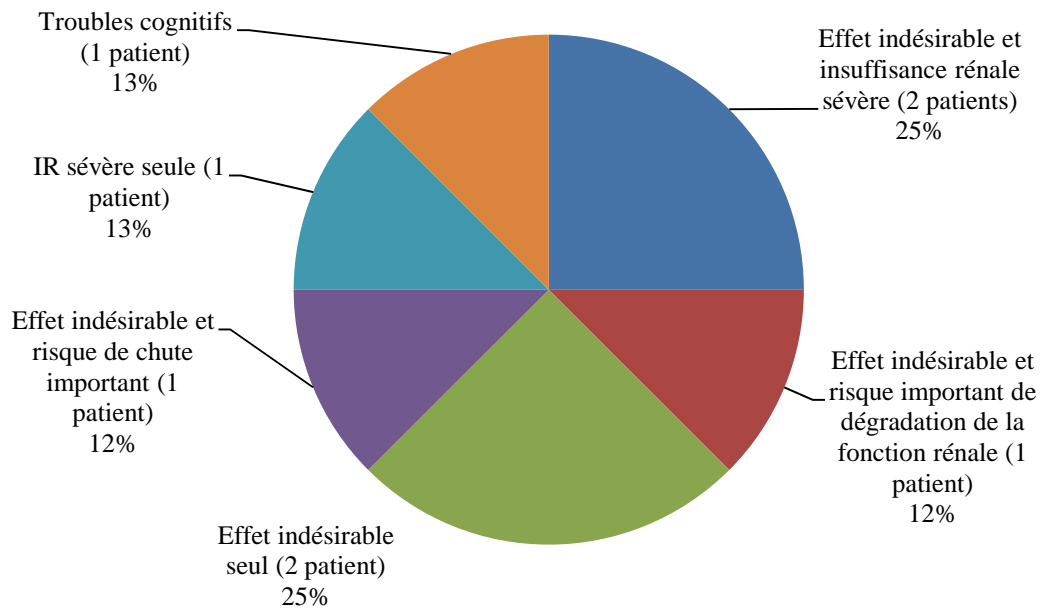
Puisqu'il s'agit de la population pour laquelle le traitement par NACO a été arrêté en cours d'hospitalisation, les motifs d'arrêts ont pu être facilement retrouvés.

On relève donc :

- La survenue d'un effet indésirable sous NACO pour 6 prescriptions ; on a recensé 3 anémie dont une dans un contexte d'antécédents de rectorragies, un cas de rectorragies, des troubles digestifs sous Dabigatran, une éruption cutanée sous Rivaroxaban. Pour ce dernier, l'anticoagulant avait été introduit récemment et a été imputé comme « suspect » après déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon. Après arrêt du traitement anticoagulant, l'éruption cutanée a régressé. Une anémie a régressé après l'arrêt du traitement anticoagulant. Les données n'ont pas été retrouvées concernant les autres évolutions ;
- un risque trop important de dégradation de la fonction rénale pour 1 patient ;
- une insuffisance rénale sévère pour 3 patients ;
- un risque de chute pour 1 patient ;
- des troubles cognitifs pour 1 patient.

Le graphique suivant résume, par patient les motifs d'arrêt des prescriptions de Nouveaux Anticoagulants Oraux relevés dans les dossiers médicaux.

Figure 17: Pour quelles raisons les NACO ont-ils été arrêtés ?



6 relais par un autre anticoagulant suite à l'arrêt du NACO ont été effectués, 4 par des AVK, un pour la Calciparine puis l'AVK, un pour une HBPM.

Une patiente ayant présenté une anémie dans un contexte d'Antécédents de rectorragies n'a pas reçu de nouveau traitement anticoagulant. Un autre patient a reçu des antiagrégants plaquettaires, le traitement anticoagulant étant jugé trop dangereux en raison d'un risque de chute important.

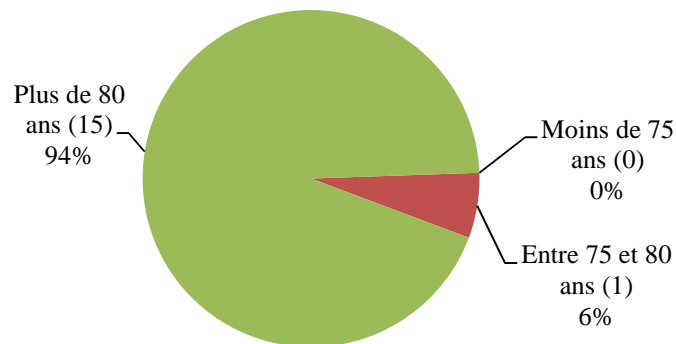
4.1.4 Patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral est discutée et initiée au cours de l'hospitalisation (grille 3)

4.1.4.1 Données relatives aux patients

16 patients ont été recensés, 4 femmes et 12 hommes.

Le graphique suivant représente la répartition des âges des patients de la population 3.

Figure 18: Répartition des âges dans la population 3



A la sortie, 8 patients sont retournés à domicile, 3 sont retournés en EHPAD. 2 sont entrés en EHPAD. Les autres patients ne sont pas sortis d'hospitalisation au 31 mai 2013.

Pour les 8 patients retournés à domicile ; 5 présentent des troubles cognitifs, et 4 se sont vus prescrire des aides à la sortie pour la prise des traitements. Pour un patient, c'est la famille qui s'occupe de la prise des traitements. 2 des patients présentant des troubles cognitifs sont en refus de soins.

Les services où ont été initiés des Nouveaux Anticoagulants Oraux sont :

- Pour 7 prescriptions : la Médecine Gériatrique
- Pour 7 prescriptions : Des services de Soins de Suite et de Réadaptation
- Pour 2 prescription : l'EHPAD

Figure 19: Dans quels services les nouvelles prescriptions de NACO ont elles été initiées?

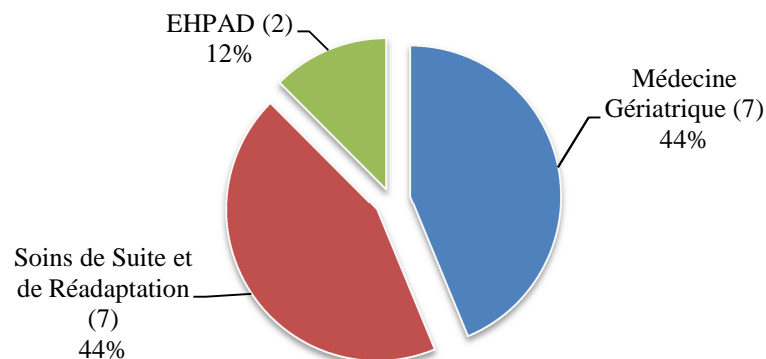
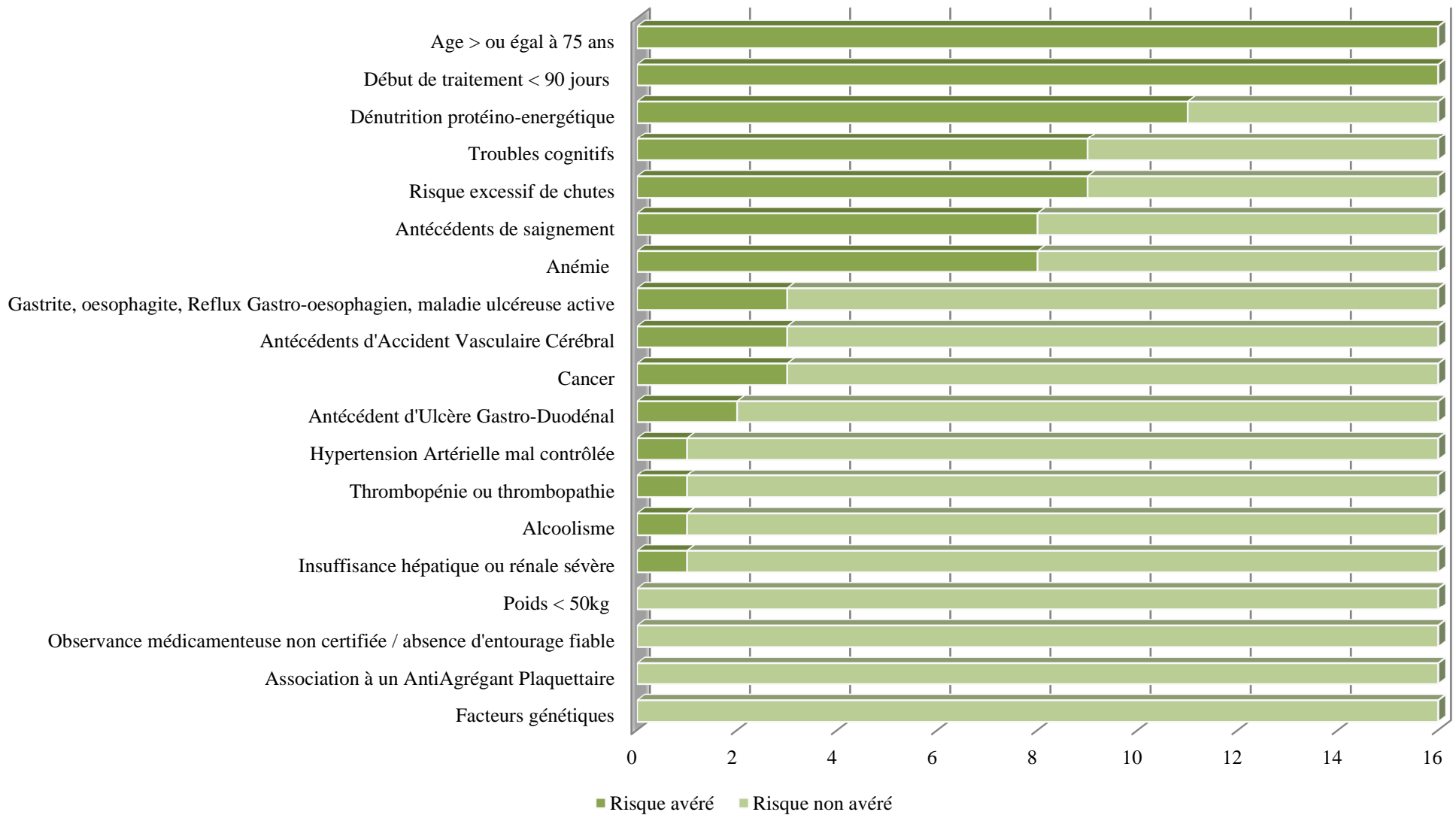


Figure 20: Répartition des facteurs de risque hémorragique dans la population 3



9 patients présentent un risque hémorragique élevé (score HEMORR₂AGE supérieur ou égal à 4). Le risque est intermédiaire pour 6 patients. 1 patient présente un risque hémorragique bas.

Sur 16 patients :

- Tous ont plus de 75 ans et sont en début de traitement (initié depuis moins de 90 jours) ;
- 13 ont une ordonnance comportant plus de 4 médicaments à la sortie ;
- 11 présentent une dénutrition protéino-énergétique ;
- 9 présentent un risque excessif de chutes ;
- 9 ont des troubles cognitifs ;
- 8 sont anémiés ;
- 8 présentent des antécédents de saignement ;
- 3 ont un cancer actif
- 3 ont pour antécédent un Accident Vasculaire Cérébral
- 3 présentent une gastrite, une oesophagite ou une maladie ulcéreuse active sont retrouvés
- 2 ont un antécédent d'Ulcère Gastro-duodéal
- 1 présente un alcoolisme actif
- 1 présente une thrombopénie

Le tableau n°XXV et XXVI présente les facteurs de risque thrombotiques et hémorragiques recensés pour chaque patient.

Tableau XXIV: Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour les patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral a été discutée et retenue par les gériatres (grille 3) : 1^{ère} partie

	Facteurs de risque hémorragiques	Score HEMORR₂H AGE	Score de CHA₂DS₂ VASc	Facteurs de risque thrombotiques	Nouvel Anticoagulant Oral prescrit
Patient 1	Age > ou égal 75 ans, Anémie, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Gastrite, oesophagite, RGO, maladie ulcéreuse active	4	7	Hypertension, age > ou égal à 75 ans, antécédents d'AVC, AIT ou embolie périphérique, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 2	Age > ou égal 75 ans, Anémie, Antécédent d'AVC, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Antécédent d'ulcère gastro-duodéal	3	7	Hypertension, age > ou égal à 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'AIT ou embolie périphérique, pathologie vasculaire	Rivaroxaban
Patient 3	Age > ou égal à 75 ans, Thrombopénie ou thrombopathie, Anémie, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4 à la sortie, Traitement < 90 jours, Troubles cognitifs	4	3	Hypertension, age > ou égal à 75 ans	Rivaroxaban
Patient 4	Age > ou égal 75 ans, Anémie, Antécédent de saignement, Nombre de médicaments > 4 à la sortie, Malnutrition protéino-énergétique	4	4	Hypertension, age > ou égal à 75 ans, pathologie vasculaire	Dabigatran
Patient 5	Age > ou égal 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, Antécédent de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Gastrite, oesophagite, RGO, maladie ulcéreuse active	5	3	Age > ou égal à 75 ans, sexe féminin	Dabigatran
Patient 6	Cancer, Age > ou égal 75 ans, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Antécédents d'ulcère gastro-duodéal	2	3	Hypertension, Age > ou 75 ans	Dabigatran
Patient 7	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours	2	3	Hypertension, Age > ou 75 ans	Rivaroxaban
Patient 8	Cancer, Age > ou égal 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique	6	8	Hypertension, Age > ou 75 ans, diabète, Antécédents d'AVC ou d'AIT ou embolie périphérique, pathologie vasculaire, sexe féminin	Dabigatran

Tableau XXV : Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour les patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral a été discutée et retenue par les gériatres (grille 3) (partie 2)

	Facteurs de risque hémorragiques	Score HEMORR ₂ H AGE	Score de CHA ₂ DS ₂ VASc	Facteurs de risque thrombotiques	Nouvel Anticoagulant Oral prescrit
Patient 9	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Antécédent d'AVC, Antécédent de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs	5	5	Hypertension, Age> ou égal à 75 ans, ATCD d'AVC/ AIT ou d'Embolie périphérique	Dabigatran
Patient 10	Insuffisance hépatique ou rénale sévère, Cancer, Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Antécédents de saignement, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Malnutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Gastrite, oesophagite, RGO, maladie ulcéreuse active	6	2	Age> ou égal à 75 ans	Dabigatran
Patient 11	Age > ou égal 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, Antécédent d'AVC, Antécédent de saignement, Nombre de médicament > 4 (à la sortie), Traitement < 90 jours	6	6	Hypertension, Age> ou égal à 75 ans, ATCD d'AVC/ AIT ou d'Embolie périphérique, pathologie vasculaire	Dabigatran
Patient 12	Alcoolisme, Age > ou égal 75 ans, Anémie, Traitement < 90 jours, Dénutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs	3	4	Hypertension, Age> ou égal à 75 ans, pathologie vasculaire	Rivaroxaban
Patient 13	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Antécédents de saignement, Traitement < 90 jours, Dénutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs	4	6	Hypertension, Age> ou égal à 75 ans, diabète, pathologie vasculaire, sexe féminin	Rivaroxaban
Patient 14	Age > ou égal 75 ans, Début de traitement < 90 jours	1	3	Hypertension, Age> ou égal à 75 ans	Rivaroxaban
Patient 15	Age > ou égal 75 ans, Risque excessif de chutes, Nombre de médicaments > 4	2	2	Age> ou égal à 75 ans	Dabigatran
Patient 16	Age > ou égal 75 ans, Hypertension artérielle mal contrôlée, Nombre de médicaments > 4, Traitement < 90 jours, Dénutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs	2	5	Hypertension, Age> ou égal à 75 ans, diabète, pathologie vasculaire	Dabigatran

Les scores de CHA₂DS₂VASc sont tous supérieur à 2.

14 patients présentent une insuffisance rénale modérée à l'initiation du traitement, 2 patients sont en insuffisance rénale légère et 2 ont une fonction rénale normale. Pour 3 patients, la fonction rénale s'est aggravée et a conduit à un arrêt du traitement anticoagulant.

Figure 21: Fonctions rénales à l'initiation d'un NACO

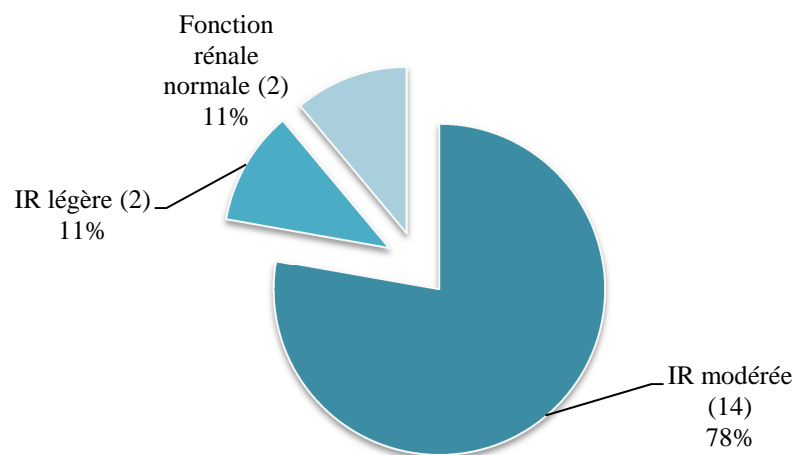
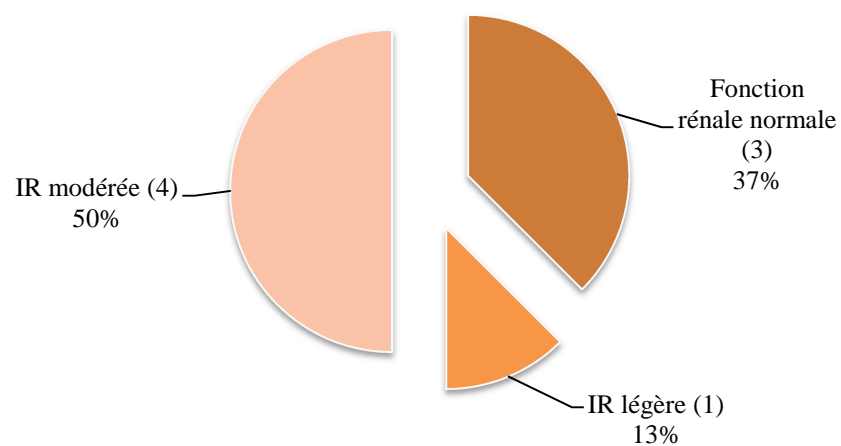


Figure 22 Fonctions rénales à la sortie (population 3)



4.1.4.2 Données relatives à la prescription

Les 16 prescriptions ont été effectuées dans l'indication de prévention des AVC et de l'ES dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.

Il s'agissait d'un traitement de première intention dans un seul cas. Dans les 15 cas pour lesquels le Nouvel Anticoagulant Oral était prescrit, le traitement antérieur était à chaque fois un AVK. On dénombre 12 « vraies » initiations (c'est-à-dire 1 ère prescription de NACO) et 4 reprises de traitement.

Les reprises de traitement concernaient pour 2 cas des suites de chirurgies, et pour 2 autres des résolutions d'effets indésirables.

Dans un seul cas, le NACO a été initié sans avis cardiologique.

Le Rivaroxaban a été initié 6 fois, le Dabigatran 10 fois.

Les critères d'initiation retenus par les gériatres et qui ont été tracés dans les dossiers sont les suivants :

- INR instables (3 patients) ;
- Surdosage en AVK ayant entraîné un saignement (4 patients) ;
- Traitement plus simple à gérer qu'un AVK en raison de l'absence de surveillance (1 patients) ;
- Contrôles de l'INR impossibles en raison d'un capital veineux trop pauvre (1 patient) ;
- Contrôles de l'INR impossibles car patient en refus de soins (4 patients) ;
- Troubles cognitifs (2 patients) ;
- Moins de risque hémorragique qu'un AVK (1 patient) ;
- Antécédent d'inobservance des AVK (1 patient) ;
- Décoagulation insuffisante dans un contexte de cardioversion (1 patient) ;
- Pour 2 cas, reprise suite à la résolution d'un effet indésirable.

Lors de l'hospitalisation, une interaction médicamenteuse décrite dans le Thésaurus de l'ANSM (56) a été détectée. Il s'agit d'une association Dabigatran – Verapamil, qui doit faire l'objet d'une précaution d'emploi. Une intervention pharmaceutique notifiant l'interaction et recommandant la prudence aux médecins a été effectuée.

A la sortie, on compte 6 prescriptions comportant un médicament à risque d'interaction médicamenteuse ; on retrouve les mêmes médicaments déjà relevés pour les populations 1 et 2, c'est-à-dire des diurétiques, des IEC ou des Sartans.

Dans 4 cas, le traitement a été arrêté avant la fin de l'hospitalisation et n'a pas été repris : pour 3 cas en raison de l'aggravation de la fonction rénale et dans 1 cas en raison de l'apparition de méléna. Des relais par AVK ont été effectués.

Le traitement a été interrompu pour 1 patient en raison de la survenue d'une hématurie, mais a été repris, en raison de la résolution spontanée du saignement ainsi que des résultats des examens complémentaires, qui n'ont pas retrouvé l'origine de cette hémorragie.

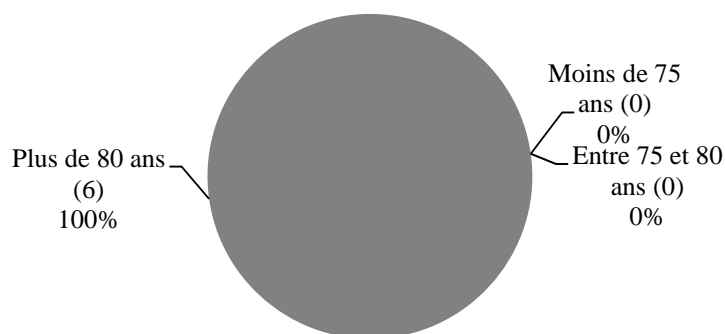
4.1.5 Patients pour lesquels une prescription par Nouvel Anticoagulant Oral est discutée et réfutée (grille 4)

4.1.5.1 Données relatives aux patients

6 patients ont été recensés, dans des contextes de fibrillation auriculaire.

Le graphique suivant présente la répartition des âges au sein de la population.

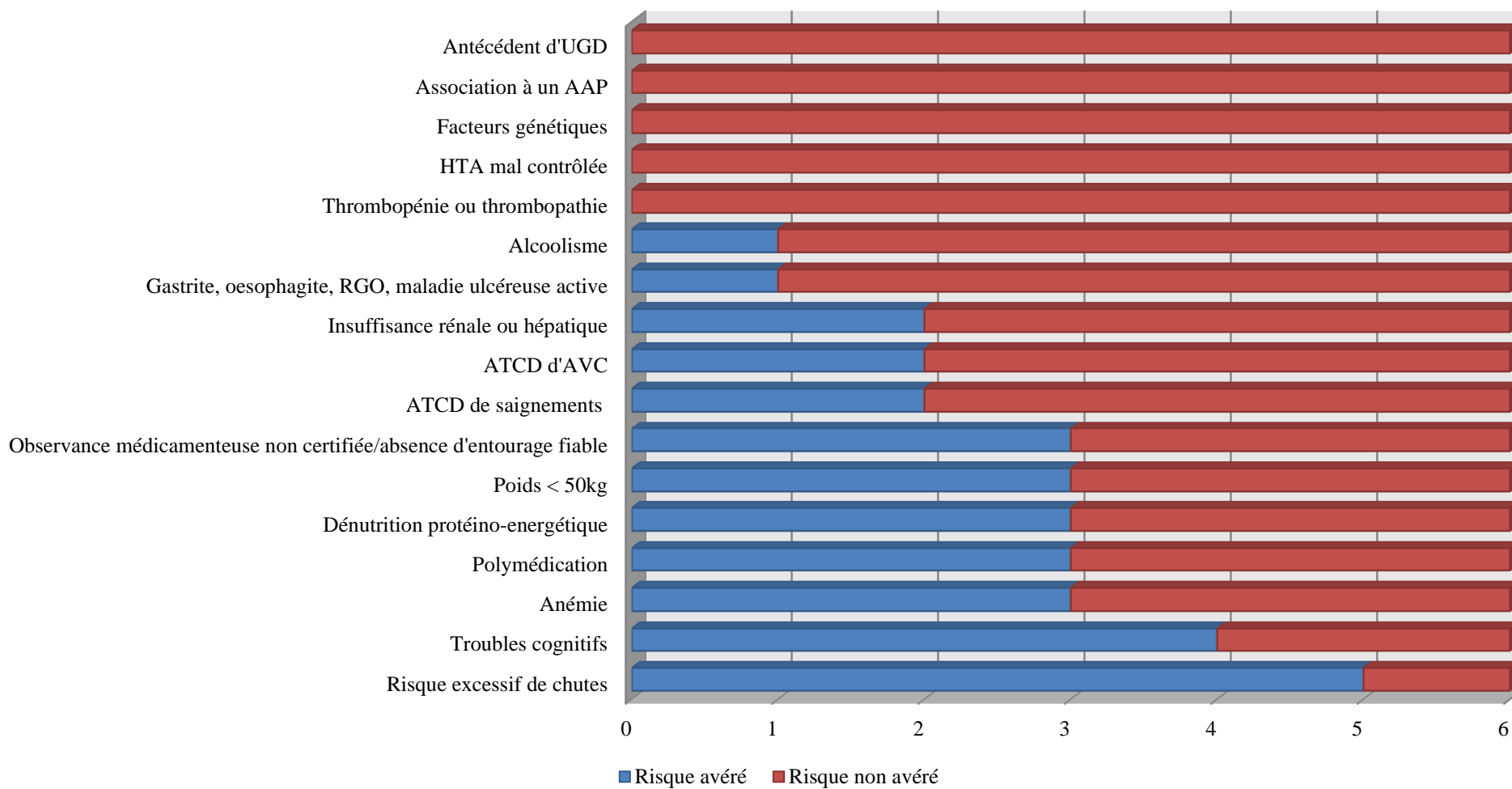
Figure 23: Répartition des âges dans la population 4



Les services qui ont refusé les prescriptions étaient tous des SSR.

Le graphique n° recense les facteurs de risque hémorragiques pour la population 4.

Figure 24 : Répartition des facteurs de risque hémorragiques dans la population 4



3 patients avaient un risque hémorragique élevé, et 3 un risque intermédiaire.

Sur 6 patients,

- Tous ont plus de 75 ans ;
- 5 présentent un risque excessif de chutes ;
- 4 ont des troubles cognitifs ;
- 3 présentent une anémie ;
- 3 sont polymédiqués ;
- 3 présentent une dénutrition protéino-énergétique ;
- 3 pèsent moins de 50kg ;
- 2 présentent une insuffisance rénale chronique sévère ;
- 2 ont des ATCD d'AVC
- 2 ont des ATCD de saignement
- 1 présente un alcoolisme chronique
- 1 présente un ATCD de gastrite, d'œsophagite, de RGO ou de maladie ulcéreuse active

Le tableau suivant présente les risques hémorragiques et thrombotiques de chaque patient pour la population 4.

Tableau XXVI : Facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques pour la population 4

	Facteurs de risque hémorragiques	Score HEMORR₂HAG E	Score de CHA₂DS₂VASc	Facteurs de risque thrombotiques
Patient 1	Age> ou égal à 75 ans, Risque excessif de chute, Début de traitement (<90jours), Dénutrition protéino-énergétique, observance non certifiée, poids < 50kg	2	3	HTA, Age> ou égal à 75 ans
Patient 2	Age> ou égal à 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, AVC, Début de traitement, Dénutrition protéino-énergétique	3	3	Age > ou égal à 75 ans, sexe féminin
Patient 3	Insuffisance hépatique ou rénale, Age> ou égal à 75 ans, ATCD de saignement, Nombre de médicaments > 4, Début de traitement, Troubles cognitifs	4	7	HTA, Age > ou égal à 75 ans, ATCD d'AVC/AIT ou embolie périphérique, pathologie vasculaire, sexe féminin.
Patient 4	Age> ou égal à 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, ATCD de saignement, Nombre de médicaments>4, Début de traitement, Dénutrition protéino-énergétique, Troubles cognitifs, Gastrite, oesophagite, RGO, maladie ulcéreuse active	5	3	HTA, Age > ou égal à 75 ans
Patient 5	Age> ou égal à 75 ans, Risque excessif de chutes, Début de traitement, Troubles cognitifs, observance non certifiée, poids < 50kg	2	6	Age > ou égal à 75 ans, diabète, ATCD d'AVC/AIT ou embolie périphérique, pathologie vasculaire
Patient 6	Insuffisance hépatique ou rénale, alcoolisme, Age> ou égal à 75 ans, Anémie, Risque excessif de chutes, AVC, Nombre de médicaments > 4, Début de traitement, troubles cognitifs, poids < 50kg.	6	4	HTA, Age > ou égal à 75 ans, sexe féminin

Tous les patients avaient un score de CHAD₂DS₂VASc supérieur à 2.

4.1.5.2 Données relatives aux non-prescriptions

Les critères de discussion d'une initiation de Nouvel Anticoagulant Oral Direct sont les suivants :

- INR instables (1 patient)
- Haut risque emboligène (1 patient)
- Moindre risque hémorragique (1 patient)
- Non renseigné dans 3 cas

Les raisons ayant motivé la réfutation du traitement par les gériatres sont les suivantes :

- Insuffisance rénale sévère (3 patients)
- Risque trop important de dégradation de la fonction rénale (2 patients)
- Existence de facteurs de risque hémorragique trop importants (2 patients, présentant chacun les facteurs de risque suivants : pour l'un un âge supérieur ou égal à 75ans, risque excessif de chutes, troubles cognitifs associés à une observance médicamenteuse non fiable, poids inférieur à 50kg ; et pour l'autre une insuffisance rénale sévère, un alcoolisme chronique, un âge supérieur ou égal à 75 ans, une anémie, un risque excessif de chutes, un ATCD d'AVC, une polymédication, des troubles cognitifs et un poids inférieur à 50kg.

Le traitement aurait été prescrit en première intention dans un seul cas. Pour les autres patients, il s'agissait de traitement de 2ème intention, et pour un seul une reprise de traitement.

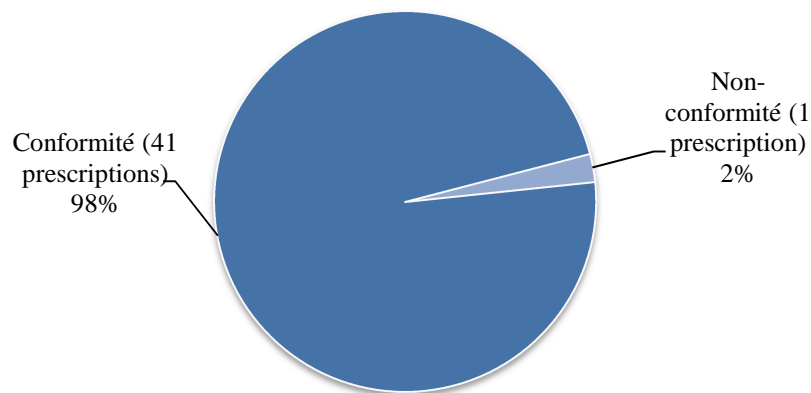
4.2 Analyse de conformité des prescriptions évaluées

4.2.1 Les Nouveaux Anticoagulants ont-ils été prescrits conformément aux indications des RCP ? (critère n°1)

Concernant le critère indication, celles relevées pour la prescription des Nouveaux Anticoagulants Oraux sont toutes conformes aux Résumés des Caractéristiques des Produits.

Cependant, on relève un cas d'insuffisance rénale sévère sous Dabigatran dans un contexte infectieux et aggravée par diurétiques, ce qui constitue une contre-indication à cet anticoagulant. Cette insuffisance rénale sévère s'est poursuivie durant la durée totale de l'hospitalisation malgré l'arrêt des diurétiques, et n'a conduit à aucune modification de la thérapie anticoagulante, en dépit d'une intervention pharmaceutique.

Figure 25: Conformité au critère 1



Les NACO ont majoritairement été prescrits dans le cadre de la prévention de l'AVC et de l'ES chez le patient en Fibrillation Auriculaire. En effet, cette indication concerne 38 prescriptions ou intention de prescription sur un total de 42. Ce résultat confirme donc que la fibrillation auriculaire constitue une indication majeure de prescription d'anticoagulants chez

le sujet âgé. Pour rappel, elle concerne 600 000 à 1 million de patients en France, dont les 2/3 ont plus de 75 ans, soit 400 000 à 660 000 personnes (40).

Les cardiologues sont donc des prescripteurs « de premier plan » concernant ces nouveaux traitements. Sur les 32 prescriptions pour des Fibrillations Auriculaires, 24 faisaient effectivement suite à un avis cardiologique.

8 constituaient des traitements de première intention. Dans ces cas, le Nouvel Anticoagulant était prescrit en raison de son profil affiché comme plus sécuritaire ou lorsque le prescripteur anticipait, chez le patient, un risque de défaut d'observance, faisant craindre un risque hémorragique majeur sous Antivitamines K en raison de leur marge thérapeutique étroite.

Concernant les traitements initiés en deuxième intention, les NACO étaient prescrits dans des contextes d'antécédents de surdosage en AVK ayant été à l'origine de saignements ou non, à la suite d'INR instables, ou de contrôle de l'INR impossibles en raison d'un capital veineux trop pauvre ou d'un refus de soins de la part du patient. On retrouvait par ailleurs plusieurs de ces critères pour chaque patient.

Concernant les intentions de traitements, les avis divergent selon les recommandations choisies.

D'après les recommandations de l'ESC en 2012, les NACO constituent effectivement des traitements de première intention, plutôt que les Antivitamines K à dose ajustée (INR 2-3), chez la plupart des patients présentant une Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire, en fonction du bénéfice clinique attendu (recommandation de classe IIa, niveau A). Dans les cas où les AVK ne peuvent être utilisés en raison de difficultés à le maintenir dans la zone thérapeutique, d'effets secondaires ou d'une incapacité à suivre ou pratiquer une surveillance de l'INR, les Nouveaux Anticoagulants sont également à privilégier (41).

L'avis de la Haute Autorité de Santé et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament est plus réservé : le Dabigatran et le Rivaroxaban doivent rester des alternatives aux Antivitamines K dans la Fibrillation Auriculaire ; et doivent être réservés préférentiellement aux patients présentant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous Antivitamines K (50) (51). D'autres sources bibliographiques (78) (79) confirment également qu'il est préférable de privilégier un traitement par AVK.

Une des prescriptions de Dabigatran initiée au CHG suite à un avis cardiologique concerne une cardioversion après échec de décoagulation sous AVK. Le Dabigatran apparaît effectivement dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (41), malgré un défaut à ce jour de données prospectives des NACO dans la cardioversion (10). Les seules données disponibles concernent l'essai RE-LY, qui a montré que le taux d'Accidents Vasculaires Cérébraux suite à une cardioversion était aussi bas sous Antivitamines K que sous Nouveaux Anticoagulants. Ils seraient donc aussi efficaces dans cette indication. En raison de l'absence de contrôle biologique pour s'assurer de leur efficacité, il est tout de même primordial de vérifier l'observance du patient, et en cas de doute, de procéder à une Echographie Trans Oesophagienne pour éliminer tout risque de thrombus.

Concernant les indications autres que la Fibrillation Auriculaire, dans la prévention des Evenements Thrombo-Emboliques Veineux lors de chirurgie orthopédique programmée, l'important est de respecter la durée du traitement anticoagulant, un traitement prolongé pouvant être à l'origine de conséquences hémorragiques. Dans les 3 cas recensés au cours de l'audit, aucun traitement n'a été prolongé au-delà de la durée recommandée. Seul le Rivaroxaban a été prescrit dans cette indication.

On note que dans cette indication, seul le Rivaroxaban a effectivement montré une Amélioration du Service Médical Rendu en comparaison de l'Enoxaparine, et représente une alternative médicamenteuse utile selon la Haute Autorité de Santé (22).

La prescription dans l'indication d'un traitement curatif d'une Maladie Thromboembolique veineuse était conforme aux recommandations.

On peut donc conclure que 11 prescriptions étaient prescrites dans des indications conformes aux Référentiels choisis, et en l'absence de contre indications. Une prescription comportait une contre indication (insuffisance rénale sévère sous Dabigatran).

4.2.2 Les posologies sont-elles conformes aux référentiels choisis ? (critère n°2)

4.2.2.1 A l'entrée (critère 2a)

Concernant le critère relatif aux posologies à l'entrée, on prend en compte uniquement les prescriptions de NACO à l'admission du patient, c'est-à-dire les sous population 1 et 2. Pour rappel, les posologies de Dabigatran et de Rivaroxaban s'adaptent en fonction de la valeur de la clairance à la créatinine, mais le Dabigatran doit aussi être adapté en fonction de l'âge du patient dans la Fibrillation Auriculaire Non valvulaire.

Concernant la population 1, 9 prescriptions sur 12 sont conformes aux référentiels.

On retrouve donc 3 NACO pour lesquels la posologie n'est pas adaptée. Deux de ces prescriptions concernent une non adaptation à la clairance à la créatinine ; une patiente présentait une insuffisance rénale sévère sous Dabigatran. L'autre prescription concernait un patient en insuffisance rénale modérée sous Rivaroxaban 20mg pour une Fibrillation Atriale ; elle a fait l'objet d'une intervention pharmaceutique recommandant une réduction de la posologie à 15mg par jour conformément aux référentiels, qui a été acceptée par le prescripteur. La fonction rénale de ce patient s'est par ailleurs améliorée au cours de l'hospitalisation, mais devant le risque d'une nouvelle dégradation, la posologie de 15mg par jour a été maintenue.

La dernière non-conformité correspond au traitement curatif d'une Thrombose Veineuse Profonde sous Rivaroxaban à la posologie de 2 fois 10mg par jour durant 21 jours. Or, la posologie dans cette indication est 15 mg 2 fois par jour et aucune adaptation en fonction de l'âge du patient n'est recommandée par les référentiels. Cette prescription était issue d'un protocole de cardiologie de la clinique où la patiente avait été hospitalisée pour le traitement de l'épisode thrombotique. Concernant la suite du traitement, correspondant à la phase de prévention des récurrences à partir du 22^{ème} jour, la posologie était conforme aux recommandations.

Concernant la population 2, les posologies des Nouveaux Anticoagulants Oraux étaient conformes pour 4 prescriptions sur 8.

Parmi les prescriptions non conformes, 2 concernaient des patients admis avec une insuffisance rénale sévère, et pour lesquels l'anticoagulant n'avait pas été arrêté ou adapté.

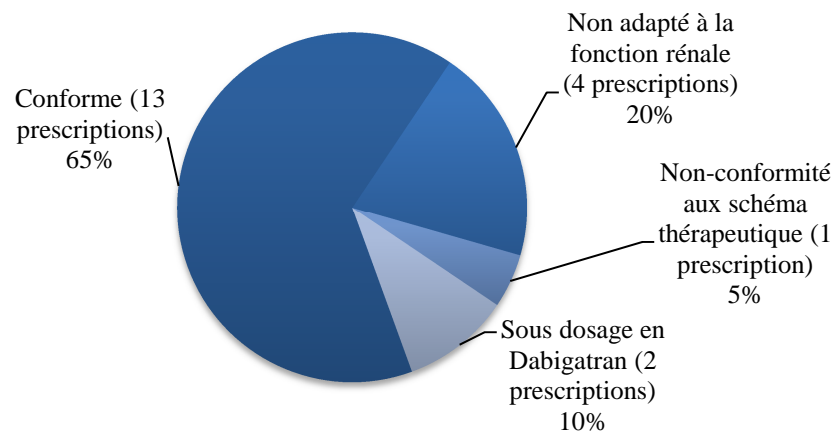
Ces traitements ont été interrompus par la suite en raison de troubles digestifs sous Dabigatran, effet indésirable connu, et de la survenue d'une éruption cutanée sous Rivaroxaban. Pour ce dernier, une déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon a été effectuée, et a considéré le Rivaroxaban comme « suspect » ; par la suite, un relais par Warfarine a été effectué, et l'éruption cutanée a régressé.

Les deux autres prescriptions considérées non conformes concernent des sous dosages en Dabigatran ; on retrouve deux prescriptions de Dabigatran à la posologie de 110mg 2 fois par jour pour des Fibrillations Auriculaires, chez des patients de moins de 80 ans avec des insuffisances rénales légères : d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit, les posologies auraient pu être augmentées à 150 mg 2 fois par jour. Cependant, on suppose que les prescripteurs ont tenu compte d'un risque d'aggravation de la fonction rénale, ou de l'existence de facteurs de risques hémorragiques justifiant une adaptation de posologie ; ces prescriptions ont par ailleurs été arrêtées en raison de la survenue d'une anémie et de rectorragies.

Au total, sur 20 prescriptions, on dénombre 7 posologies non conformes aux recommandations à l'entrée des patients, soit 35% de non-conformité.

On remarque que 3 des non conformités dues à une insuffisance rénale ont été résolues par la suite, soit par arrêt de la prescription, soit par amélioration de la fonction rénale. Les risques de « sous dosage » ont également été levés en raison de l'interruption des prescriptions.

Figure 26: les posologies étaient-elles adaptées à l'entrée ?



4.2.2.2 A l'initiation (critère 2b)

Concernant le critère de conformité des posologies lors de l'initiation d'une prescription de NACO, on prend en compte les patients de la population 3.

Dix prescriptions sur 16 sont conformes aux référentiels.

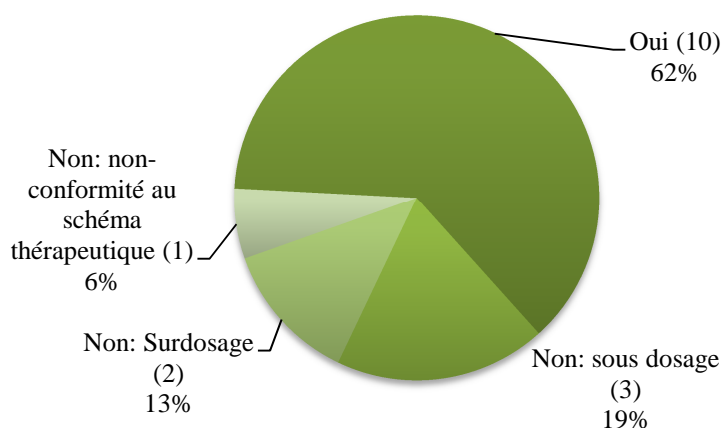
Trois non-conformités concernent des posologies de Rivaroxaban réduites à 15mg par jour dans des Fibrillations Auriculaires chez des patients avec des fonctions rénales normales ou en insuffisance rénale légère ; la posologie aurait pu être augmentée à 20 mg/jour selon les Résumés des Caractéristiques des Produits. Dans ces cas également, les prescripteurs ont probablement considéré que le risque hémorragique était trop important pour prescrire à la posologie maximale.

Pour 2 autres non conformités, on retrouve 2 prescriptions de Dabigatran à 150 mg 2 fois par jour chez des patients de plus de 80 ans : la posologie doit être réduite à 110mg 2 fois par jour dans cette tranche d'âge.

On relève un cas d'initiation de Dabigatran à 150 mg une fois par jour pour une Fibrillation Auriculaire, qui a été corrigée pour une posologie de 110mg 2 fois par jour suite à une intervention Pharmaceutique.

Au total, sur 16 prescriptions initiées, on dénombre donc 6 posologies non conformes, soit 38% de non-conformité.

Figure 27: Les posologies étaient-elles adaptées à l'initiation?



4.2.2.3 A la sortie (critère 2c)

Concernant le critère de conformité des posologies à la sortie des patients, on considère les sous populations 1 et 3 pour évaluer la conformité à ce critère.

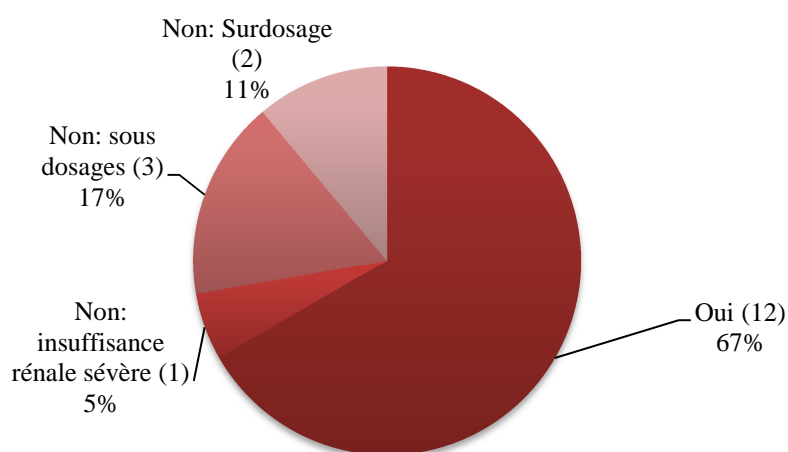
Au total, 18 patients sont sortis avec une prescription comportant un Nouvel Anticoagulant Oral. 12 sont conformes aux référentiels.

Pour la population 1, la non-conformité relevée concerne le cas déjà cité précédemment d'une patiente entrée en Insuffisance rénale sévère qui s'est poursuivie durant la totalité de l'hospitalisation.

Pour la population 3, on retrouve 5 non conformités également déjà citées précédemment : trois sous dosage en Rivaroxaban pouvant se justifier par une adaptation aux facteurs de risques hémorragiques présentés par les patients et inhérents à leur âge, ainsi que deux Dabigatran prescrits à 150mg 2 fois par jour chez des plus de 80 ans.

Sur un total de 18 prescriptions de sortie, on dénombre donc 6 posologies non conformes, soit 33% de non-conformité.

Figure 28: Les posologies étaient-elles conformes à la sortie ?



Que ce soit à l'entrée, à l'initiation ou à la sortie du patient, le taux de non-conformité avoisine le tiers des prescriptions, ce qui n'est pas négligeable.

Les motifs de non adaptations posologiques sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXVII: Répartition des motifs de non adaptation posologiques

Moment de la non conformité	Non adaptation à la fonction rénale			Posologies trop élevées (en fonction de l'âge) : risque de surdosage			Posologies trop faibles : (en fonction de l'âge et de la fonction rénale) risque sous dosage et de non efficacité			Schéma posologiques inconnus des recommandations		
	Entrée	Initiation	Sortie	Entrée	Initiation	Sortie	Entrée	Initiation	Sortie	Entrée	Initiation	Sortie
Nombre de prescriptions concernées	4	0	1	0	2 → 2	2	2	3 → 3	1	1	0	

Certaines non conformités peuvent être discutées : parmi les non adaptation à la fonction rénale, 2 prescriptions seront arrêtées avant la sortie, et 1 patient améliorera sa fonction rénale. Le cas présent à la sortie a déjà été discuté auparavant. Concernant les cas considérés comme des « sous dosages », ils peuvent s'expliquer par la prudence des prescripteurs vis-à-vis de ces nouveaux traitements, par crainte d'une dégradation de la fonction rénale par exemple, ou par prévention vis-à-vis de la survenue d'effets indésirables.

Les sujets âgés ont été peu représentés dans les essais cliniques, c'est pourquoi il est primordial de tenir compte du peu de recommandations dont on dispose pour les adaptations posologiques au sein de cette population.

L'étude RE-LY (Dabigatran aux 2 dosages versus Warfarine dans la Fibrillation Auriculaire) a montré qu'il ne fallait pas prendre en compte uniquement l'insuffisance rénale dans l'adaptation posologique : en effet, parmi les insuffisants rénaux, il n'a pas été retrouvé de

différences significatives concernant la fréquence de survenue d'hémorragies majeures chez les plus de 75 ans et les moins de 75 ans (55). Ainsi, concernant le Dabigatran, la posologie la plus basse doit être préférée pour les plus de 80 ans, voire les plus de 75ans, en raison des risques hémorragiques. Pour les moins de 75 ans, la posologie la plus élevée peut être prescrite, car plus efficace (40).

4.2.3 Les prescriptions incluant un Nouvel Anticoagulant Oral comportent-elles des interactions médicamenteuses ? (critère n°3)

Concernant le critère de conformité relatif au risque d'interaction médicamenteuse, aucun médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Dabigatran ou le Rivaroxaban et référencé par le Thésaurus de l'ANSM n'est relevé à l'entrée, à l'initiation ou à la sortie des patients inclus. On peut cependant mettre en garde contre les médicaments à risque de provoquer des insuffisances rénales fonctionnelles. En effet, on retrouve dans les prescriptions des médicaments fréquemment prescrits en cardiologie tels que des diurétiques, des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion et des Sartans. Les diurétiques induisent une natriurèse élevée, qui entraîne une hypovolémie provoquant une insuffisance rénale fonctionnelle. Les inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion et les Sartans exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes. Ils concourent ainsi à une diminution de l'élimination rénale des anticoagulants, exposant à un risque de surdosage (45).

Ce risque est majoré chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, car elle peut être aggravée par la prise de ces traitements.

On compte une coprescription de Vérapamil, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine p, associé à du Rivaroxaban. Cependant, l'interaction n'est pas mentionnée dans le thésaurus de l'ANSM ou dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Le risque est tout de même à mentionner, et toute survenue d'effet indésirable à surveiller. Une précaution d'emploi est recommandée en revanche en cas d'association avec le Dabigatran ; une adaptation posologique est même recommandée (9).

Il faut rappeler que des médicaments d'automédication peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses, c'est par exemple le cas de l'aspirine, qui, par addition de l'effet anticoagulant, peut conduire à des conséquences cliniques hémorragiques. Il est donc

primordial de rappeler au patient que l'automédication sans conseil médical ou pharmaceutique doit être prohibée.

4.2.4 Les relais ont-ils été effectués conformément aux recommandations ? (critère n°4)

Concernant le critère de conformité relatif aux relais, peu d'entre eux ont pu être évalués, car ils ne sont pour la grande majorité jamais renseignés dans le dossier clinique.

4.2.4.1 Relais Antivitamines K/Héparines → Nouvel Anticoagulant Oral

5 relais ont pu être observés, dont 3 sont conformes aux recommandations. Les deux non conformités concernent des relais Antivitamines K – Nouvel Anticoagulant Oral ; dans ces cas, l'Antivitamine K doit être arrêté avant le début du traitement par Dabigatran ou Rivaroxaban, en raison de son action prolongée. On jugera de son élimination en suivant la décroissance de l'INR.

Ainsi, les non conformités relevées correspondent à des initiations trop précoces du Nouvel Anticoagulant Oral : l'une a lieu alors que la Warfarine n'est pas interrompue : le patient a donc reçu les 2 anticoagulants pendant une journée ; l'autre correspond à une initiation de Dabigatran alors que l'Antivitamine K a été arrêté mais que l'INR est à 2,6.

Le risque à craindre lors des relais est celui d'une interaction pharmacocinétique entre les 2 molécules anticoagulantes, entraînant potentiellement des conséquences hémorragiques. Aucun effet indésirable de ce type n'a été relevé pour les non conformités.

4.2.4.2 Relais Nouvel Anticoagulant Oral → Antivitamine K / Héparines

3 prescriptions ont pu être observées, et sont conformes aux recommandations. Le seul moyen de prévoir l'élimination du Nouvel Anticoagulant Oral réside dans l'évaluation de la fonction rénale : pour le Dabigatran, selon la valeur de la clairance à la créatinine, l'Antivitamine K sera donc débuté plus ou moins tôt avant l'arrêt du Nouvel Anticoagulant Oral. Dans un cas, la clairance à la créatinine était supérieure à 50 ml/min, la Warfarine a donc été débutée 3

jours avant l'arrêt du Dabigatran, et par la suite la posologie a été adaptée selon les valeurs de l'INR. Pour le Rivaroxaban, il est recommandé d'arrêter le Nouvel Anticoagulant Oral après avoir atteint un INR inférieur ou égal à 2. Dans les deux autres cas, un relais intermédiaire par Calciparine a été effectué. Conformément aux référentiels, le Dabigatran a été initié au moment où l'héparine aurait dû être administrée.

Les relais représentent des temps « à risque » qu'il convient de surveiller de façon rapprochée. L'addition d'un risque hémorragique, en raison de la présence de 2 anticoagulants, ou le risque thrombotique dans le cas où le relais n'est pas effectué assez rapidement doivent être prévenus en suivant les recommandations énoncées.

4.2.5 Discussion, conclusion de l'audit

Cet audit a permis de réaliser un état des lieux des pratiques de prescriptions des Nouveaux Anticoagulants au Centre Hospitalier Gériatrique, ainsi que de faire le point sur les connaissances actuelles de ces traitements.

A la pharmacie, elle a ainsi contribué à pouvoir orienter et mettre en garde les prescripteurs concernant des posologies erronées, ou des interactions médicamenteuses.

Les résultats de l'audit ont permis de relever un nombre de non-conformités non négligeable. La complexité des schémas posologiques, qui sont variables selon le principe actif, l'indication, la fonction rénale ou parfois même l'âge pour le Dabigatran, est un facteur favorisant majeur d'erreurs de prescription, et invite donc le médecin à la prudence. Certaines non conformités de prescription ont par ailleurs fait l'objet d'interventions pharmaceutiques, qui ont globalement été suivies par les gériatres.

4.2.5.1 Les critères d'initiation des Nouveaux Anticoagulants Oraux

Les traitements qui ont été initiés en cours d'hospitalisation l'ont été de façon très majoritaire en 2^{ème} intention (15 prescriptions sur 16). Ces prescriptions faisaient toutes suite à un traitement par Antivitamines K, interrompu en raison de difficultés à équilibrer l'INR, à

effectuer la surveillance biologique (patient en refus de soins, capital veineux pauvre), ou dans des contextes d'antécédents de saignements, ou de surdosages en Antivitamines K.

Ces justifications sont donc conformes aux recommandations des Sociétés Savantes, qui préconisent l'initiation de Nouvel Anticoagulant Oral en seconde intention dans les cas où le traitement par Antivitamines K serait difficile à équilibrer (50) (51). On relève également le cas dans un contexte de cardioversion non décoagulé, qui est également conforme aux recommandations.

La prescription réalisée en première intention concerne une patiente en refus de soins, pour laquelle les contrôles de l'INR se seraient donc avérés difficiles à effectuer.

4.2.5.2 L'insuffisance rénale : un motif d'arrêt ou de réfutation d'un traitement par Nouvel Anticoagulant Oral

Comme déjà exposé auparavant, l'insuffisance rénale constitue un facteur de risque majeur de surdosage. Dans ce contexte, l'absence d'outil de surveillance biologique spécifique validé empêche de prévoir tout surdosage, et contraint le prescripteur à avancer « à l'aveugle » avec ces traitements. On comprend donc que ce contexte soit un motif majeur d'arrêt de prescription, ou même de réfutation d'un traitement par Nouvel Anticoagulant Oral.

Cette hypothèse est vérifiée dans cet audit : sur une totalité de 11 arrêts de prescriptions (8 dans la population 2 et 3 dans la population 3), 7 concernent un contexte d'insuffisance rénale sévère, une aggravation avérée de la fonction rénale au cours de l'hospitalisation, ou un risque d'altération de la fonction rénale.

Parmi les motifs de non prescription de NACO, c'est-à-dire sur un total de 6 dossiers, on retrouve 3 fois un contexte d'insuffisance rénale sévère, et 2 fois un risque d'aggravation de la fonction rénale.

Les gériatres se sont donc montrés prudents dans ces situations, d'autant plus que certains médicaments tels que les diurétiques sont très prescrits chez le sujet âgé, et peuvent aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Les recommandations des Sociétés savantes (10) rappellent l'importance de vérifier la fonction rénale par une estimation de la clairance à la créatinine selon Cockcroft avant

l'initiation du traitement, et de répéter cet examen biologique à intervalles réguliers selon le stade de l'insuffisance rénale, en particulier chez le sujet âgé.

4.2.5.3 Les effets indésirables

En dépit d'un nombre de patients inclus relativement faible, un total de 8 effets indésirables sur 36 prescriptions ont pu être relevés. 7 d'entre eux ont conduit à un arrêt du traitement par Nouvel Anticoagulant Oral.

Le risque majeur sous traitement anticoagulant est le risque hémorragique : 6 des effets indésirables concernaient des anémies ou des saignements.

4.2.5.4 La question des troubles cognitifs : le paradoxe

Le contexte de troubles cognitifs se retrouve à la fois comme motif d'initiation ou d'arrêt de traitement.

Cet élément est effectivement discutable : en effet, un patient présentant ces troubles peut être jugé éligible à un traitement par Nouvel Anticoagulant Oral en raison de la marge thérapeutique supposée plus large qu'il offre : l'oubli d'une prise n'entraînera normalement pas de variation majeure dans le suivi thérapeutique de l'anticoagulant, ce qui ne sera pas le cas pour un traitement par Antivitamines K. De plus, ces patients sont fréquemment peu coopérants, ce qui rend difficile les contrôles de l'INR. Un des patients pour lequel une prescription de Dabigatran a été initiée correspond à ce contexte.

En revanche, une inobservance répétée sera à l'origine d'une inefficacité du traitement. En effet, on sait qu'en l'absence de tests de surveillance biologique, un des facteurs primordiaux de réussite de ces nouveaux traitements est l'observance du patient. Un contexte avéré ou suspecté d'inobservance peut donc être un motif de non prescription des Nouveaux Anticoagulants, au profit des Antivitamines K, dont on pourra vérifier qu'ils se situent dans la fourchette thérapeutique souhaitée. Ainsi, une des prescriptions a été arrêtée en raison de troubles cognitifs.

Cependant, dans la population gériatrique, l'observance peut être garantie par la mise en place d'aides à domicile

4.2.5.5 Les facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques des patients en FA

Le tableau ci-dessous compare les scores de risque hémorragique et thrombotique calculés pour les patients en Fibrillation Auriculaire.

Tableau XXVIII: Comparaison des scores HEMORR₂HAGE (risque hémorragique) et CHA₂DS₂VASc (risque thrombotique) :

		SCORES	
		HEMORR ₂ HAGE	CHA ₂ DS ₂ VASc
Population 1		3	4
		3	4
		4	2
		2	3
		2	2
		2	5
		3	7
		4	4
Population 2		3	6
		4	6
		5	7
		2	4
		5	3
		3	6
		4	4
		4	5
Population 3		4	6
		3	7
		4	3
		4	4
		5	3
		2	3
		2	3
		6	8
		5	5
		6	2
		6	6
		3	4
		4	6
		1	3
		2	2
	2	5	

Le score de CHA₂DS₂VASc est toujours supérieur ou égal à 2 : l'anticoagulation est donc toujours indiquée.

D'après le score HEMORR₂HAGE, le risque hémorragique est important pour 15 patients (score supérieur ou égal à 4), intermédiaire pour 16 patients (score entre 2 et 3), faible pour un patient (score entre 0 et 1).

La comparaison de ces scores permet d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anticoagulant. Ainsi, on peut avancer que le risque hémorragique est plus important que le risque thrombotique pour 4 patients. Pour 3 d'entre eux, la prescription de NACO a été arrêtée au cours de l'hospitalisation, dont 2 pour effets indésirables hémorragiques (mélénas et rectorragies). Le rapport bénéfice/risque est donc globalement positif pour l'ensemble de la population, hormis pour 3 patients.

Si le score de CHA₂DS₂VASc est couramment utilisé pour évaluer le risque thrombotique dans les FA, le score HEMORR₂HAGE l'est beaucoup moins, au profit du score HAS BLED, comme le recommande l'ESC. Cependant, ce dernier est moins complet, et HEMORR₂HAGE présente l'avantage d'avoir été validé sur des sujets âgés, ce qui justifie donc son utilisation pour l'audit.

Le calcul de ces scores permet de bénéficier d'arguments solides pour prendre la décision de prescrire ou non un traitement par anticoagulant, d'autant plus chez un sujet âgé poly pathologique, dont les risques hémorragique et thrombotique sont importants.

Cependant, ils ne sont pas exhaustifs et ne remplacent pas le jugement clinique du médecin, car certaines pathologies peuvent avoir été exclues lors du développement et de la validation du score, non pas en raison de leur incidence sur le risque considéré, mais plutôt de leur faiblesse statistique dans la population générale. C'est pourquoi lors de la construction des grilles d'audit, il est apparu intéressant d'ajouter aux critères du score HEMORR₂HAGE des critères retrouvés dans la littérature, afin d'être le plus exhaustif possible.

Des limites de ces scores ont été mises en évidence dans l'étude ATRIA (82), qui comparait le risque thrombotique de la Fibrillation Auriculaire à partir de 5 scores (AFI, SPAF, CHADS₂, Framingham et the 7th American College of Chest Physicians Guidelines). Cette étude a montré qu'un patient n'avait pas le même risque selon le score utilisé. Cependant, aucun score n'est supérieur à l'autre.

D'autres limites concernant le relevé des données dans les dossiers patients sont à prendre en compte, car elles constituent des biais quant à l'exploitation des résultats. Ainsi, on peut se poser la question de l'exhaustivité des données écrites dans les dossiers (l'intégralité des antécédents et des résultats du patient ont-ils été bien retranscrits dans le dossier ?), qui nécessiterait donc une harmonisation des dossiers médicaux. Une évaluation systématique de ces scores pourrait être proposée et ajoutée au dossier médical. De plus, les facteurs de risque ont été relevés avec l'aide de prescripteurs différents, qui peuvent avoir un jugement propre concernant chaque critère demandé.

4.2.5.6 Les interventions pharmaceutiques et le rôle du pharmacien

A travers l'analyse pharmaceutique des ordonnances et leur validation, le rôle du pharmacien est de veiller au respect du bon usage des médicaments, et ainsi d'effectuer des interventions pharmaceutiques appropriées en regard des référentiels.

Lors de l'analyse quotidienne des prescriptions informatisées sur GENOIS® au CHG, des interventions sont effectuées par l'intermédiaire du logiciel par des messages adressés au médecin sur les prescriptions, ou par contact direct avec les prescripteurs.

Le relevé des interventions pharmaceutiques a été effectué de façon prospective, et n'est donc pas exhaustif.

Ces interventions ont concerné

- des adaptations posologiques à la fonction rénale, pour 3 cas ; dont 1 n'a pas été suivie par le prescripteur ;
- les modalités de relais pour 2 prescriptions, qui ont été prises en compte ;
- des schémas posologiques inconnus des référentiels dans 2 cas ; pour 1 cas le prescripteur a refusé l'intervention pharmaceutique, se référant à l'avis du cardiologue ayant initié la prescription.

De plus, le statut particulier de « hors livret » de ces médicaments, qui nécessitent donc impérativement une validation pharmaceutique avant dispensation a donné lieu fréquemment

à des discussions avec les prescripteurs. Ces « échanges » n'ont pas été systématiquement comptabilisés dans les interventions pharmaceutiques.

De plus, des déclarations de pharmacovigilance ont été effectuées afin de déclarer les effets indésirables, survenus en cours d'hospitalisation.

4.2.6 Limites et intérêts de l'audit

Comme tout travail d'évaluation, cette étude présente plusieurs limites.

La première limite est le nombre relativement faible de patients inclus : seulement 42 dossiers ont été collectés. Elle s'explique non seulement par l'absence d'antidote et de surveillance biologique, qui conduisent le prescripteur à la méfiance envers ces traitements, mais également par leur nouveauté. En effet, l'audit a relevé 38 prescriptions dans le cadre d'une FA, indication majeure de traitement par anticoagulant chez le sujet âgé, et on sait que l'extension d'AMM dans cette indication est récente (août 2011 pour le Dabigatran et décembre 2011 pour le Rivaroxaban). On remarque ainsi un « boom » des prescriptions à partir de l'année 2012, et cette tendance s'est de plus accentuée avec le temps.

Le deuxième facteur limitant est institutionnel. L'ensemble des dossiers a été difficile à obtenir en raison de problèmes organisationnels et conjoncturels : la plupart étaient déjà archivés, or l'établissement ne dispose pas d'archiviste. De plus, le recueil des données s'est déroulé en grande partie durant la préparation de l'hôpital à la certification, période peu propice à la disponibilité des médecins d'une part pour la collecte des données, et des secrétaires d'autre part pour la récupération des dossiers aux archives.

Une dernière limite concerne l'exhaustivité des dossiers médicaux, et donc des données recueillies : la question a déjà été posée concernant le recueil des facteurs de risque hémorragique et thrombotique, mais d'autres points, tels que les modalités de relais, étaient très peu tracées dans les dossiers (pour rappel, seuls 8 relais sur 24 ont pu être évalués).

En dépit de ces limites, ce travail présente des intérêts non négligeables.

Pour commencer, il s'inscrit dans une démarche d'évaluation, qui est un critère retenu à la certification.

De plus, les NACO au sein de la population âgée ont fait l'objet de peu de publications. Cette étude permet donc de disposer de premières données descriptives et évaluatives objectives pour aller au-delà des essais cliniques, au cours desquels les sujets âgés ont été peu représentés.

A travers une recherche d'exhaustivité en collectant les données rétrospectives et prospectives, 42 prescriptions ou intentions de prescription ont pu être recueillies sur l'ensemble des services du Centre Hospitalier Gériatrique: cela représente un échantillon de taille significative, sur lequel des statistiques peuvent être effectuées. Ainsi, 4 populations représentatives des différentes possibilités rencontrées ont pu être constituées (patients entrant avec un NACO dont la prescription sera maintenue au cours de l'hospitalisation, patients entrant avec un NACO dont la prescription sera arrêtée avant la fin de l'hospitalisation, patients pour lesquels une prescription de NACO sera discutée et initiée, patients pour lesquels une prescription sera discutée et réfutée), pour pouvoir recenser un maximum de critères descriptifs et évaluatifs.

Les prescripteurs se sont montrés intéressés par le projet, et se sont mobilisés en aidant au signalement de nouveaux cas.

De plus, les objectifs affichés lors de l'initiation du projet ont été atteints.

Le premier objectif était d'effectuer une évaluation des pratiques de prescription des NACO au sein de la population âgée, très peu représentée au cours des essais cliniques. Ce travail a pu être effectué à travers le relevé de différents critères descriptifs (intention de prescription, prescription effectuée par un cardiologue, etc...), et par l'analyse de 4 critères de conformité, choisis pour couvrir différents aspects à prendre en compte pour la prescription d'un NACO (conformité de l'indication au RCP, conformité de la posologie, risque d'interaction médicamenteuse et conformité des relais). Cette évaluation a permis de révéler un nombre de non-conformité non négligeable, en particulier pour les adaptations posologiques : on rappelle que près d'un tiers des prescriptions collectées étaient non conformes pour ce critère seul. De plus, il est important de souligner que cette évaluation a été effectuée en situation « réelle », ce qui permet de prendre en compte un nombre de critères interférant plus grand que dans une étude clinique.

Deuxièmement, des motifs d'arrêt des prescriptions de NACO ont pu être identifiés, mais également les critères de réfutation: on a pu remarquer ainsi l'importance de l'évaluation de la

fonction rénale dans le suivi de ces traitements, les motifs « insuffisance rénale sévère ou risque trop important de dégradation de la fonction rénale » représentant un total de 4 motifs d'arrêt et 5 motifs de non prescription de NACO.

Un autre objectif affiché était de recenser les motifs de prescription des NACO au sein de la population âgée : sur les prescriptions recensées, on a montré qu'il s'agissait souvent d'un échec de traitement par AVK, que ce soit suite à des surdosages ayant entraîné des saignements ou non, à des difficultés liées au contrôle de l'INR liées à un capital veineux faible ou en raison d'un refus de soins de la part du patient, ou d'une instabilité des INR. Dans notre population, les NACO étaient donc prescrits en grande majorité en 2^{ème} intention, après les AVK.

Le but suivant était de collecter les événements indésirables sous NACO : on rappelle qu'une totalité de 8 effets indésirables sur 42 prescriptions a été relevée, dont 6 concernaient des saignements. Des déclarations de pharmacovigilance ont été effectuées afin de contribuer au suivi de ces traitements, qui font, on le rappelle, l'objet d'un PGR.

Le dernier objectif est pédagogique, et vise à construire une « boîte à outils » de bon usage des NACO, à destination des prescripteurs, des pharmaciens et des patients. Il est développé dans la partie suivante.

Ce travail présente donc également une vocation pédagogique auprès des médecins et des pharmaciens à travers la diffusion des résultats qui sera réalisée, ainsi que de la réalisation des documents de bon usage.

5 Mesures d'amélioration

La dernière étape de l'audit clinique consiste à établir des mesures d'amélioration en vue d'améliorer les résultats de l'audit à la prochaine évaluation.

Ainsi, les résultats de ce premier audit ont montré un nombre de non-conformités non négligeable.

Les mesures d'amélioration entreprises ont ciblé 2 niveaux :

- auprès des prescripteurs et des pharmaciens à travers la mise à disposition de recommandations de bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux adaptées à la population gériatrique et issues des Société Savantes, sous la forme d'un guide inclus au mémento thérapeutique de l'établissement ;
- auprès des patients à travers la construction d'un guide de bon usage des Nouveaux Anticoagulants et la dispensation de conseils lors de leur sortie.

5.1 Mesures d'amélioration auprès des prescripteurs et des pharmaciens : proposition d'un guide de bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux

5.1.1 Conception du guide de bon usage des NACO

L'objectif est d'établir des recommandations pratiques pour les prescripteurs et les pharmaciens, qui seront diffusées sous formes de « fiches outils » au moyen du Memento thérapeutique de l'établissement, et du logiciel qualité « Blue Medi® », après validation par le personnel médical.

5.1.1.1 Prescription d'un NACO

Un tableau reprenant les différents schémas posologiques pour chaque NACO dans chaque indication a été construit.

Il est amené à être utilisé à la fois par les prescripteurs, devant une prescription d'entrée comprenant un NACO, ou en cas d'initiation de NACO. Il a également pour objectif d'être utilisé par les pharmaciens, lors de la validation des prescriptions.

Ce tableau est présenté ci-dessous.

A ce tableau est jointe une liste récapitulative des contre-indications qu'il faut vérifier avant toute prescription de NACO.

Ces documents ont été établis avec les Résumé des Caractéristiques des Produits de chaque NACO.

Tableau XXIX : Schémas posologiques des NACO en fonction des indications







		Dabigatran (Pradaxa®) CI si clairance < 30ml/min	Rivaroxaban (Xarelto®) CI si clairance <15ml/min	Apixaban (Eliquis®) CI si clairance <15ml/min
Prévention ETEV dans les PTH et PTG	Phase initiale	110mg 1 à 4h après l'intervention en 1 prise  75mg en 1 prise si clairance entre 30 et 50ml/min et/ou si âge>75ans	10mg 6 à 10h après l'intervention en 1 prise Pas d'adaptation posologique en cas d'IR légère ou modérée	2,5mg 12 à 24h après l'intervention en 1 prise Pas d'adaptation posologique en cas d'IR légère ou modérée
	Phase d'entretien	Si âge>75ans et/ou si clairance entre 30 et 50ml/min et/ou si association avec Amiodarone, et Quinidine 150mg / jr en 1 prise pendant 10 jours dans les PTG pendant 28 à 35 jours dans les PTH  75mg/jr si association avec Vérapamil (Posologie usuelle sans présence de facteur de risques : 220mg/jour en 1 prise)	10mg /jr en 1 prise pendant 15 jours dans les PTG pendant 5 semaines dans les PTH Pas d'adaptation posologique en cas d'IR légère ou modérée	5mg/jour en 2 prises (2,5mg x2) pendant 10 à 14 jours dans les PTG pendant 32 à 38 jours dans les PTH Pas d'adaptation posologique en cas d'IR légère ou modérée
Prévention AVC dans la FANV	Si âge > 80 ans si entre 75 et 80 ans et risque hémorragique élevé si clairance entre 30 et 50 ml/min si association avec Vérapamil, Amiodarone, Quinidine 220mg/jr en 2 prises (110mg x 2) (Posologie usuelle sans présence de facteurs de risque : 300 mg/jr en 2 prises)	20mg/jr en 1 prise  15mg/jr en 1 prise Si clairance entre 15 et 50 ml/min	10mg/jr en 2 prises (5mg x 2)  5mg/jr en 2 prises Si existence de 2 des facteurs de risque suivants : âge≥80 ans, poids ≤60kg, créatinine sérique≥133mcmoles/L.	
Traitement MTEV et prévention des récurrences	 Pas d'AMM au 24 aout 2013	Traitement : 30mg/jr en 2 prises pendant 3 semaines Prévention des récurrences : 20mg/jr en 1 prise  15mg/jr en 1 prise si risque hémorragique > risque thrombotique	Pas d'AMM au 24 aout 2013	

Figure 29 : Proposition d'une Liste des contre-indications à vérifier avant toute prescription de NACO

Contre-indications aux NACO

Dabigatran (Pradaxa®) :

- Clairance à la créatinine selon Cockroft < 30ml/min
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur par exemple ulcère gastro-duodéal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomitant avec un autre anticoagulant (sauf en période de relais)
- Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie
- Traitement concomittant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone.
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement par anticoagulant

Rivaroxaban (Xarelto®) et Apixaban (Eliquis®) :

- Clairance à la créatinine selon Cockroft < 15ml/min
- Saignement évolutif cliniquement significatif
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif
- Lésion ou affection présentant un risque significatif d'hémorragie majeure, par exemple ulcère gastro-duodéal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.
- Traitement concomittant avec d'autres anticoagulants.

5.1.1.2 Check list à vérifier avant toute nouvelle prescription de NACO

Une liste des paramètres à vérifier lorsqu'une prescription de NACO est discutée a été établie avec le Guide édité par la Société Européenne de Cardiologie (41).

Figure 30 : Proposition de Check list à vérifier avant toute nouvelle prescription de NACO

Check list avant prescription d'un NACO :

- ✓ Vérification de l'indication : se référer au tableau des posologies
- ✓ Vérification des contre-indications : se référer au tableau des contre-indications
- ✓ Examens biologiques à réaliser :
 - ➔ Créatininémie et calcul de la clairance selon Cockcroft (CI si clairance < 30ml/min)
 - ➔ Bilan hépatique (pour disposer d'un bilan de base et vérifier l'absence d'insuffisance hépatique)
 - ➔ Dosage hémoglobine (pour disposer d'une hémoglobine de base)
- ✓ Choix du NACO (en fonction des indications, des interactions médicamenteuses potentielles, ainsi que du nombre de prise qui peut influencer l'observance)
- ✓ Evaluation de l'état cognitif du patient : conseils si l'état cognitif le permet ou mise en place d'aides à domicile pour la prise du traitement afin de garantir l'observance.
- ✓ Organisation du suivi du traitement :

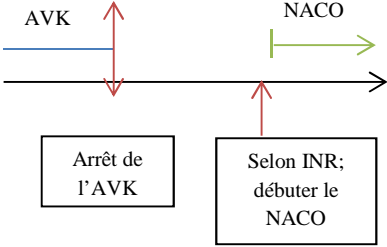
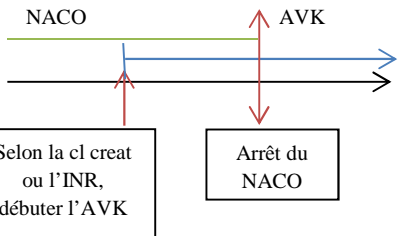
Une fois par an : dosage de l'**hémoglobine**, évaluation de la **fonction hépatique**, **clairance de la créatinine** si absence d'insuffisance rénale

- ➔ si clairance de la créatinine entre 30 et 50ml/min, ou sujet de plus de 75 ans : **Bilan tous les 6 mois**
- ➔ si clairance de la créatinine entre 15 et 30ml/min: **tous les 3 mois**
- ➔ Bilan rénal et hépatique **à chaque fois qu'il y a un risque d'altération du rein ou du foie.**

5.1.1.3 Relais

Les recommandations portant sur la réalisation des relais ont été rédigées avec les Résumés des Caractéristiques des Produits (7) (8) (9), le Document de l'ANSM d'Avril 2012 « Point d'information : les Nouveaux Anticoagulants Oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir » (50), ainsi que le Guide Pratique de la Société Européenne de Cardiologie « European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation » (41).

Figure 31 : Proposition de document regroupant les modalités de relais

<p style="text-align: center;">AVK → NACO (en fonction de l'INR)</p> <p style="text-align: center;">L'AVK doit être arrêté avant de débiter le NACO</p> 	<p style="text-align: center;">NACO → AVK (en fonction de la clairance à la créatinine et de l'INR)</p> <p style="text-align: center;">Le NACO doit être initié avant l'arrêt de l'AVK</p> 	
<p>Dabigatran (Pradaxa®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'AVK - Suivi de la décroissance de l'INR - Lorsque INR ≤ 2 débiter le NACO 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Si cl créatinine* ≥ 50ml/min :</u> Débiter l'AVK 3 jours avant l'arrêt du Dabigatran (= 3 jours de traitement AVK + NACO) - <u>Si cl créatinine entre 30 et 50ml/min :</u> Débiter l'AVK 2 jours avant l'arrêt du Dabigatran (= 2 jours de traitement AVK + NACO) <p>La mesure de l'INR n'est fiable qu'au moins 2 jours suivant la dernière dose de Dabigatran.</p>
<p>Rivaroxaban (Xarelto®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'AVK - Suivi de la décroissance de l'INR - Lorsque INR ≤ 3 débiter le NACO 	<p>Débiter l'AVK sans arrêter le Rivaroxaban en suivant les dosages de l'INR. (Attention, les prélèvements pour les INR doivent être effectués juste avant la prise du NACO, car celui-ci peut fausser les résultats.)</p> <p>Quand l'INR est ≥ 2, arrêter le NACO.</p> <p>La mesure de l'INR n'est vraiment fiable qu'au moins 24h après la dernière dose de Rivaroxaban.</p>
<p>Apixaban (Eliquis®)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt de l'AVK - Suivi de la décroissance de l'INR - Lorsque INR < 2 débiter le NACO 	<p>Débiter l'AVK sans arrêter l'Apixaban en suivant les dosages de l'INR. (Attention, les prélèvements pour les INR doivent être effectués juste avant la prise du NACO, car celui-ci peut fausser les résultats.)</p> <p>Quand l'INR est ≥ 2, arrêter le NACO.</p> <p>La mesure de l'INR n'est vraiment fiable qu'au moins 24h après la dernière dose de Rivaroxaban.</p>

- **Relais Héparine (HNF ou HBPM) → NACO :**

Pour l'héparine au PSE : Débiter le NACO au moment de l'arrêt du PSE.

Pour les héparines en discontinu (HNF ou HBPM) : Débiter le NACO au moment prévu pour l'injection suivante.

Attention aux patients insuffisants rénaux, pour lesquels l'élimination de l'héparine peut être plus longue.

- **Relais NACO → Héparine :** Débiter l'héparine au moment prévu de la prise suivante de NACO.

5.1.2 Utilisation du guide de bon usage des NACO

Le calendrier n'a pas permis de faire valider ces documents par le personnel médical. Une fois cette étape indispensable effectuée, ces « fiches outils » seront incluses au mémento et au logiciel de gestion documentaire de l'établissement « Blue medi® », afin qu'elles soient accessibles à l'ensemble des prescripteurs et des pharmaciens.

5.2 Mesures d'amélioration auprès des patients : amorce d'une démarche éducative auprès des patients

D'après la définition de l'ordre des pharmaciens du Québec, on entend par soin pharmaceutique l'ensemble des actes et des services que le pharmacien doit procurer à un patient, afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative. L'éducation thérapeutique est ainsi une partie intégrante de ce processus : d'après la HAS, elle vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

Ajouté à ces considérations, comme nous l'avons vu précédemment, l'efficacité d'un traitement sous NACO ne peut être garantie que par une stricte observance du patient.

Le deuxième axe d'amélioration concerne donc l'éducation du patient sortant avec la proposition d'un guide « conseils » adapté au contexte gériatrique. Elle vise à donner au patient les recommandations et les informations pratiques nécessaires concernant le traitement par NACO.

5.2.1 Proposition d'un guide / d'une plaquette « conseils » pour l'établissement

Une première étape de ce travail a été de contacter les 3 laboratoires commercialisant des NACO, c'est-à-dire Boehringer Ingelheim (Dabigatran : PRADAXA®), Bayer (Rivaroxaban : XARELTO®), Bristol Myers Squibb (Apixaban : ELIQUIS®), afin de savoir si des guides à

destination des patients avaient été élaborés, et si oui, si ceux-ci pouvaient être envoyés à la PUI du CHG.

De plus, nous avons trouvé sur internet un guide polyvalent, c'est-à-dire pouvant être utilisé quelque soit le NACO prescrit et son indication « Vous et votre nouveau traitement anticoagulant » de la Ligue française contre la Maladie Veineuse thrombo-embolique (LIVE) et du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA) (83).

5.2.1.1 Analyse et critique des guides publiés par les 3 laboratoires

Les guides sont présentés en Annexe. Ils ont été analysés selon différents critères concernant la praticité du document ou les points importants qu'un patient sous NACO doit connaître :

- Le format et la présentation du document ;
- L'écriture : doit pouvoir être lu de façon aisée par une personne âgée ;
- La personnalisation possible du document ;
- La polyvalence concernant le principe actif ;
- La polyvalence concernant l'indication ;
- Les informations destinées au patient ;
- Les informations destinées aux professionnels de santé.

Tableau XXX : Analyse des guides proposés par les laboratoires pharmaceutiques (partie 1)

	Guide de BOEHRINGER INGELHEIM (Pradaxa®) : « Carte de surveillance du patient»	Guide de BAYER (Xarelto®) : « Carte de surveillance du patient »	Guide de BRISTOL –MYERS SQUIBB (Eliquis®) : « Votre livret- conseil en anticoagulation»
FORMAT PRESENTATION	Format carte de crédit, afin que le patient puisse la porter sur lui	Format carte de crédit, afin que le patient puisse la porter sur lui	Livret contenant 3 documents distincts : une brochure d'information, une « carte de liaison anticoagulant », ainsi qu'un « mémo-calendrier » ;
ECRITURE	Jugée lisible pour une personne âgée	Ecriture petite	Jugée lisible pour une personne âgée
PERSONNALISATION	Possibilité d'ajouter : Le nom du patient, sa date de naissance, l'indication de l'anticoagulation, son groupe sanguin, ses allergies, ainsi que les coordonnées du médecin prescripteur peuvent être ajoutés;	Possibilité d'ajouter : Le nom du patient, ses coordonnées, sa date de naissance, son poids, son groupe sanguin, les autres médicaments prescrits et autres pathologies à signaler, le nom et les coordonnées du prescripteur, ainsi que la personne à prévenir en cas d'urgence et son numéro de téléphone.	Possibilité d'ajouter : Sur le livret : nom de l'anticoagulant prescrit, la posologie, la durée du traitement, la date du début du traitement Sur la carte de liaison : nom et coordonnées du prescripteur Sur le « mémo-calendrier » : nombre de comprimés à prendre par jour, durée du traitement.
POLYVALENCE concernant le principe actif	Non polyvalent : ne concerne que les patients sous Pradaxa®	Non polyvalent : ne concerne que les patients sous Xarelto®	Utilisable quelque soit le NACO prescrit
POLYVALENCE concernant l'indication	N'est pas destiné à une indication particulière: tout patient sous Pradaxa® peut donc s'y référer quelque soit l'indication pour lequel il est prescrit	N'est pas destiné à une indication particulière: tout patient sous Xarelto® peut donc s'y référer quelque soit l'indication pour lequel il est prescrit	Uniquement dans le cas de la prévention des ETEV dans les PTH et PTG
INFORMATIONS pour le professionnel de santé	conduite à tenir en cas de nécessité d'intervention en urgence, c'est-à-dire d'attendre 12h après la dernière prise de Dabigatran.	Impossibilité de se référer aux valeurs de l'INR en cas de traitement sous NACO	Sur la carte de liaison : s'intitule « je suis sous traitement anticoagulant » ; est destinée à être présentée à tout professionnel de santé. Le prescripteur doit indiquer son nom et son numéro de téléphone.

Tableau XXXI : Analyse des guides proposés par les laboratoires pharmaceutiques (partie 2)

	Guide de BOEHRINGER INGELHEIM (Pradaxa®) : « Carte de surveillance du patient »	Guide de BAYER (Xarelto®) : « Carte de surveillance du patient »	Guide de BRISTOL –MYERS SQUIBB (Eliquis®) : « Votre livret-conseil en anticoagulation »
INFORMATIONS pour le patient	<ul style="list-style-type: none"> - Mode d'action du Pradaxa®, - signes d'alertes devant lesquels le médecin doit être prévenu, - conseils de prise (importance de respecter la prescription médicale, de ne pas arrêter le traitement sans avis médical, de ne pas écraser, mâcher ou ouvrir les gélules en raison d'une augmentation du risque de saignement) ; 	<ul style="list-style-type: none"> - Mode d'action du Xarelto® - signes d'alertes devant lesquels le médecin doit être prévenu, - conseils de prise (l'importance de respecter la prescription médicale, de ne pas arrêter le traitement sans avis médical, de prendre le traitement préférentiellement au cours d'un repas). 	<p>Dans la brochure d'information, intitulée « comprendre votre traitement anticoagulant » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - physiopathologie des risques d'ETEV en cas de chirurgie orthopédique, - recommandations de prise du NACO (observance, que faire en cas d'oubli, risques associés au traitement, interactions potentielles, surveillance du traitement, régime alimentaire) ; - le « mémo-calendrier » : facilite l'observance au traitement : tous les jours sont notifiés de J1 à J35 et partagés en 2 parties : « matin » et « soir » ; le but étant de cocher à chaque prise du traitement la case correspondante, afin de ne pas en oublier ;
POINTS FORTS	<ul style="list-style-type: none"> - Format - Personnalisation possible - Polyvalent concernant l'indication 	<ul style="list-style-type: none"> - Format - Personnalisation possible - Polyvalent concernant l'indication - Document didactique et complet 	<ul style="list-style-type: none"> - Personnalisation possible - 3 documents très didactiques et complets
POINTS FAIBLES	<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'explication concernant la nécessité de contrôles biologiques réguliers de la fonction rénale, primordiaux chez le sujet âgé - absence de conduite à tenir en cas d'oubli du traitement, qui peut survenir d'autant plus fréquemment chez le sujet âgé ; - absence de notion d'interactions médicamenteuses potentielles ; - Ne concerne que le Pradaxa® 	<ul style="list-style-type: none"> - Ecriture trop petite - Ne concerne que le Xarelto® 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne peut être dispensé que dans le cadre de la prévention des ETEV en chirurgie orthopédique

5.2.1.2 Elaboration d'un guide polyvalent adapté à la population gériatrique pour l'établissement

L'intérêt du guide proposé est de pouvoir l'utiliser quelque soit le NACO prescrit et son indication.

D'une façon globale, cette plaquette a été construite sur le modèle du guide « vous et votre nouveau traitement anticoagulant » de la Ligue française contre la Maladie Veineuse thrombo-Embolique (LIVE) et du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA) (83) : ce guide n'a pas été repris totalement car il n'était pas spécifique de la population gériatrique. De plus, les points forts des 3 guides édités par les laboratoires ont été repris.

De plus, il a été simplifié et des données des Résumés des Caractéristiques des Produits ont été ajoutées.

Elle se décompose en 3 parties :

- Première partie (page 1): il s'agit de la page de « garde », pour laquelle la plaquette doit être personnalisée. Il faudra donc ajouter le nom du patient, son âge, le nom du Nouvel Anticoagulant Oral prescrit, ainsi que sa posologie.

Figure 32 : Page 1 du Guide patient proposé (page de garde)

Votre traitement par Nouvel Anticoagulant Oral

Nom du patient :

Date de naissance :

Nom du médicament :

Posologie :

Durée du traitement :

Ne pas oublier d'indiquer à tout professionnel de santé que vous êtes sous traitement anticoagulant, en précisant le nom du médicament.

Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.

Ce traitement anticoagulant vous a été prescrit par votre médecin afin de vous protéger contre la survenue de « caillots » dans les vaisseaux en fluidifiant votre sang. Il s'agit d'un médicament puissant, qui doit donc faire l'objet d'une attention particulière.




Ne jamais interrompre le traitement sans avis de votre médecin.

En cas d'urgence :
Nom du médecin traitant :
Numéro de téléphone :

- Deuxième partie (page 2 et 3) : elle concerne d'abord la prise du traitement : un plan de prise avec des photos des comprimés a été inclus. Pour chaque patient, il faudra donc cocher la ligne correspondant au Nouvel Anticoagulant Oral et écrire la posologie dans les cases correspondantes. Des conseils relatifs à la prise ont été ajoutés.

Figure 33 : Page 2 du Guide patient proposé

Votre plan de prise :

Anticoagulant	Matin	Midi	Soir
<input type="checkbox"/> Pradaxa® 			
<input type="checkbox"/> Xarelto® 			
<input type="checkbox"/> Eliquis® 			

Conseils de prise :

- Sous **Pradaxa®** : ne pas ouvrir les gélules, ni les croquer, car cela augmente le risque de saignements.
En cas d'oubli : le médicament peut être pris dans les 4h suivant l'horaire habituel de prise. Au-delà, attendre l'horaire de prise suivant, et **ne pas doubler la prise**.
- Sous **Xarelto®** : doit être pris au cours d'un repas, car cela augmente son efficacité. Il peut être coupé ou écrasé.
En cas d'oubli : le médicament peut être pris dans les 8h suivant l'horaire habituel de prise. Au-delà, attendre l'horaire de prise suivant, et **ne pas doubler la prise**.
- Sous **Eliquis®** : les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.
En cas d'oubli : le comprimé oublié doit être pris immédiatement, puis reprendre le rythme d'administration prescrit. **Ne pas doubler les prises**

- Des conseils relatifs à la conduite à tenir en cas d'oubli ainsi qu'au risque d'interactions médicamenteuses ont été ajoutés.

Figure 34 : Page 3 du Guide patient proposé

Analyses biologiques : Des analyses pour surveiller le fonctionnement de vos reins vous seront prescrites, afin de vérifier que l'anticoagulant est bien éliminé.

Les valeurs de l'INR ainsi que les temps de l'hémostase (TP, TCA) ne peuvent pas être utilisés pour interpréter le niveau d'anticoagulation.

Médicaments associés et régime alimentaire :

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre anticoagulant, en l'augmentant (risque de saignement) ou en la diminuant (risque d'échec du traitement). Eviter la prise d'Aspirine et d'autres médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les antiinflammatoires, sauf s'ils ont été prescrits par votre médecin. Vous pouvez prendre du paracétamol.

En règle générale, ne pas prendre de médicaments sans demander de conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les Nouveaux Anticoagulants Oraux ne nécessitent aucun régime alimentaire particulier.

- Quatrième partie (page 4) : Sur la dernière page sont recensés les signes d'alertes devant lesquels suspecter un saignement. Il est rappelé qu'il est nécessaire de prévenir son médecin en cas d'incident.

Figure 35 : Page 4 du Guide patient proposé

PREVENIR VOTRE MEDECIN DEVANT :

L'apparition de saignement, risque de tout traitement anticoagulant.

Les anticoagulants peuvent être à l'origine de saignements, visibles ou non, et plus ou moins sévères. Le tableau ci-dessous recense les signes qui doivent vous faire évoquer un saignement, et devant lesquels **il faut prévenir votre médecin.**

Saignements visibles	Saignements internes non visibles
<ul style="list-style-type: none"> - saignement des gencives - saignement du nez ou œil rouge - apparition de « bleus » (ecchymoses, hématomes) - présence de sang dans les urines - présence de sang rouge dans les selles ou selles noires - vomissements ou crachats sanglants - saignement qui ne s'arrête pas 	<ul style="list-style-type: none"> - fatigue inhabituelle - essoufflement anormal - pâleur inattendue - mal de tête ne cédant pas au traitement - malaise insolite

162

Après validation par l'ensemble du personnel médical, l'objectif est de dispenser ce guide à tout patient sortant sous NACO.

5.2.2 Conduite d'entretiens auprès des patients sortants

La dispensation de ce guide au patient sortant, accompagnée de conseils pratiques, serait un premier pas vers la conduite d'entretiens pharmaceutiques. Le guide constitue ainsi non seulement une liste de conseils nécessaires au patient, mais aussi un support pour la réalisation de l'entretien.

Cependant, il y a plusieurs limites à cette démarche : tout d'abord, le CHG ne dispose pas à ce jour (aout 2013) l'agrément nécessaire pour pratiquer une éducation thérapeutique.

De plus, on se heurte aux difficultés du contexte gériatrique : l'existence de troubles cognitifs ou autres comorbidités, la multiplicité des intervenants qu'il s'agisse d'aidants ou du personnel médical, ainsi que le risque de décompensation propre à chaque patient constituent des limites à l'éducation thérapeutique du patient âgé.

Cependant, certains patients sont tout à fait aptes à recevoir des conseils concernant leur traitement, et il serait regrettable de ne pas les prendre en compte. Afin d'identifier ces patients, des tests simples évaluant les capacités d'apprentissage du patient, couramment utilisés par les gériatres tels que les « 5 mots de Dubois », peuvent être réalisés avant la réalisation de l'entretien.

Un autre point capital est l'évaluation de l'observance des patients, d'autant plus en l'absence de surveillance biologique. Dans certains centres, comme au CHU de Grenoble, l'observance des patients est évaluée à l'aide du questionnaire de GIRERD (84), qui permet de calculer un score à partir des réponses obtenues.

Ce test reprend les questions suivantes :

- Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?

- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

Si le nombre de oui est égal à 0, l'observance est considérée comme bonne ; en cas de 1 à 2 oui, il existe un problème d'observance minime, et si le nombre de oui est supérieur à 3, l'observance est considérée comme mauvaise.

De plus, pour les patients présentant des troubles cognitifs importants, les conseils peuvent être réalisés avec la famille, si celle-ci intervient dans la prise des traitements. Le guide pourrait alors lui être dispensé.

Ce document peut également être utilisé comme support pour assurer la suite de la prise en charge en ville, dans le cadre du renforcement du lien ville hôpital promu par la Loi HPST (85).

6. Bilan et Perspectives

6.1 Bilan

Le bilan de ce travail est positif, l'ensemble des objectifs de l'audit ayant été atteints. L'audit réalisé a permis d'évaluer les conditions de prescriptions des NACO au sein d'une population âgée, peu représentée au cours des essais cliniques et pourtant candidate majeure au traitement par NACO.

42 dossiers ont pu être collectés, ce qui est significatif même si cela ne permet pas d'extrapoler à la population gériatrique générale. Ce faible nombre est à mettre en regard de la nouveauté de ces traitements, mais aussi de leur méconnaissance et de la méfiance en raison de l'absence d'antidote en cas de surdosage et de tests biologiques de surveillance en routine validés.

Les résultats d'analyse des critères de non-conformité ont montré, pour mémoire, 1/3 de non-conformité pour le seul critère d'adaptation posologique. Ce nombre élevé met en évidence la méconnaissance des NACO par certains prescripteurs.

C'est dans la perspective d'une amélioration des pratiques de prescriptions que des guides de bon usage, présentés précédemment, ont été construits, à destination des prescripteurs et des pharmaciens, mais aussi des patients.

6.2 Perspectives

En premier lieu, les documents élaborés à la suite de l'audit et présentés dans ce travail devront être proposés et discutés en COMEDIMS. Une fois approuvés par les instances médicales, ils pourront être intégrés à la routine de l'établissement. L'objectif sera alors de vérifier leur bonne appropriation, mais également de les enrichir en fonction des demandes des prescripteurs, des patients et des extensions d'AMM à venir. En effet, à la date du 31 mai 2013, 3 indications ont été relevées dans les dossiers patients: la fibrillation auriculaire, la prévention des ETEV dans les chirurgies programmées de PTH ou de PTG, et la MTEV. Depuis mars 2013, le Rivaroxaban possède en plus une AMM dans la prévention secondaire du Syndrome Coronarien Aigu, avec un nouveau dosage commercialisé, qui viendra s'ajouter aux nombreux schémas posologiques existants. Une multiplication des indications à venir ira probablement de paire avec une complexification des schémas posologiques, d'où la nécessité d'être vigilant et rigoureux dans ses prescriptions. Une augmentation du nombre de prescription est donc également à prévoir. En septembre 2013, l'ANSM a par ailleurs déjà mis en garde les prescripteurs vis-à-vis de ces traitements, en regard du nombre de déclarations de Pharmacovigilance dont ils ont fait l'objet depuis leur commercialisation (52).

En outre, il a été vu précédemment qu'une des difficultés soulevées a été le recueil des données, en raison du manque d'uniformité des dossiers. Cet obstacle pourrait être levé avec le développement du Dossier Patient Informatisé (DPI). Celui-ci permettra de structurer la démarche de prescription à travers le remplissage de différents champs correspondant à différents critères, permettant d'aboutir à la prescription.

Ce travail s'incluant dans une démarche d'Audit clinique, une 2^{ème} démarche d'évaluation pourra être effectuée, afin de mesurer les améliorations suite à la diffusion des résultats de l'Audit, et des documents élaborés, l'objectif étant d'obtenir un dynamisme et une plus grande autonomie ou confiance dans la prescription de ces nouveaux traitements, en discussion avec les prescripteurs d'autres spécialités, et de pouvoir également de façon plus aisée accepter ou réfuter ces traitements.

Enfin, la démarche éducative amorcée à travers la réalisation d'entretiens de sortie pour les patients éligibles doit être poursuivie, en accord avec les médecins de l'hôpital, mais également en collaboration avec les praticiens de ville, médecins ou pharmaciens, qui assureront la suite de la prise en charge.

Thèse soutenue par Anne DELHOUME

**Nouveaux Anticoagulants Oraux chez le sujet âgé :
Etat des lieux au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or
et proposition de Guides de Bon Usage.**

Conclusion

Présentés comme plus sécuritaires et dotés d'une plus grande praticité, les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) constituent une nouvelle classe thérapeutique intéressante pour la population âgée, exposée à la iatrogénie médicamenteuse. Or, à la date de ce travail, l'absence d'antidote, de surveillance en routine ainsi que la faible représentativité des sujets âgés au cours des essais cliniques témoignent que le recul vis-à-vis de ces traitements n'est pas encore suffisant pour prôner une utilisation sans risque chez ces patients. Devant le nombre croissant de prescriptions au CHG du Mont d'Or d'Albigny sur Saône et de leur apparente hétérogénéité, il est apparu nécessaire de faire le point concernant ces nouveaux traitements sur notre population âgée.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les pratiques de prescription des NACO au sein de la population hospitalisée au CHG, mais également les motifs en cas d'arrêt de la prescription, en cas d'initiation d'un NACO, ainsi que les raisons motivant une réfutation de traitement. De plus, les effets indésirables sont collectés.

La méthode de l'Audit clinique de la HAS a été choisie. Au vu des pratiques observées et évaluées, une « boîte à outils » de bon usage des NACO à l'usage des prescripteurs et des pharmaciens de l'établissement est proposée, ainsi qu'un guide pour le patient.

Toutes les prescriptions comportant un NACO depuis leur commercialisation jusqu'à la date du 31/05/2013 ont été collectées : 42 ont été recensées ; 20 patients sont entrés sous NACO, pour 12 d'entre eux la prescription est poursuivie au cours de l'hospitalisation, elle est arrêtée pour 8 ; 22 nouvelles prescriptions sont discutées, dont 16 conduisent à une initiation et 6 à une réfutation.

Malgré certaines limites, ce travail a permis de collecter des données descriptives et évaluatives sur une population mal représentée au cours des essais cliniques, et pourtant très concernée par la iatrogénie des traitements anticoagulants. Concernant le respect des indications du RCP, elles

étaient respectées dans 98% des cas, mais du point de vue de la conformité des posologies, une prescription sur 3 n'est pas adaptée aux référentiels. L'insuffisance rénale ou le risque d'aggravation de la fonction rénale apparaissaient clairement comme des critères majeurs de discussion d'un traitement par NACO, mais également d'arrêt. L'association avec des médicaments à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, tels que les diurétiques, fréquemment prescrits chez les sujets âgés, doit être surveillée, afin d'éviter tout surdosage et toute conséquence hémorragique. La multiplicité des schémas posologiques impose au prescripteur de rester vigilant quant à la prescription de NACO ; et ce d'autant plus que les AMM de chaque spécialité vont être étendues. L'actualité à ce sujet est par ailleurs « vive » aussi bien chez les professionnels qu'auprès du grand public : en septembre 2013, l'ANSM a mis en garde les prescripteurs en raison des signalements rapportés après la mise sur le marché, révélant un manque d'information important, et les médias brandissent déjà la perspective d'un nouveau scandale médicamenteux.

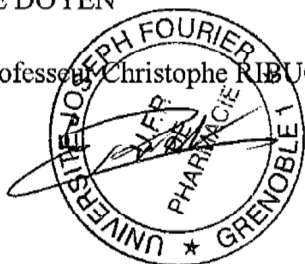
En conclusion, les résultats de ce travail montrent que les gériatres restent prudents devant cette nouvelle classe thérapeutique et viennent ainsi tempérer l'engouement des sociétés savantes de cardiologie. Les pharmaciens d'une part, à travers la promotion du bon usage de ces nouveaux traitements et le repérage des situations à risque et les pharmacovigilants d'autre part, grâce à la veille pour l'identification et la collecte des effets indésirables, ont donc des rôles primordiaux. En l'état, et notamment en attendant la mise à disposition d'antidotes, les Antivitamines K, dont l'efficacité est incontestable et les modalités de surveillance maîtrisées, ont encore certainement quelques beaux jours devant eux.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 3/10/2013

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Benoit ALLENET

Références bibliographiques

1. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf , consulté le 29 juin 2013.
2. Manin S, Brunet C, Flaugere AL, Darque A, Camoin L. Nouveaux antithrombotiques oraux : Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban. Dossier du CHNIM. Novembre 2011 ; (5-6) Tome XXXII: 7-107.
3. HAS. Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine. Novembre 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_thrombopenie_par_heparine.pdf, consulté le 29 juin 2013.
4. AFSSAPS. « Hospitalisations dues aux Effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K », Matinée de presse, 25 septembre 2008.
5. AFSSAPS. Prévention et traitement de la Maladie Thromboembolique Veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique, Argumentaire. 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf, consulté le 29 juin 2013.
6. PRESCRIRE. Eneis 2 : Effets indésirables graves des soins en France, suite : l'étude Eneis 2. Revue Prescrire 2011 ; 31 (338) : 913-917.
7. Résumé des Caractéristiques du Produit : Rivaroxaban (XARELTO®). www.theriaque.org, consulté le 1^{er} juin 2013.
8. Résumé des Caractéristiques du Produit : Apixaban (ELIQUIS®). www.theriaque.org, consulté le 1^{er} mai 2013.
9. Résumé des Caractéristiques du Produit : Dabigatran etexilate (PRADAXA®). www.theriaque.org, consulté le 1^{er} mai 2013.
10. H.Heidbuchel, P.Verhamme, M.Alings, M.Antz, W.Hacke, J.Oldgren. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/EHRA-NOAC-Practical-Full-EPEurope-2013.pdf>, consulté le 28 juin 2013.
11. Medscape. Avis favorable de l'Europe pour le rivaroxaban en post-SCA. 22 mars 2013. <http://www.medscape.fr/cardiopathies/articles/1521393/>, consulté le 27 mai 2013.

12. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP et al. Dabigatran etexilate versus Enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
13. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hansel S, Hermansson K et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomized, double blind, non inferiority trial. *J Thromb Haemost* 2011; 105:721-9.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 3:103-11.
15. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-75.
16. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Liebermann JR, Rosencher N, Bandel TJ. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.
17. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361:594-604.
18. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-15.
19. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24:1-9.
20. HAS. Avis de la Commission de transparence du 16 juillet 2008 sur le Pradaxa® dans la prévention des Evènements Thromboemboliques lors des chirurgies programmées des Prothèse Totale de Hanche ou de Genou. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/pradaxa_-_ct-5528.pdf, consulté le 13 juillet 2013.
21. AFSSAPS. Plan de gestion de risque de la spécialité Pradaxa®, 15 décembre 2008. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/696bee13d16d00e70d7ce55c9e7b793f.pdf, consulté le 15 juillet 2013.

22. HAS. Avis de la Commission de transparence du 21 janvier 2009 sur le Xarelto® dans la prévention des Evènements Thromboemboliques lors des chirurgies programmées des Prothèse Totale de Hanche ou de Genou
23. AFSSAPS. Plan de gestion de risque de la spécialité Xarelto®, juin 2009.
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/058b70e6626a1f6f44bb70cbe9d04058.pdf, consulté le 15 juillet 2013.
24. HAS. Avis de la Commission de transparence du 18 janvier 2012 sur l'Eliquis®.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/eliquis_18012012_avis_ct11097.pdf, consulté le 13 juillet 2013.
25. ANSM. Liste des médicaments sous surveillance renforcée, disponible sur :
[http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/1), consulté le 13 juillet 2013.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarine in patients with atrial fibrillation. *N.Engl J Med* 2009; 361 (12):1139-1151.
27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N. Engl J Med* 2011; 365 (10): 883-891.
28. Hacke W, Hankey G, for the ROCKET-AF Committes. Rivaroxaban versus Warfarin in patients with AF and a priori cerebrovascular disease: results from the ROCKET-AF trial. European Stroke conference, Hambourg, 25 mai 2011.
29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:11.
30. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S. AVERROES Steering Committee and Investigators: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
31. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 14 mars 2012 sur le Xarelto® dans la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux et des Embolies Systémiques dans la Fibrillation Auriculaire. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf, consulté le 13 juillet 2013.

32. HAS. Avis de la Commission de Transparence du 12 juin 2013 sur l'Eliquis® dans la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux et des Embolies Systémiques dans la Fibrillation Auriculaire. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELQUIS_EI_AVC_Avis%203_CT12670_CT12671.pdf, consulté le 13 juillet 2013.
33. HAS. Avis de la Commission de Transparence du 29 février 2012 sur le Pradaxa® dans la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux et des Embolies Systémiques dans la Fibrillation Auriculaire. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf, consulté le 13 juillet 2013.
34. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S. Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N.Engl J Med*, 2009; 361(24): 2342-52.
35. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H. Extented use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-718.
36. Investigators EINSTEIN-PE. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
37. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363 : 2499-510.
38. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 14 mars 2012 sur le Xarelto® dans le traitement des Thromboses Veineuses Profondes et leur prévention secondaire sous forme d'Embolie Pulmonaire ou de Thrombose Veineuse Profonde. consulté le 13 juillet 2013.
39. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret A et al. Prevention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. *An Fr Anesth Reanim* 2011,30 : 947-51.
40. O.Hanon, P.Assayag, J.Belmin, J-P.Collet, J-P.Emeriau, L.Fauchier et al. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieill* ; 11(2) :117-43.
41. Camm J, Lip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf, consulté le 15 février 2013.

42. European Society of Cardiology. Recommandations pour la prise en charge de la Fibrillation Atriale. Version 2012. www.escardio.org/guidelines.
43. Brian F.Gage, Yan Yan, Paul E. Milligan, Amy D.Waterman, Robert Culverhouse, Michael W.Rich. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). American Heart Journal 2006. <http://www.hematology.fi/system/files/HEMORRHAGES-score.pdf>, consulté le 10 février 2013.
44. Académie de Pharmacie. Personnes âgées et médicaments. Juin 2005. http://www.acadpharm.org/dos_public/Agees.pdf, consulté le 1^{er} juillet 2013.
45. Rédaction PRESCRIRE : Eviter les effets indésirables par Interactions Médicamenteuses ; comprendre et décider : le Guide 2013.
46. Torn M, Bollen W, Van der Meer F, Van der Wall E, Rosendaal F. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. Arch Intern Med. Vol 165, 11 juillet 2005
47. Gouin-Thibault I, Siguret V. Particularité des traitements anticoagulants et de leur surveillance en gériatrie. Biotribune 2007. 24 :19-20.
48. Perrin A, Rolland Y. Traitement anticoagulant oral chez les patients âgés. Ann Gerontol 2010;3(3) :189-96.
49. Siguret V, Gouin I, Pautas E. Traitements anticoagulants chez le sujet âgé : des spécificités à ne pas méconnaître. Hématologie 2009 ; 15(3) :223-34.
50. AFSSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir, Avril 2012. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>, consulté le 15 janvier 2013.
51. HAS. La fibrillation auriculaire non valvulaire : quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamines K. Fiche de Bon usage du médicament, 31 juillet 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf, consulté le 1^{er} aout 2013.
52. ANSM. Lettre aux professionnels de santé, 12 septembre 2013. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouveaux-anticoagulants-oraux-Eliquis-apixaban-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-mise-en-garde-sur-les-facteurs-de-risques-hemorragiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>, consulté le 15 septembre 2013.

53. APM International. Augmentation des notifications d'effets secondaires avec l'anticoagulant Xarelto® en Allemagne (presse). 9 septembre 2013.
54. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (4): 259-268.
55. Eikelboom J, Wallentin L, Connolly J, Ezekowitz M, Healey J, Oldgren J. Risk of bleeding with 2 doses of Dabigatran Compared with Warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2011; 123:2263-2372.
<http://circ.ahajournals.org/content/123/21/2363.full.pdf+html>.
56. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Thésaurus des Interactions Médicamenteuses, mise à jour décembre 2012.
57. Samama M, Le Flem L, Emile C. Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de la coagulation, Intérêt en clinique. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux pratique* juin 2013; (219) ; 21-27.
58. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa : a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, *J Thromb Haemost* 2013; 11:756-760.
59. Pernod G., Albaladejo P, A.Godier, M.Samama, S.Susen, Y.Gruel, pour le GIHP. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors : Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Arch of Cardiovasc Dis* 2013; 106; 382-393.
60. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-9.
61. Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiance S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemos* 2012;10:1830-40.
62. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, Fischer AM, Emmerich J et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:14-102.
63. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate : a

- randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
64. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effects of non specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomized crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108:217-24
65. Comité Economique des Produits de Santé: Rapport d'activité 2012, septembre 2013.
66. APM International. Nouveaux Anticoagulants oraux : un rapport coût-efficacité variable selon les médicaments, 24 juillet 2013.
67. AFSSAPS. Mise au point: Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005. http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/iatogenie_medicamenteuse.pdf, consulté le 11 aout 2013.
68. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Synthèse bibliographique PMSA (2006). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf, consulté le 11 aout 2013.
69. Bouchon J.P., 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ?. *Rev Prat* 1984 ;34 :888-92.
70. Legrain S. Pourquoi le sujet très âgé ? Programme PMSA de la Haute Autorité de Santé : Expériences cliniques, expériences des professionnels. Juillet 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/justificatif_pmsa_et_cheminements_cliniques_080708.pdf, consulté le 11 aout 2013.
71. DREES. L'état de santé de la population en France-Rapport 2011. Publié le 17 novembre 2011.
72. IRDES. Enquête sur la santé et la protection sociale 2008. Juin 2010 : n°1800.
73. IPSOS Santé pour la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Le rapport des Français et des Européens à l'ordonnance et aux médicaments. Octobre 2005.
74. Astrand B, Astrand E, Antonov K, Petersson G. Detection of potentiel drug interactions-a model for a national pharmacy register. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006 ;62 (9): p177-86.
75. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673-84.

76. Robert G Hart. Warfarin in atrial fibrillation : underused in the elderly, often inappropriately used in the young. *Heart* 1999; 82:539-540.
77. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC) . Warfarin versus Aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA) : a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Aug 11; 370 (9586):493-503.
78. Rédaction Prescrire. Rivaroxaban (Xarelto®) et fibrillation auriculaire : en rester à la warfarine, voire parfois au Dabigatran, juillet 2012. 32 (345).
79. Rédaction Prescrire. Dabigatran (Pradaxa®) En rester à une héparine, mieux connue, Novembre 2008. 28 (301).
80. HAS. Audit clinique ciblé : évaluation des pratiques par comparaison à un référentiel. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_2004_4pages_2009-10-30_14-28-22_448.pdf, consulté le 8 juillet 2013.
81. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. L'Audit clinique, bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. avril 1999. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique.pdf, consulté le 8 juillet 2013.
82. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 26; 51(8):810-5.
83. Conseil et Comité scientifiques de la Ligue Française contre la maladie Veineuse thrombo-embolique (LIVE), Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques (GITA). Livret Vous et votre nouveau traitement anticoagulant. <http://www.live-mvte.org/spip.php?article60>, consulté le 30 juin 2013.
84. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K et al. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med* 2001 ;30 :1044-8.
85. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT0000208794>, consulté le 1^{er} octobre 2013.

Liste des Annexes

Annexe 1 : Grille de recueil pour les patients de la population 1	178
Annexe 2 : Guide de remplissage de la grille de recueil n°1	178
Annexe 3 : Grille de recueil pour les patients de la population 2.....	178
Annexe 4 : Guide de remplissage de la grille de recueil n°2.....	178
Annexe 5 : Grille de recueil pour les patients de la population n°3	178
Annexe 6 : Guide de remplissage de la grille de recueil n°3	178
Annexe 7 : Grille de recueil pour les patients de la population n°4	200
Annexe 8 : Guide de remplissage de la grille de recueil n°4.....	178
Annexe 9 : Guide du Laboratoire Boehringer Ingelheim (Pradaxa®) destiné au patient.....	178
Annexe 10 : Guide du Laboratoire Baxter (Xarelto®) destiné au patient	178
Annexe 11 : Guide du Laboratoire Bristol Myers Squibb (Eliquis®) destiné au patient.....	178

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GRILLE DE RECUEIL N°1 : PATIENTS ENTRES SOUS NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL (NACO) ET PRESCRIPTION MAINTENUE (POPULATION N°1)	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LE SUJET AGE Avril 2013
---	---	--

Nom : _____ Prénom : _____

Partie I : Recueil des données :

1) Données patient :

1.1 Le patient :

1.1.1 Sexe : Homme Femme

1.1.2 Age : Moins de 75 ans entre 75 ans et 80 ans Plus de 80 ans

1.1.3 Poids : < 50kg > 50kg

1.1.4 Motif d'hospitalisation :

1.1.5. Habitation avant l'hospitalisation:

- Domicile
- EHPAD
- USLD

1.1.6 si le patient vit à domicile :

Mode de vie avant l'hospitalisation :

- Vit Seul
- Ne vit pas seul

1.1.7 Qui s'occupe de la prise du traitement avant l'hospitalisation ?

- Patient (autonome) Patient (avec risque de non observance)
- Patient (troubles cognitifs) IDE Entourage NR

1.1.8 Service d'hospitalisation :

- Médecine gériatrique SSR EHPAD USLD

1.1.9 Le patient provient-il d'un autre établissement hospitalier ?

- Oui Non service d'urgence

1.1.10 Identifier le mode de sortie du patient

- RAD
- EHPAD
- Autre

1.1.11 Qui s'occupera de la prise du traitement après l'hospitalisation?

- Patient (autonome) Patient (avec risque de non observance)
- Patient (troubles cognitifs) IDE Entourage NR

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

1.2.1 Evaluation du risque hémorragique

Antécédents à risque hémorragique

(Score HEMORR₂HAGE :)

<input type="checkbox"/>	Insuffisance hépatique ou rénale (1pt)
<input type="checkbox"/>	Alcoolisme (1pt)
<input type="checkbox"/>	Cancer (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Thrombopénie ou thrombopathie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension Artérielle mal contrôlée (1pt)
<input type="checkbox"/>	Anémie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Facteurs de risque génétiques (1pt)
<input type="checkbox"/>	Risque excessif de chutes, troubles neuropsychiatriques (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent de saignement (2pts)

Autres facteurs de risque hémorragique :

<input type="checkbox"/>	Nombre de médicaments > 4
<input type="checkbox"/>	Association à un Antiagrégant plaquettaire
<input type="checkbox"/>	Début de traitement (dans la limite de 90 jours)
<input type="checkbox"/>	Malnutrition protéino-énergétique
<input type="checkbox"/>	Troubles cognitifs
<input type="checkbox"/>	Gastrite, œsophagite, RGO, maladie ulcéreuse active
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'ulcère gastroduodéal
<input type="checkbox"/>	Thrombocytopénie ou anomalie fonctionnelle des plaquettes
<input type="checkbox"/>	Observance médicamenteuse non certifiée et/ou absence d'entourage « fiable »
<input type="checkbox"/>	Poids <50kg

1.2.2 Présence d'antécédents à risque thrombotique : (Score de CHAD₂DS₂VASc) :

<input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche (modérée à sévère, définie arbitrairement par une FEVG < ou = 40%) (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (2 pts)
<input type="checkbox"/>	Diabète (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique Transitoire ou embolie périphérique (2 pts)
<input type="checkbox"/>	Pathologie vasculaire (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age entre 65 et 74 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Sexe féminin (1pt)

1.2.3 Fonction rénale:

1.2.3.1 A l'entrée :

- Fonction rénale normale
- Insuffisance rénale légère
- Insuffisance rénale modérée
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance rénale terminale

1.2.3.2 Lors de l'hospitalisation

- Pas de modification de la fonction rénale
- Aggravation de la fonction rénale et résolution
- Aggravation de la fonction rénale sans résolution
- Amélioration de la fonction rénale

Annexe 1 : Grille de recueil pour les patients de la population 1

1.2.3.3 Cause de l'aggravation

- Iatrogène
- Infectieuse

1.2.3.5. A la sortie :

- Patient avec fonction rénale normale
- Insuffisance rénale légère
- Insuffisance rénale modérée
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance rénale terminale

2) La prescription :**2.1 Nouvel Anticoagulant Oral prescrit et posologie :**

- Dabigatran 150mg x 2 Dabigatran 110mg x 2 Dabigatran 75mg x 2
- Rivaroxaban 20mg x 1 Rivaroxaban 15mg x1 Rivaroxaban 10mg x1
- Rivaroxaban 15mg x2

2.2 Indication :

- Prévention de l'AVC ou de l'ES chez les patients adultes avec fibrillation auriculaires non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë.
- Hors AMM

2.3 S'agit-il d'un traitement de première intention :

- Oui Non Non renseigné

2.4 Si non, quel est le précédent traitement antithrombotique du patient :

- AVK Héparines Fondaparinux Non renseigné

2.5 Le traitement a-t-il été initié sur avis cardiologique :

- Oui Non Non renseigné

2.6 Sur quels critères le traitement a-t-il été initié :**2.7 Si le patient provient d'un autre établissement hospitalier****est ce lors de cette dernière hospitalisation que le traitement par NACO a été institué ?**

- Oui Non

2.8 Traitements concomitants et risque d'interaction :**2.8.1 Parmi les traitements présents sur l'ordonnance d'entrée du patient, certains sont-ils à risque d'interaction médicamenteuse avec le NACO?**

- Oui Non

2.8.2 Identifier le médicament concerné**2.8.3 Parmi les médicaments prescrits lors de l'hospitalisation, certains ont-ils fait l'objet d'une intervention pharmaceutique en raison d'un risque d'interaction avec le NACO ?**

- Oui Non

2.8.4 Identifier le médicament concerné**2.8.5 Parmi les traitements prescrits sur l'ordonnance de sortie, certains sont-ils à risque d'interaction médicamenteuse avec le NACO ?**

- Oui Non

2.8.6 Identifier le médicament concerné**2.9 Effets indésirables :****2.9.1 Au cours de l'hospitalisation, un effet indésirable imputable au NACO est-il survenu ?**

- Oui Non

2.9.2 Quel effet indésirable ?**2.9.3 Quelle a été l'attitude thérapeutique adoptée suite à****cet effet indésirable ?**

Partie II : Evaluation :

Critère n°1 : L'indication du Nouvel Anticoagulant Oral est conforme au RCP du médicament.

- Oui Non

Critère n°2: La posologie du NACO est conforme aux référentiels choisis :

- Critère 2a : A l'entrée ? Oui Non
- Critère 2c : A la sortie ? Oui Non

Critère n°3 : Un risque d'interaction médicamenteuse est identifié :

- Critère 3a : A l'entrée ? Oui Non
- Critère 3c : A la sortie ? Oui Non

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GUIDE DE REMPLISSAGE DE LA GRILLE DE RECUEIL N°1	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORaux CHEZ LE SUJET AGE AVRIL 2013
---	---	---

Le recueil des données de la population 1 doit permettre :

- D'évaluer les modalités de prescription des Nouveaux Anticoagulants Oraux au sein de cette population
- De recenser les effets indésirables éventuellement survenus.

Critères d'inclusion :

Lors du recueil, il faut veiller à respecter les critères d'inclusion suivants :

- L'ordonnance d'entrée du patient doit comprendre un Nouvel Anticoagulant Oral
- La prescription du Nouvel Anticoagulant Oral doit être maintenue durant l'hospitalisation

La grille est partagée en 2 parties :

→Partie I : Recueil des données concernant le patient, et la prescription du Nouvel Anticoagulant Oral
→Partie II : Evaluation

➤ **Partie I : Recueil des données**

Les données ont été recueillies au préalable par une enquête ouverte afin de pouvoir construire la grille en ciblant de façon plus précise les différents paramètres à évaluer.

Les données recueillies permettent d'avoir une « vue d'ensemble » concernant la prescription des Nouveaux Anticoagulants Oraux, et ainsi de pouvoir relever certaines informations à titre informatif, et de répondre plus facilement aux critères d'évaluation.

Pour les patients en Médecine Gériatrique et en Soins de Suite et de Réadaptation, le relevé des données a lieu à la fin de l'hospitalisation ou après l'hospitalisation, afin de pouvoir recueillir l'ensemble des renseignements nécessaires. Pour les patients en Unité de Soins Longue Durée et en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes, le relevé des données portera sur les critères à la date de recueil.

Les grilles sont construites en 2 parties :

- Données portant sur les caractéristiques du patient
- Données portant sur la prescription

1) Données patient

1.1. Le patient

Remplir les items en fonction des renseignements trouvés dans le dossier patient, ou par interrogation du médecin.

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

1.2.1 Evaluation du risque hémorragique :

Les antécédents à risque hémorragique à l'entrée seront répertoriés en utilisant entre autres les critères du score HEMORR₂HAGE, ainsi que des critères assimilés. Renseigner les différents critères à partir des données répertoriées dans le dossier clinique, avec l'aide d'un médecin, au moment de la sortie du patient.

- ✓ Cocher « Insuffisance hépatique ou rénale » lorsque la créatinine est supérieure à 220µmoles/L, et/ou lorsque le patient est atteint par une maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire ou cirrhose). Attribuer le score de 1 point. On se base sur le caractère chronique de l'insuffisance rénale ou hépatique.
- ✓ Cocher « Alcoolisme » si le patient présente une alcoolémie chronique. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Cancer » si le patient est atteint d'une pathologie cancéreuse active. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Thrombopénie ou thrombopathie » si le patient présente une thrombocytopénie, ou qu'il est atteint par une maladie hématologique (ex: Hémophilie). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Antécédents de saignement » si le patient présente des ATCD de saignements. Attribuer le score de 2 points.
- ✓ Cocher « Anémie » si le patient présente une anémie, définie par une Hb inférieure à 10g/L chez la femme et 11g/L chez l'homme. Attribuer le score de 1 point.

- ✓ Cocher « anomalie génétique » si le patient présente un polymorphisme du cytochrome 2C9 (diminution du métabolisme des Antivitamines K). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « risque excessif de chutes » si le patient présente un risque excessif de chute, (s'il est dément, s'il présente une maladie de Parkinson, ou une maladie psychiatrique.) Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Accident Vasculaire Cérébral » si le patient présente des antécédents d'Accident Vasculaire Cérébral. Attribuer le score de 1 point.

Comptabiliser le score HEMORRH₂AGE.

Autres facteurs de risque hémorragique chez le sujet âgé (« critères assimilés »)

- ✓ Cocher « Polymédication » si le nombre de traitement sur l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient est supérieur à 4.
- ✓ Cocher « Association à un Antiagrégant plaquettaire » si l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient comprend un Antiagrégant plaquettaire.
- ✓ Cocher « Début de traitement » si le traitement a été débuté depuis moins de 90 jours.
- ✓ Cocher « Dénutrition » si l'albuminémie est inférieure à 35 g/L, et/ou si la perte de poids est > ou égale à 5% en 1 mois, ou > ou = à 10% en 6 mois, et/ou si l'IMC est < 21.
- ✓ Cocher « troubles cognitifs » dans le cas où le patient présente des troubles cognitifs.
- ✓ Cocher « oesophagite, gastrite, RGO ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale » active si le patient présente ces signes cliniques à l'entrée ou lors de l'hospitalisation.
- ✓ Cocher « antécédent d'ulcère gastro-duodéal » si le patient présente cet antécédent.
- ✓ Cocher « Observance médicamenteuse non certifiée , patient inobservant et/ou absence d'entourage « fiable » « dans le cas où le patient est clairement non observant, que l'on ne peut garantir de l'observance du patient, ou que son entourage ne peut s'assurer de la bonne prise des traitements.

1.2.2 Evaluation du risque thrombotique :

Les antécédents à risque thrombotique seront répertoriés à partir des critères du score CHA₂DS₂VASc.

- ✓ Cocher « Insuffisance cardiaque » dans le cas où la FEVG est inférieure à 40%. S'il n'y a pas de FEVG disponible, ne pas cocher la case. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « hypertension » si le patient présente une hypertension

parmi ses antécédents. Attribuer le score de 1.

- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer d'emblée le score de 2.
- ✓ Cocher « diabète » si un diabète est mentionné dans les antécédents. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Pathologie vasculaire » si le patient présente un ATCD d'IDM, la présence de plaques complexes de l'aorte ou une artérite des membres inférieurs incluant un antécédent de revascularisation ou d'amputation à cause de l'artérite ou la preuve angiographique d'une artérite. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Age entre 65 et 74 ans » si le patient a entre 65 et 74 ans. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Sexe féminin » s'il s'agit d'une femme. Attribuer le score de 1.

Comptabiliser le score CHA₂DS₂VASc.

1.2.3 Fonction rénale :

1.2.3.1 A l'entrée :

- ✓ Cocher « fonction rénale normale » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est > 80 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique légère » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 50 et 79 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique modérée » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 30 et 49 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique sévère » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 15 et 29 ml/min.
- ✓ Cocher « Insuffisance rénale chronique terminale » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est inférieure à 15ml/min.

1.2.3.2 Lors de l'hospitalisation :

Cocher l'item correspondant à l'évolution de la fonction rénale.

1.2.3.3 Cause de l'aggravation :

Le cas échéant, identifier le motif d'aggravation de la fonction rénale du patient.

1.2.3.4 S'il y a eu une altération de la fonction rénale, quelle a été l'attitude du médecin ?

Dans le cas où il y a eut une modification de la fonction rénale, cocher l'item correspondant à la décision thérapeutique du médecin suite à la modification de la fonction rénale.

1.2.3.5 A la sortie :

- ✓ Cocher « fonction rénale normale » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est > 80 ml/min, ou si parmi les ATCD la fonction rénale est considérée comme normale.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique légère » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 50 et 79 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique modérée » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 30 et 49 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique sévère » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 15 et 29 ml/min.
- ✓ Cocher « Insuffisance rénale chronique terminale » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est inférieure à 15ml/min.

2) La prescription

Pour les questions 2.1, 2.2, 2.3, 2.5 remplir selon les données relevées dans le dossier patient. Si l'information ne figure pas dans le dossier, cocher « Non renseigné ».

2.4. Précédent Traitement anti thrombotique du patient :

Cet item sera complété dans le cas où le Nouvel Anticoagulant Oral n'est pas prescrit en première intention. Renseigner le traitement anticoagulant précédent.

2.6 Critères d'initiation du traitement :

Dans le cas où celui-ci est renseigné, indiquer le motif de prescription du nouvel anticoagulant oral.

Cocher NON RENSEIGNE si aucun motif de prescription n'est précisé dans le dossier.

2.7 Instauration lors de l'hospitalisation précédente :

Dans le cas où le patient provient d'un autre établissement hospitalier, indiquer si le traitement a été initié lors de cette dernière hospitalisation.

2.8 Traitements concomitants et risque d'interaction :

2.8.1 A l'entrée :

Identifier sur l'ordonnance d'entrée si médicaments à risque d'interaction médicamenteuse ont été prescrits.

2.8.2. Quel médicament ?

Si oui, identifier quel médicament est en cause.

2.8.3 Lors de l'hospitalisation :

Préciser si des médicaments ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique lors de l'hospitalisation.

2.8.4. Quel médicament ?

Si oui, identifier quel médicament est en cause.

2.8.5 A la sortie :

Identifier sur l'ordonnance de sortie les médicaments à risque d'interaction médicamenteuse.

2.8.4. Quel médicament ?

Si oui, identifier quel médicament est en cause.

2.9 Effets indésirables

Notifier si un événement indésirable lié au traitement par Nouvel Anticoagulant est survenu ; si oui l'identifier, et décrire la décision thérapeutique prise suite à la survenue de cet effet indésirable.

Ce critère s'appuie sur le Thésaurus des Interactions médicamenteuses de l'ANSM, ainsi que sur les Résumés des caractéristiques du Produit.

➤ **Partie II : Evaluation :**

Critère n°1 : L'indication est conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Cocher OUI si l'indication est retrouvée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, et qu'il n'y a pas de contre-indications.

Cocher NON si l'indication est hors AMM, ou qu'une contre-indication est relevée.

Ce critère s'appuie sur le Résumé des Caractéristiques du Produit.

(6.RCP Dabigatran, 7.RCP Rivaroxaban)

Critère n°2 : La posologie est conforme est conforme aux référentiels choisis.

Cocher OUI si la posologie est adaptée à l'âge du patient.

Cocher NON si la posologie n'est pas adaptée à l'âge du patient.

Ce critère s'appuie sur le Résumé des Caractéristiques du Produit, ainsi que sur le Guide de bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux 2013 édité par la Société Européenne de cardiologie.

(6.RCP Dabigatran, 7.RCP Rivaroxaban, 59. H.Heidbuchel, P.Verhamme, M.Alings, M.Antz, W.Hacke, J.Oldgren. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/EHRA-NOAC-Practical-Full-EPEuropace-2013.pdf>, consulté le 28 juin 2013.)

Critère n°3: Un risque d'Interaction médicamenteuse est identifié.

Critère 3a : sur l'ordonnance d'entrée.

Cocher OUI si un médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral a été relevé sur l'ordonnance d'entrée.

Cocher NON si aucun médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral n'a été relevé sur l'ordonnance d'entrée.

Critère 3c : sur l'ordonnance de sortie.

Cocher OUI si un médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral a été relevé sur l'ordonnance de sortie.

Cocher NON si aucun médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral n'a été relevé sur l'ordonnance de sortie.

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GRILLE DE RECUEIL N°2 : PATIENTS ENTRES SOUS NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL (NACO) ET PRESCRIPTION ARRETEE (POPULATION N°2)	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LE SUJET AGE Avril 2013
---	---	--

Nom : _____ Prénom : _____

Partie I : Recueil des données :

1) Données patient :

1.1 Le patient :

1.1.1 Sexe : Homme Femme

1.1.2 Age : Moins de 75 ans entre 75 et 80 ans plus de 80 ans

1.1.3 Poids : < 50kg > 50kg

1.1.4 Motif d'hospitalisation :

1.1.5. Habitation avant l'hospitalisation:

- Domicile
- EHPAD
- USLD

1.1.6 si le patient vit à domicile :

Mode de vie avant

l'hospitalisation :

- Vit Seul
- Ne vit pas seul

1.1.7 Qui s'occupe de la prise du traitement avant l'hospitalisation ?

- Patient (autonome) Patient (avec risque de non observance)
- Patient (troubles cognitifs) IDE Entourage NR

1.1.8 Service d'hospitalisation :

- Médecine gériatrique SSR EHPAD USLD

1.1.9 Le patient provient-il d'un autre établissement hospitalier ?

- Oui Non service d'urgence

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

1.2.1 Evaluation du risque hémorragique

Antécédent à risque hémorragique (HEMORR₂HAGE)

<input type="checkbox"/>	Insuffisance hépatique ou rénale (1pt)
<input type="checkbox"/>	Alcoolisme (1pt)
<input type="checkbox"/>	Cancer (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Thrombopénie ou thrombopathie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension Artérielle mal contrôlée (1pt)
<input type="checkbox"/>	Anémie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Facteurs génétiques (1pt)
<input type="checkbox"/>	Risque excessif de chutes, troubles neuropsychiatriques (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent de saignement (2pt)

Autres facteurs de risque hémorragique :

<input type="checkbox"/>	Nombre de médicaments > 4
<input type="checkbox"/>	Association à un Anti Agrégant Plaquettaire
<input type="checkbox"/>	Début de traitement (dans la limite de 90 jours)
<input type="checkbox"/>	Malnutrition protéino-énergétique
<input type="checkbox"/>	Troubles cognitifs
<input type="checkbox"/>	Gastrite, œsophagite, Reflux Gastro Oesophagien, maladie ulcéreuse active
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'ulcère gastroduodéal
<input type="checkbox"/>	Thrombocytopénie ou anomalie fonctionnelle des plaquettes
<input type="checkbox"/>	Observance médicamenteuse non certifiée et/ou absence d'entourage « fiable »
<input type="checkbox"/>	Poids < 50kg

1.2.2 Présence d'antécédents à risque thrombotique : (Score de CHAD₂DS₂VASc) :

<input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche (modérée à sévère, définie arbitrairement par une Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche < ou = 40%) (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (2 pts)
<input type="checkbox"/>	Diabète (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique Transitoire ou embolie périphérique (2 pts)
<input type="checkbox"/>	Pathologie vasculaire (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age entre 65 et 74 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Sexe féminin (1pt)

Annexe 3: Grille de recueil pour les patients de la population 2

1.2.3 Fonction rénale:**1.2.3.1 A l'entrée :**

- Fonction rénale normale
- Insuffisance rénale légère
- Insuffisance rénale modérée
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance rénale terminale

1.2.3.2 Lors de l'hospitalisation

- Pas de modification de la fonction rénale
- Aggravation de la fonction rénale et résolution
- Aggravation de la fonction rénale sans résolution
- Amélioration de la fonction rénale

2) La prescription :**2.1 Nouvel Anticoagulant Oral prescrit et posologie :**

- Dabigatran 150mg x 2 Rivaroxaban 110mg x 2 Dabigatran 75mg x 2
- Rivaroxaban 20mg x 1 Rivaroxaban 15mg x1 Rivaroxaban 10mg x1
- Rivaroxaban 15mg x2

2.2 Indication :

- Prévention de l'AVC ou de l'ES chez les patients adultes avec fibrillation auriculaires non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.
- Prévention des évènements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë.
- Hors AMM

2.3 S'agit-il d'un traitement de première intention : Oui Non

2.4 Si non, quel est le précédent traitement anti thrombotique du patient :

- AVK Héparines Fondaparinux Non renseigné NACO

2.5 Le traitement a-t-il été initié sur avis cardiologique ?

- Oui Non Non renseigné

2.6 Sur quels critères le traitement a-t-il été initié :**2.7 Si le patient provient d'un autre établissement hospitalier, est ce lors de cette dernière hospitalisation que le traitement par NACO a été institué ?**

- Oui Non

2.8 Traitements concomitants et risque d'interaction :**2.8.1 Parmi les traitements présents sur l'ordonnance d'entrée du patient, certains sont-ils à risque d'interaction médicamenteuse avec le NACO :**

- Oui Non

2.8.2 Identifier le médicament concerné :

2.8.3 Parmi les médicaments prescrits lors de l'hospitalisation, certains ont-ils fait l'objet d'une intervention pharmaceutique en raison d'un risque d'interaction avec le NACO ? Oui Non

2.8.4 Identifier le médicament concerné :**2.9 Effets indésirables :****2.9.1 Au cours de l'hospitalisation, un effet indésirable imputable au NACO est-il survenu ?**

- Oui Non

2.9.2 Quel effet indésirable ?**2.9.3 Quelle a été l'attitude thérapeutique adoptée suite à cet effet indésirable ?****3) Arrêt du Nouvel Anticoagulant Oral et relais :****3.1 Motif de l'arrêt :**

- Effet indésirable imputable au NACO → identifier lequel :
- Risque important de dégradation de la fonction rénale
- Insuffisance rénale sévère
- Troubles cognitifs : observance non garantie

3.2 Suite à l'arrêt du NACO, quelle a été l'évolution de l'effet indésirable ?

- Régression spontanée

3.3 Un relais par un autre anticoagulant est-il effectué ?

- Oui Non

3.4 Identifier quel anticoagulant est prescrit :

- AVK Héparines Fondaparinux

3.5 Préciser les modalités du relais, si celles-ci sont mentionnées :

Partie II : Evaluation

Critère n°1 : L'indication du Nouvel Anticoagulant Oral est conforme au RCP du médicament.

- Oui Non

Critère n°2: La posologie du NACO est conforme aux référentiels choisis :

- **Critère 2a** : A l'entrée ? Oui Non

Critère n°3 : Un risque d'interaction médicamenteuse est identifié :

- **Critère 3a** : A l'entrée ? Oui Non

Critère n°4 : Le relais par un autre traitement anticoagulant est conforme aux recommandations.

- Oui Non Non renseigné

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GUIDE DE REMPLISSAGE DE LA GRILLE DE RECUEIL N°2	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LE SUJET AGE Avril 2013
---	---	--

Le recueil des données dans la population 2 doit permettre :

- d'évaluer les modalités de prescription des Nouveaux Anticoagulants à l'entrée du patient
- de recueillir les motifs d'arrêt du traitement par Nouvel Anticoagulant
- de recueillir les effets indésirables survenus
- d'évaluer les modalités de relais par un autre traitement anticoagulant

Critères d'inclusion

Lors du recueil, il faut veiller à bien respecter les critères d'inclusion :

- L'ordonnance d'entrée du patient doit comprendre un Nouvel Anticoagulant Oral
- La prescription du Nouvel Anticoagulant Oral doit être arrêtée durant l'hospitalisation.

La grille est partagée en 2 parties :

→ Partie 1 : Données concernant le patient, et la prescription du Nouvel Anticoagulant Oral

→Partie 2 : Critères d'évaluation

➤ Partie I : Recueil des données

Les données ont été recueillies au préalable par une enquête ouverte afin de pouvoir construire la grille en ciblant de façon plus précise les différents paramètres à évaluer.

Les données recueillies permettent d'avoir une « vue d'ensemble » concernant la prescription des Nouveaux Anticoagulants Oraux, et ainsi de pouvoir relever certaines informations à titre informatif, et de répondre plus facilement aux critères d'évaluation.

Pour les patients en Médecine Gériatrique et en Soins de Suite et de Réadaptation, le relevé des données a lieu à la fin de l'hospitalisation ou après l'hospitalisation, afin de pouvoir recueillir l'ensemble des renseignements nécessaires.

Pour les patients en Unité de Soins Longue Durée et en Etablissement d'Hebergement pour Personnes Agées Dépendantes, le relevé des données portera sur les critères à la date de recueil. Les grilles sont construites en 2 parties :

- Données portant sur les caractéristiques du patient
- Données portant sur la prescription

1) Données patient

1.1. Le patient

Remplir les items en fonction des renseignements trouvés dans le dossier patient, ou par interrogation du médecin.

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

1.2.1 Evaluation du risque hémorragique

Les antécédents à risque hémorragique à l'entrée seront répertoriés en utilisant Entre autres les critères du score HEMORR₂HAGE, ainsi que des critères assimilés. Renseigner les différents critères à partir des données répertoriées dans le dossier

clinique, avec l'aide d'un médecin, au moment de la sortie du patient.

- ✓ Cocher « Insuffisance hépatique ou rénale » lorsque la créatinine est supérieure à 220 µmoles/L, et/ou lorsque le patient est atteint par une maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire ou cirrhose). Pour l'estimation de la fonction rénale, on prendra la valeur de la créatininémie à l'entrée du patient. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Alcoolisme » si le patient présente une alcoolémie chronique
- ✓ . Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Cancer » si le patient est atteint d'une pathologie cancéreuse active. Attribuer le score de 1 point.

- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Thrombopénie ou thrombopathie » si le patient présente une thrombocytopénie, ou qu'il est atteint par une maladie hématologique (ex: Hémophilie). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Antécédents de saignement » si le patient présente des ATCD de saignements. Attribuer le score de 2 points.
- ✓ Cocher « Anémie » si le patient présente une anémie, définie par une Hb inférieure à 10g/L chez la femme et 11g/L chez l'homme. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « anomalie génétique » si le patient présente un polymorphisme du cytochrome 2C9 (diminution du métabolisme des Antivitamines K). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « risque excessif de chutes » si le patient présente un risque excessif de chute, (s'il est dément, s'il présente une maladie de Parkinson, ou une maladie psychiatrique.) Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Accident Vasculaire Cérébral » si le patient présente des antécédents d'Accident Vasculaire Cérébral. Attribuer le score de 1 point.

Comptabiliser le score HEMORRH₂AGE.

Autres facteurs de risque hémorragique chez le sujet âgé (« critères assimilés »)

- ✓ Cocher « Polymédication » si le nombre de traitement sur l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient est supérieur à 4.
- ✓ Cocher « Association à un Antiagrégant plaquettaire » si l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient comprend un Antiagrégant plaquettaire.
- ✓ Cocher « Début de traitement » si le traitement a été débuté depuis moins de 90 jours.
- ✓ Cocher « Dénutrition » si l'albuminémie est inférieure à 35 g/L, et/ou si la perte de poids est > ou égale à 5% en 1 mois, ou > ou = à 10% en 6 mois, et/ou si l'IMC est < 21.
- ✓ Cocher « troubles cognitifs » dans le cas où le patient présente des troubles cognitifs.
- ✓ Cocher « oesophagite, gastrite, RGO ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale » active si le patient présente ces signes cliniques à l'entrée ou lors de l'hospitalisation.
- ✓ Cocher « antécédent d'ulcère gastro-duodéal » si le patient présente cet antécédent.
- ✓ Cocher « Observance médicamenteuse non certifiée , patient inobservant et/ou absence d'entourage « fiable » « dans le cas ou le patient est clairement non observant, que l'on ne peut garantir de l'observance du patient,

ou que son entourage ne peut s'assurer de la bonne prise des traitements.

1.2.2 Evaluation du risque thrombotique :

Les antécédents à risque thrombotique seront répertoriés à partir des critères du score CHA₂DS₂VASc.

- ✓ Cocher « Insuffisance cardiaque » dans le cas où la FEVG est inférieure à 40%. S'il n'y a pas de FEVG disponible, ne pas cocher la case. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « hypertension » si le patient présente une hypertension parmi ses antécédents. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer d'emblée le score de 2.
- ✓ Cocher « diabète » si un diabète est mentionné dans les antécédents. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Pathologie vasculaire » si le patient présente un ATCD d'IDM, la présence de plaques complexes de l'aorte ou une artérite des membres inférieurs incluant un antécédent de revascularisation ou d'amputation à cause de l'artérite ou la preuve angiographique d'une artérite. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Age entre 65 et 74 ans » si le patient a entre 65 et 74 ans. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Sexe féminin » s'il s'agit d'une femme. Attribuer le score de 1.

Comptabiliser le score CHA₂DS₂VASc.

1.2.3 Fonction rénale :

1.2.3.1 A l'entrée :

- ✓ Cocher « fonction rénale normale » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est > 80 ml/min, ou si parmi les antécédents la fonction rénale est considérée comme normale.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique légère » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 50 et 79 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique modérée » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 30 et 49 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique sévère » si la clairance à la créatinine selon Cockcroft est comprise entre 15 et 29 ml/min.
- ✓ Cocher « Insuffisance rénale chronique terminale » si la clairance à la

- ✓ créatinine selon Cockcroft est inférieure à 15ml/min.

1.2.3.2 Lors de l'hospitalisation :

Cocher l'item correspondant à l'évolution de la fonction rénale.

2) La prescription

Pour les questions 2.1, 2.2, 2.3, 2.5 remplir selon les données relevées dans le dossier patient. Si l'information ne figure pas dans le dossier, cocher « Non renseigné ».

2.4. Précédent Traitement anti thrombotique du patient :

Cet item sera complété dans le cas où le Nouvel Anticoagulant Oral n'est pas prescrit en première intention. Renseigner le traitement anticoagulant précédent.

2.6 Critères d'initiation du traitement :

Dans le cas où celui-ci est renseigné, indiquer le motif de prescription du nouvel anticoagulant oral.

Cocher NON RENSEIGNE si aucun motif de prescription n'est précisé dans le dossier.

2.7 Instauration lors de l'hospitalisation précédente :

Dans le cas où le patient provient d'un autre établissement hospitalier, indiquer si le traitement a été initié lors de cette dernière hospitalisation.

2.8 Traitements concomitants et risque d'interaction :

2.8.1 A l'entrée :

Identifier sur l'ordonnance d'entrée si médicaments à risque d'interaction médicamenteuse ont été prescrits.

2.8.2. Quel médicament ?

Si oui, identifier quel médicament est en cause.

2.8.3 Lors de l'hospitalisation :

Préciser si des médicaments ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique lors de l'hospitalisation.

2.8.4. Quel médicament ?

Si oui, identifier quel médicament est en cause.

2.9 Effets indésirables

Notifier si un évènement indésirable lié au traitement par Nouvel Anticoagulant est survenu ; si oui l'identifier, et décrire la décision thérapeutique prise suite à la survenue de cet effet indésirable.

3) Arrêt du Nouvel Anticoagulant Oral et relais

3.1 Motif de l'arrêt

Cocher la case correspondant au motif d'arrêt du Nouvel Anticoagulant Oral.

3.2 Evolution de l'effet indésirable

Si le Nouvel Anticoagulant Oral a été arrêté en raison d'un effet indésirable, en préciser l'évolution suite à l'arrêt.

3.3. Relais

Préciser si un relais vers un autre traitement anticoagulant est effectué.

3.4 Anticoagulant prescrit

Identifier le traitement anticoagulant prescrit en relais.

3.5 Modalités de relais

Préciser les modalités du relais dans le cas où celles-ci sont mentionnées.

➤ **Partie 2 : Evaluation**

Critère n°1 : L'indication est conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Cocher OUI si l'indication est retrouvée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, et qu'il n'y a pas de contre-indications.

Cocher NON si l'indication est hors AMM, ou qu'une contre-indication est relevée.

Ce critère s'appuie sur le Résumé des Caractéristiques du Produit.
(6.RCP Dabigatran, 7.RCP Rivaroxaban)

Critère n°2 : La posologie du NACO est conforme aux référentiels choisis.

Cocher OUI si la posologie est adaptée à l'âge du patient.

Cocher NON si la posologie n'est pas adaptée à l'âge du patient.

Ce critère s'appuie sur le Résumé des Caractéristiques du Produit, ainsi que sur le Guide de bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux 2013 édité par la Société Européenne de cardiologie.

(6.RCP Dabigatran, 7.RCP Rivaroxaban, 59. H.Heidbuchel, P.Verhamme, M.Alings, M.Antz, W.Hacke, J.Oldgren. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.<http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/novel-oral-anticoagulants-for-atrial-fibrillation/Documents/EHRA-NOAC-Practical-Full-EPEuropace-2013.pdf>, consulté le 28 juin 2013.)

Critère n°4 : Un risque d'interaction médicamenteuse est identifié.

Critère 4a : Sur l'ordonnance d'entrée du patient, un risque d'interaction médicamenteuse a été relevé.

Cocher OUI si un médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral a été relevé sur l'ordonnance d'entrée.

Cocher NON si aucun médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral n'a été relevé sur l'ordonnance d'entrée.

Ce critère s'appuie sur le Thésaurus des Interactions médicamenteuses de l'ANSM, ainsi que sur les Résumés des caractéristiques du Produit.

Critère n°5 : Relais

Le relais par un autre traitement anticoagulant est conforme aux recommandations.

Cocher OUI si le relais est conforme aux recommandations.

Cocher NON si le relais n'est pas conforme aux recommandations.

Ce critère s'appuie sur les Résumé des Caractéristiques des Produits, le point d'information de l'ANSM sur les nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire, et sur le guide sur le bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire.

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GRILLE DE RECUEIL N°3 : PATIENTS POUR LESQUELS UNE PRESCRIPTION PAR NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL (NACO) EST DISCUTEE ET ACCEPTEE PAR LES GERIATRES (POPULATION N°3)	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LE SUJET AGE Avril 2013
---	---	--

Nom :

Prénom :

Partie Recueil des données

1) Données patient :

1.1 Le patient :

1.1.1 Sexe : Homme Femme

1.1.2 Age : Moins de 75 ans entre 75 et 80 ans plus de 80 ans

1.1.3 Poids : < 50kg > 50kg

1.1.4 Motif d'hospitalisation :

1.1.5. Habitation avant l'hospitalisation:

- Domicile
- EHPAD
- USLD

1.1.6 si le patient vit à domicile : Mode de vie avant l'hospitalisation :

- Vit Seul
- Ne vit pas seul

1.1.7 Qui s'occupe de la prise du traitement avant l'hospitalisation ?

- Patient (autonome)
- Patient (avec risque de non observance)
- Patient (troubles cognitifs)
- IDE
- Entourage
- NR

1.1.8 Service d'hospitalisation :

- Médecine gériatrique
- SSR
- EHPAD
- USLD

1.1.9 Le patient provient-il d'un autre établissement hospitalier ?

- Oui
- Non
- service d'urgence

1.1.10 Identifier le mode de sortie du patient

- RAD
- EHPAD
- Autre

1.1.11 Qui s'occupera de la prise du traitement après l'hospitalisation ?

- Patient (autonome)
- Patient (avec risque de non observance)
- Patient (troubles cognitifs)
- IDE
- Entourage
- NR

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

1.2.1 Evaluation du risque hémorragique

Antécédents à risque hémorragique

(Score HEMORR₂HAGE :)

<input type="checkbox"/>	Insuffisance hépatique ou rénale (1pt)
<input type="checkbox"/>	Alcoolisme (1pt)
<input type="checkbox"/>	Cancer (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Thrombopénie ou thrombopathie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension Artérielle mal contrôlée (1pt)
<input type="checkbox"/>	Anémie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Facteurs génétiques (1pt)
<input type="checkbox"/>	Risque excessif de chutes, troubles neuropsychiatriques (1pt)
<input type="checkbox"/>	Accident Vasculaire Cérébral (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent de saignement (2 pts)

Autres facteurs de risque hémorragique :

<input type="checkbox"/>	Nombre de médicaments > 4
<input type="checkbox"/>	Association à un Antiagrégant Plaquettaire
<input type="checkbox"/>	Début de traitement (dans la limite de 90 jours)
<input type="checkbox"/>	Malnutrition protéino-énergétique
<input type="checkbox"/>	Troubles cognitifs (si isolement)
<input type="checkbox"/>	Gastrite, œsophagite, Reflux Gastro Oesophagien, maladie ulcéreuse active
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'ulcère gastroduodénal
<input type="checkbox"/>	Thrombocytopénie ou anomalie fonctionnelle plaquettes
<input type="checkbox"/>	Observance médicamenteuse non certifiée et/ou absence d'entourage « fiable »
<input type="checkbox"/>	Poids < 50kg

1.2.2 Présence d'antécédents à risque thrombotique :

(Score de CHAD₂DS₂VASc) :

<input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche (modérée à sévère, ou arbitrairement par une FEVG < ou = 40%) (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (d'emblée 2 pts)
<input type="checkbox"/>	Diabète (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique Transitoire ou embolie périphérique (d'emblée à 2 pts)
<input type="checkbox"/>	Pathologie vasculaire (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age entre 65 et 74 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Sexe féminin (1pt)

Annexe 5: Grille de recueil pour les patients de la population n°3

1.2.3 Fonction rénale:**1.2.3.1 A l'initiation :**

- Fonction rénale normale
- Insuffisance rénale légère
- Insuffisance rénale modérée
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance rénale terminale

1.2.3.3 Cause de l'aggravation

- Iatrogène
- Infectieuse

1.2.3.6 A la sortie :

- Patient avec fonction rénale normale
- Insuffisance rénale légère
- Insuffisance rénale modérée
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance rénale terminale

2) La prescription :**2.1 Nouvel Anticoagulant Oral prescrit et posologie :**

- Dabigatran 150mg x 2 Dabigatran 110mg x 2 Dabigatran 75mg x 2
- Rivaroxaban 20mg x 1 Rivaroxaban 15mg x1 Rivaroxaban 10mg x1
- Rivaroxaban 15mg x2

2.2 Indication :

- Prévention de l'AVC ou de l'ES chez les patients adultes avec fibrillation auriculaires non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë.
- Hors AMM

2.3 S'agit-il d'une reprise ou d'une initiation ?

- Reprise
- Initiation

1.2.3.2 Lors de l'hospitalisation

- Pas de modification de la fonction rénale
- Aggravation de la fonction rénale et résolution
- Aggravation de la fonction rénale sans résolution
- Amélioration de la fonction rénale

1.2.3.4 S'il y a eu une altération de la fonction rénale, quelle a été l'attitude du médecin ?

- Arrêt des traitements anticoagulants
- Modification de la posologie
- Pas de modification du traitement

2.4 S'agit-il d'un traitement de première intention :

- Oui
- Non

2.5 Si non, quel est le précédent traitement antithrombotique du patient :

- AVK
- Héparines
- Fondaparinux
- Non renseigné
- NACO

2.6 Dans le cas d'une initiation,**2.6.1 Le traitement a-t-il été initié sur avis cardiologique :**

- Oui
- Non
- Non renseigné

2.6.2 Sur quels critères le traitement est-il initié :**2.7 Traitements concomitants et risque d'interaction :****2.7.1 Parmi les médicaments prescrits lors de l'hospitalisation, certains ont-ils fait l'objet d'une intervention pharmaceutique en raison d'un risque d'interaction avec le NACO?**

- Oui
- Non

2.7.2 Identifier le médicament concerné**2.7.3 Parmi les traitements prescrits sur l'ordonnance de sortie, certains sont-ils à risque d'interaction médicamenteuse avec le NACO ?**

- Oui
- Non

2.7.4 Identifier le médicament concerné**2.8 Effets indésirables :****2.8.1 Au cours de l'hospitalisation, un effet indésirable imputable au NACO est-il survenu ?**

- Oui
- Non

2.8.2 Quel effet indésirable ?**2.8.3 Quelle a été l'attitude thérapeutique adoptée suite à**

cet effet indésirable ?

Partie II : Evaluation

Critère n°1 : L'indication du Nouvel Anticoagulant Oral est conforme au RCP du médicament.

- Oui Non

Critère n°2 : La posologie du Nouvel Anticoagulant Oral est conforme aux référentiels choisis :

- **Critère 2b** : Lors de l'initiation du Nouvel Anticoagulant Oral ?

- Oui Non

- **Critère 2c** : A la sortie ?

- Oui Non

Critère n°3 : Un risque d'interaction médicamenteuse est identifié :

- **Critère 3a** : Lors de l'initiation du Nouvel Anticoagulant Oral ?

- Oui Non Non renseigné

- **Critère 3c** : A la sortie ?

- Oui Non Non applicable

Critère n°4 : Le relais par un autre traitement anticoagulant est conforme aux recommandations.

- Oui Non Non renseigné

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GUIDE DE REMPLISSAGE DE LA GRILLE DE RECUEIL N°3	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LE SUJET AGE AVRIL 2013
---	---	---

Le recueil des données de la sous population n°3 doit permettre :

- de recenser les critères d'initiation des Nouveaux Anticoagulants Oraux
- d'évaluer les modalités de prescription des Nouveaux Anticoagulants Oraux par rapport aux référentiels
- de recenser les effets indésirables éventuellement survenus
- le cas échéant, de relever les motifs d'arrêt du traitement anticoagulant.

Critères d'inclusion

Lors du recueil, il faut veiller à bien respecter les critères d'inclusion :

- Le traitement par Nouvel Anticoagulant Oral doit être initié lors de l'hospitalisation au Centre Hospitalier Gériatrique.

La grille est partagée en 2 parties :

→Partie 1 : Données concernant le patient, et la prescription du Nouvel Anticoagulant Oral

→Partie 2 : Critères d'évaluation

➤ **Partie I : Recueil des données :**

Les données ont été recueillies au préalable par une enquête ouverte afin de pouvoir construire la grille en ciblant de façon plus précise les différents paramètres à évaluer.

Les données recueillies permettent d'avoir une « vue d'ensemble » concernant la prescription des Nouveaux Anticoagulants Oraux, et ainsi de pouvoir relever certaines informations à titre informatif, et de répondre plus facilement aux critères d'évaluation.

Pour les patients en Médecine Gériatrique et en Soins de Suite et de Réadaptation, le relevé des données a lieu à la fin de l'hospitalisation ou après l'hospitalisation, afin de pouvoir recueillir l'ensemble des renseignements nécessaires.

Pour les patients en Unité de Soins Longue Durée et en Etablissement d'Hebergement pour Personnes Agées Dépendantes, le relevé des données portera sur les critères à la date de recueil. Les grilles sont construites en 2 parties :

- Données portant sur les caractéristiques du patient
- Données portant sur la prescription

1. Données patient

1.1. Le patient

Remplir les items en fonction des renseignements trouvés dans le dossier patient, ou par interrogation du médecin.

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

1.2.1 Evaluation du risque hémorragique

Les antécédents à risque hémorragique à l'entrée seront répertoriés en utilisant entre autres les critères du score HEMORR₂HAGE, ainsi que des critères assimilés.

Renseigner les différents critères à partir des données répertoriées dans le dossier clinique, avec l'aide d'un médecin, au moment de la sortie du patient.

- ✓ Cocher « Insuffisance hépatique ou rénale » lorsque la créatinine est supérieure à 220 µmoles/L, et/ou lorsque le patient est atteint par une maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire ou cirrhose). Pour l'estimation de la fonction rénale, on prendra la valeur de créatininémie à l'initiation du Nouvel Anticoagulant Oral et à la sortie du patient dans le cas où le traitement est poursuivi durant toute l'hospitalisation. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Alcoolisme » si le patient présente une alcoolémie chronique. Attribuer le score de 1 point.

- ✓ Cocher « Cancer » si le patient est atteint d'une pathologie cancéreuse active. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Thrombopénie ou thrombopathie » si le patient présente une thrombocytopénie, ou qu'il est atteint par une maladie hématologique (ex: Hémophilie). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Antécédents de saignement » si le patient présente des ATCD de saignements. Attribuer le score de 2 points.
- ✓ Cocher « Anémie » si le patient présente une anémie, définie par une Hb inférieure à 10g/L chez la femme et 11g/L chez l'homme. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « anomalie génétique » si le patient présente un polymorphisme du cytochrome 2C9 (diminution du métabolisme des Antivitamines K). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « risque excessif de chutes » si le patient présente un risque excessif de chute, (s'il est dément, s'il présente une maladie de Parkinson, ou une maladie psychiatrique.) Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Accident Vasculaire Cérébral » si le patient présente des antécédents d'Accident Vasculaire Cérébral. Attribuer le score de 1 point.

Comptabiliser le score HEMORRH₂AGE.

Autres facteurs de risque hémorragique chez le sujet âgé (« critères assimilés »)

- ✓ Cocher « Polymédication » si le nombre de traitement sur l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient est supérieur à 4.
- ✓ Cocher « Association à un Antiagrégant plaquettaire » si l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient comprend un Antiagrégant plaquettaire.
- ✓ Cocher « Début de traitement » si le traitement a été débuté depuis moins de 90 jours.
- ✓ Cocher « Dénutrition » si l'albuminémie est inférieure à 35 g/L, et/ou si la perte de poids est > ou égale à 5% en 1 mois, ou > ou = à 10% en 6 mois, et/ou si l'IMC est < 21.
- ✓ Cocher « troubles cognitifs » dans le cas où le patient présente des troubles cognitifs.
- ✓ Cocher « oesophagite, gastrite, RGO ou maladie ulcéreuse

- ✓ gastro-intestinale » active si le patient présente ces signes cliniques à l'entrée ou lors de l'hospitalisation.
- ✓ Cocher « antécédent d'ulcère gastro-duodéal » si le patient présente cet antécédent.
- ✓ Cocher « Observance médicamenteuse non certifiée , patient inobservant et/ou absence d'entourage « fiable » « dans le cas où le patient est clairement non observant, que l'on ne peut garantir de l'observance du patient, ou que son entourage ne peut s'assurer de la bonne prise des traitements.

1.2.2 Evaluation du risque thrombotique :

Les antécédents à risque thrombotique seront répertoriés à partir des critères du score CHA₂DS₂VASc.

- ✓ Cocher « Insuffisance cardiaque » dans le cas où la FEVG est inférieure à 40%. S'il n'y a pas de FEVG disponible, ne pas cocher la case. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « hypertension » si le patient présente une hypertension parmi ses antécédents. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer d'emblée le score de 2.
- ✓ Cocher « diabète » si un diabète est mentionné dans les antécédents. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Pathologie vasculaire » si le patient présente un ATCD d'IDM, la présence de plaques complexes de l'aorte ou une artérite des membres inférieurs incluant un antécédent de revascularisation ou d'amputation à cause de l'artérite ou la preuve angiographique d'une artérite. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Age entre 65 et 74 ans » si le patient a entre 65 et 74 ans. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Sexe féminin » s'il s'agit d'une femme. Attribuer le score de 1.

Comptabiliser le score CHA₂DS₂VASc.

1.2.3 Fonction rénale :**1.2.3.1 A l'initiation:**

- ✓ Cocher « fonction rénale normale » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est > 80 ml/min, ou si parmi les ATCD la fonction rénale est considérée comme normale.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique légère » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est comprise entre 50 et 79 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique modérée » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est comprise entre 30 et 49 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique sévère » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est comprise entre 15 et 29 ml/min.
- ✓ Cocher « Insuffisance rénale chronique terminale » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est inférieure à 15ml/min.

1.2.3.2 Lors de l'hospitalisation :

Cocher l'item correspondant à l'évolution de la fonction rénale.

1.2.3.3 Cause de l'aggravation :

Le cas échéant, identifier le motif d'aggravation de la fonction rénale du patient.

1.2.3.4 S'il y a eu une altération de la fonction rénale, quelle a été l'attitude du médecin ?

Dans le cas où il y a eu une modification de la fonction rénale, cocher l'item correspondant à la décision thérapeutique du médecin suite à la modification de la fonction rénale.

1.2.3.5 A la sortie :

- ✓ Cocher « fonction rénale normale » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est > 80 ml/min, ou si parmi les ATCD la fonction rénale est considérée comme normale.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique légère » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est comprise entre 50 et 79 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique modérée » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est comprise entre 30 et 49 ml/min.
- ✓ Cocher « insuffisance rénale chronique sévère » si la clairance

- à la créatinine selon Cockroft est comprise entre 15 et 29 ml/min.
- ✓ Cocher « Insuffisance rénale chronique terminale » si la clairance à la créatinine selon Cockroft est inférieure à 15ml/min.

2) La prescription**2.1 NACO prescrit et posologie :**

Identifier le nouvel anticoagulant prescrit et la posologie.

2.2 Indication :

Cocher l'indication pour laquelle le nouvel anticoagulant oral est prescrit

2.3 Reprise ou initiation

Identifier si le traitement par Nouvel Anticoagulant est repris ou s'il s'agit d'une première prescription.

2.4. S'agit-il d'un traitement de première intention ?

Cocher OUI si le nouvel anticoagulant oral a été prescrit en première intention.
Cocher NON si le nouvel anticoagulant oral n'est pas prescrit en première intention.

2.5. Précédent Traitement anti thrombotique du patient :

Cette question ne sera remplie que si le Nouvel Anticoagulant Oral n'est pas prescrit en première intention. Renseigner le traitement anticoagulant précédent.

2.6. Dans le cas d'une initiation :**2.6.1 Initiation sur avis cardio :**

Préciser si la prescription a été effectuée suite à un avis cardiologique ou non.

2.6.2 Critères d'initiation du traitement :

Dans le cas où ils sont renseignés, préciser les critères qui justifient la prescription du Nouvel Anticoagulant Oral.

2.7 Traitements concomitants et risque d'interaction :**2.7.1 Lors de l'hospitalisation :**

Préciser si des médicaments ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique lors de l'hospitalisation.

2.7.2. Quel médicament ?

Si oui, identifier quel médicament est en cause.

2.7.3 A la sortie :

Identifier sur l'ordonnance de sortie les médicaments à risque d'interaction médicamenteuse.

2.7.4. Quel médicament ?

Si oui, identifier quel médicament est en cause.

2.8 Effets indésirables**2.8.1 Un effet indésirable au traitement par NAO est-il survenu au cours de l'hospitalisation**

Cocher OUI si un effet indésirable imputable au nouvel anticoagulant oral prescrit est survenu

Cocher NON si aucun effet indésirable imputable au nouvel anticoagulant oral n'est survenu d'après le dossier médical.

2.8.2 Identifier l'effet indésirable survenu.**2.8.3 Décision thérapeutique suite à cet effet indésirable**

Décrire la décision thérapeutique suite à la survenue de cet effet indésirable.

➤ **Partie II : Evaluation**

Critère n°1 : L'indication est conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Cocher OUI si l'indication est retrouvée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, et qu'il n'y a pas de contre-indications.

Cocher NON si l'indication est hors AMM, ou qu'une contre-indication est relevée.

Ce critère s'appuie sur le Résumé des Caractéristiques du Produit.
(6.RCP Dabigatran, 7.RCP Rivaroxaban)

Critère n°3 : La posologie du NACO est conforme aux référentiels choisis.

Critère 3b : Lors de l'initiation du Nouvel Anticoagulant Oral, la posologie est adaptée à la fonction rénale.
Cocher OUI si la posologie est adaptée à la fonction rénale à l'entrée.
Cocher NON si la posologie n'est pas adaptée à la fonction rénale à l'entrée.

Critère 3c : A la sortie du patient, la posologie est adaptée à la fonction rénale.
Cocher OUI si la posologie est adaptée à la fonction rénale à la sortie.
Cocher NON si la posologie n'est pas adaptée à la fonction rénale à la sortie.

Ce critère s'appuie sur le Résumé des Caractéristiques des Produits.
(6.RCP Dabigatran, 7.RCP Rivaroxaban)

Critère n°4 : Interactions médicamenteuses

Critère 4b : Lors de l'initiation du Nouvel Anticoagulant Oral, un risque d'interaction médicamenteuse a été relevé.
Cocher OUI si un médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral a été relevé sur l'ordonnance d'entrée.
Cocher NON si aucun médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral n'a été relevé sur l'ordonnance d'entrée.

Critère 4c : Sur l'ordonnance de sortie du patient, un risque d'interaction médicamenteuse a été relevé.
Cocher OUI si un médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral a été relevé sur l'ordonnance de sortie.
Cocher NON si aucun médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le Nouvel Anticoagulant Oral n'a été relevé sur l'ordonnance de sortie.

Ce critère s'appuie sur le Thésaurus des Interactions médicamenteuses de l'ANSM, ainsi que sur les Résumés des caractéristiques du Produit.

Critère n°5 : Relais

Le relais par un autre traitement anticoagulant est conforme aux recommandations.

Cocher OUI si le relais est conforme aux recommandations.

Cocher NON si le relais n'est pas conforme aux recommandations.

Ce critère s'appuie sur les Résumé des Caractéristiques des Produits, le point d'information de l'ANSM sur les nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire, et sur le guide sur le bon usage des Nouveaux Anticoagulants Oraux chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire.

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GRILLE DE RECUEIL N°4 : PATIENTS POUR LESQUELS UNE PRESCRIPTION PAR NOUVEL ANTICOAGULANT ORAL (NAO) EST DISCUTEE ET REFUTEE PAR LES GERIATRES (POPULATION N°4)	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LE SUJET AGE Avril 2013
---	---	---

Nom :

Prénom :

Partie recueil des données

1) Données patient :

1.1 Le patient :

1.1.1 Sexe : Homme Femme

1.1.2 Age : Moins de 75 ans entre 75 et 80 ans plus de 80 ans

1.1.3 Poids : < 50kg > 50kg

1.1.4 Motif d'hospitalisation :

1.1.5. Habitation avant l'hospitalisation **1.1.6 si le patient vit à domicile :**

Mode de vie avant l'hospitalisation :

- | | |
|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Domicile | <input type="checkbox"/> Vit Seul |
| <input type="checkbox"/> EHPAD | <input type="checkbox"/> Ne vit pas seul |
| <input type="checkbox"/> USLD | |

1.1.7 Qui s'occupe de la prise du traitement avant l'hospitalisation ?

- Patient (autonome) Patient (avec risque de non observance)
 IDE Entourage

1.1.10 Service d'hospitalisation :

- Médecine gériatrique SSR EHPAD USLD

1.1.11 Le patient provient-il d'un autre établissement hospitalier ?

- Oui Non service d'urgence

1.1.12 Identifier le mode de sortie du patient

- RAD EHPAD Autre

1.1.13 Un risque de non observance a t-il été identifié ? Oui Non

1.1.14 Le patient bénéficiera t-il d'aides à domicile pour la prise de son traitement ?

- Oui Non

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

1.2.1 Evaluation du risque hémorragique

Autres facteurs de risque hémorragique :

Antécédents à risque hémorragique

(Score HEMORR₂HAGE :)

<input type="checkbox"/>	Insuffisance hépatique ou rénale (1pt)
<input type="checkbox"/>	Alcoolisme (1pt)
<input type="checkbox"/>	Cancer (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Thrombopénie ou thrombopathie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension Artérielle mal contrôlée (1pt)
<input type="checkbox"/>	Anémie (1pt)
<input type="checkbox"/>	Risque excessif de chutes, troubles neuropsychiatriques (1pt)
<input type="checkbox"/>	Accident Vasculaire Cérébral (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent de saignement (2 pts)

<input type="checkbox"/>	Nombre de médicaments > 4
<input type="checkbox"/>	Association à un Antiagrégant Plaquettaire
<input type="checkbox"/>	Début de traitement (dans la limite de 90 jours)
<input type="checkbox"/>	Malnutrition protéino-énergétique
<input type="checkbox"/>	Troubles cognitifs (si isolement)
<input type="checkbox"/>	Gastrite, œsophagite, Reflux Gastro Oesophagien, maladie ulcéreuse active
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'ulcère gastroduodénal
<input type="checkbox"/>	Thrombocytopénie ou anomalie fonctionnelle des plaquettes
<input type="checkbox"/>	Observance médicamenteuse non certifiée et/ou absence d'entourage « fiable »
<input type="checkbox"/>	Poids < 50kg

1.2.2 Présence d'Antécédent à risque thrombotique : (Score de CHAD₂DS₂VASc) :

<input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche (modérée à sévère, définie arbitrairement par une Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche < ou = 40%) (1pt)
<input type="checkbox"/>	Hypertension (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age > ou = 75 ans (d'emblée 2 pts)
<input type="checkbox"/>	Diabète (1pt)
<input type="checkbox"/>	Antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique Transitoire ou embolie périphérique (d'emblée à 2 pts)
<input type="checkbox"/>	Pathologie vasculaire (1pt)
<input type="checkbox"/>	Age entre 65 et 74 ans (1pt)
<input type="checkbox"/>	Sexe féminin (1pt)

Annexe 7: Grille de recueil pour les patients de la population n°4

2) La prescription :**2.1 Indication :**

- Prévention de l'AVC ou de l'ES chez les patients adultes avec fibrillation auriculaires non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.
- Prévention des évènements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour PTH ou PTG.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aigüe.
- Hors AMM

2.2 S'agit –il d'un traitement de première intention :

- Oui Non

2.3 Si non, quel est le précédent traitement antithrombotique du patient :

- AVK Héparines Fondaparinux Non renseigné
AOD

2.4 Le traitement a-t-il été décidé suite à un avis cardiologique ?:

- Oui Non Non renseigné

2.5 Sur quels critères le traitement est -il discuté ?**2.6 sur quels critères le traitement est il réfuté par les gériatres?****2.7 Quelle est la décision thérapeutique prise ?**

- Traitement par AVK (poursuite ou initiation)
- Traitement par héparines
- Absence de thérapeutique anti thrombotique
- Autres

Partie II : Evaluation :

Critère n°1 : L'indication du Nouvel Anticoagulant Oral est conforme au RCP du médicament.

- Oui Non

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	GUIDE DE REMPLISSAGE DE LA GRILLE DE RECUEIL N°4	ENQUETE PRESCRIPTION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORaux CHEZ LE SUJET AGE AVRIL 2013
---	---	--

Les données recencées pour la sous population 4 doivent permettre :

- De relever les critères de discussion d'une initiation de Nouvel Anticoagulant Oral
- De relever les critères de réfutation de ces traitements par les gériatres

Critères d'inclusion

Lors du recueil, il faut veiller à bien respecter les critères d'inclusion :

- Un traitement par Nouvel Anticoagulant Oral doit avoir été discuté lors de l'hospitalisation, et réfuté par les gériatres.

Ces données sont collectées sur signalement du médecin, la recherche d'ordonnance sur GENOIS n'étant pas possible dans ces cas.

➤ **Partie 1 : Recueil des données**

1. Données patient

1.1. Le patient

Remplir les items en fonction des renseignements trouvés dans le dossier patient, ou par interrogation du médecin.

1.2 Les Antécédents et facteurs de risque :

Les antécédents à risque hémorragique à l'entrée seront répertoriés en utilisant entre autres les critères du score HEMORR₂HAGE, ainsi que des critères assimilés.

Renseigner les différents critères à partir des données répertoriées dans le dossier clinique, avec l'aide d'un médecin, au moment de la sortie du patient.

- ✓ Cocher « Insuffisance hépatique ou rénale » lorsque la créatinine est supérieure à 220 µmoles/L, et/ou lorsque le patient est atteint par une maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire ou cirrhose). Pour l'estimation de la fonction rénale, on prendra la valeur de créatininémie à l'initiation du Nouvel Anticoagulant Oral et à la sortie du patient dans le cas où le traitement est poursuivi durant toute l'hospitalisation. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Alcoolisme » si le patient présente une alcoolémie chronique. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Cancer » si le patient est atteint d'une pathologie cancéreuse active. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Thrombopénie ou thrombopathie » si le patient présente une thrombocytopénie, ou qu'il est atteint par une maladie hématologique (ex: Hémophilie). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Antécédents de saignement » si le patient présente des ATCD de saignements. Attribuer le score de 2 points.
- ✓ Cocher « Anémie » si le patient présente une anémie, définie par une Hb inférieure à 10g/L chez la femme et 11g/L chez l'homme. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « anomalie génétique » si le patient présente un polymorphisme du cytochrome 2C9 (diminution du métabolisme des Antivitamines K). Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « risque excessif de chutes » si le patient présente un risque excessif de chute, (s'il est dément, s'il présente une maladie de Parkinson, ou une maladie psychiatrique.) Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Cocher « Accident Vasculaire Cérébral » si le patient présente des antécédents d'Accident Vasculaire Cérébral. Attribuer le score de 1 point.
- ✓ Comptabiliser le score HEMORRH₂AGE, afin d'obtenir un pourcentage de risque d'hémorragie chez le patient.

Autres facteurs de risque hémorragique chez le sujet âgé**(« critères assimilés »)**

- ✓ Cocher « Polymédication » si le nombre de traitement sur l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient est supérieur à 4.
- ✓ Cocher « Association à un Antiagrégant plaquettaire » si l'ordonnance d'entrée et de sortie du patient comprend un Antiagrégant plaquettaire.
- ✓ Cocher « Début de traitement » si le traitement a été débuté depuis moins de 90 jours.
- ✓ Cocher « Dénutrition » si l'albuminémie est inférieure à 35 g/L, et/ou si la perte de poids est > ou égale à 5% en 1 mois, ou > ou = à 10% en 6 mois, et/ou si l'IMC est < 21.
- ✓ Cocher « troubles cognitifs » dans le cas où le patient présente des troubles cognitifs.
- ✓ Cocher « oesophagite, gastrite, RGO ou maladie ulcéreuse gastro-intestinale » active si le patient présente ces signes cliniques à l'entrée ou lors de l'hospitalisation.
- ✓ Cocher « antécédent d'ulcère gastro-duodéal » si le patient présente cet antécédent.
- ✓ Cocher « Observance médicamenteuse non certifiée , patient inobservant et/ou absence d'entourage « fiable » « dans le cas où le patient est clairement non observant, que l'on ne peut garantir de l'observance du patient, ou que son entourage ne peut s'assurer de la bonne prise des traitements.

1.2.2 Evaluation du risque thrombotique :

Les antécédents à risque thrombotique seront répertoriés à partir des critères du score CHA₂DS₂VASc.

- ✓ Cocher « Insuffisance cardiaque » dans le cas où la FEVG est inférieure à 40%. S'il n'y a pas de FEVG disponible, ne pas cocher la case. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « hypertension » si le patient présente une hypertension parmi ses antécédents. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Age > ou = 75 ans » si le patient a 75 ans ou plus. Attribuer d'emblée le score de 2.
- ✓ Cocher « diabète » si un diabète est mentionné dans les antécédents. Attribuer le score de 1.
- ✓ Cocher « Pathologie vasculaire » si le patient présente un ATCD d'IDM, la présence de plaques complexes de l'aorte ou une artérite des membres inférieurs incluant un antécédent de revascularisation ou

d'amputation à cause de l'artérite ou la preuve angiographique d'une artérite.

Attribuer le score de 1.

- ✓ Cocher « Age entre 65 et 74 ans » si le patient a entre 65 et 74 ans. Attribuer le score de 1.

- ✓ Cocher « Sexe féminin » s'il s'agit d'une femme. Attribuer le score de 1.

Comptabiliser le score CHA₂DS₂VASc.

2) La prescription**2.1 Indication :**

Cocher l'indication pour laquelle le nouvel anticoagulant oral est prescrit

2.2 S'agit-il d'un traitement de première intention ?

Cocher OUI si le nouvel anticoagulant oral a été prescrit en première intention

Cocher NON si le nouvel anticoagulant oral n'est pas prescrit en première intention

2.3 Précédent Traitement antithrombotique du patient :

Cet item sera complété dans le cas où le Nouvel Anticoagulant Oral n'est pas prescrit en première intention. Renseigner le traitement anticoagulant précédent.

2.4 Initiation sur avis cardiologique :

Préciser si la prescription a été discutée suite à un avis cardiologique ou non.

2.5 Critères de discussion

Identifier les critères de discussion d'un traitement par Nouvel Anticoagulant si ceux ci sont mentionnés dans le dossier.

2.8 Critères de réfutation du traitement

Identifier les critères de réfutation de la prescription de Nouvel Anticoagulant Oral.

2.9 Décision thérapeutique prise suite à la réfutation de traiter par Nouvel Anticoagulant Oral

Préciser quelles sont les suites thérapeutiques.

➤ **Partie 2 : Evaluation**



Critère n°1 : L'indication est conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Cocher OUI si l'indication est retrouvée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, et qu'il n'y a pas de contre-indications.

Cocher NON si l'indication est hors AMM, ou qu'une contre-indication est relevée.

Ce critère s'appuie sur le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Annexe 9 : Guide du Laboratoire Boehringer Ingelheim (Pradaxa®) destiné au patient

<p>Vos informations :</p> <p>(Nom)</p> <p>(Date de naissance)</p> <p>(Indication de l'anticoagulation)</p> <p>(Groupe sanguin)</p> <p>(Allergie(s))</p> <p>(Coordonnées du médecin prescripteur)</p> <p> Boehringer Ingelheim</p>	<p>PRADAXA®</p> <p>CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT</p> <p>Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Pradaxa®.</p> <ul style="list-style-type: none">• Lisez-la attentivement et gardez-la sur vous pendant toute la durée de votre traitement afin d'avoir toujours ces informations à disposition.• Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...). <p> Boehringer Ingelheim</p>
--	---

12-478 - 07/2012

<p>Informations importantes à propos de votre traitement par Pradaxa®</p> <ul style="list-style-type: none">• Pradaxa® empêche la formation de caillots en rendant votre sang plus fluide. Cela peut augmenter le risque de saignement (formation d'un hématome (« bleu »), saignement du nez...).• Informez votre médecin rapidement si vous présentez l'un des symptômes suivants :<ul style="list-style-type: none">- sang dans les urines,- saignement du rectum, présence de sang dans les selles ou selles noires,- saignement qui ne s'arrête pas spontanément, par exemple après une coupure,- faiblesse inhabituelle, fatigue, pâleur, étourdissement, maux de tête, gonflement inexpliqué.• Si vous tombez ou si vous vous blessez alors que vous êtes sous traitement, en particulier si vous vous cognez la tête, appelez immédiatement un médecin. Il peut avoir besoin de vous ausculter, car vous pouvez présenter un risque de saignement accru.• Si vous devez subir une intervention chirurgicale, un soin dentaire, veuillez informer votre médecin ou votre dentiste que vous prenez Pradaxa®.• Il est important que vous respectiez la dose de Pradaxa® qui vous a été prescrite et que vous le preniez bien tous les jours.	<ul style="list-style-type: none">• Il ne faut pas arrêter ou modifier, même momentanément, votre traitement par Pradaxa® sans l'avis de votre médecin.• Pradaxa® peut être pris avec ou sans aliment. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Ne pas écraser, ne pas mâcher et ne pas vider les granules contenues dans la gélule car cela pourrait augmenter le risque de saignement.• Prévenez votre médecin de tout effet indésirable observé avec Pradaxa®. <p>Informations sur Pradaxa® à l'intention des professionnels de la santé</p> <ul style="list-style-type: none">• Pradaxa® (dabigatran etexilate) est un anticoagulant oral qui agit par inhibition directe de la thrombine : Pradaxa® doit être arrêté avant tout acte chirurgical ou toute autre intervention invasive.• Si une intervention urgente est nécessaire, il convient de retarder si possible l'intervention au minimum 12 heures après la dernière dose. Le risque d'hémorragie doit être mesuré par rapport à l'urgence de l'intervention.• Pour plus d'information, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur www.ema.europa.eu ou contactez le 03 26 50 45 33
--	---

Annexe 10 : Guide du Laboratoire Baxter (Xarelto®) destiné au patient

Que faut-il savoir sur Xarelto® ?

- ◆ Xarelto® fluidifie le sang, ce qui vous protège de la formation de caillots sanguins dangereux pour la santé.
- ◆ Xarelto® doit être pris exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. N'oubliez jamais de prendre votre traitement afin d'assurer une protection optimale contre les caillots sanguins.
- ◆ Vous ne devez jamais arrêter de prendre Xarelto® sans en parler d'abord à votre médecin, car le risque de formation de caillots sanguins peut être augmenté.
- ◆ Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament.
- ◆ Informez votre médecin que vous êtes traité par Xarelto® avant toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif.



Bayer HealthCare

Bayer Santé
220 avenue de la Recherche
59120 Loos
www.bayerhealthcare.fr

Quand dois-je demander conseil à mon médecin ou à mon pharmacien ?

Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Xarelto®, il est important de connaître les éventuels effets indésirables. Les saignements sont l'effet indésirable le plus fréquent. Si vous présentez un risque de saignement anormal, ne commencez pas à prendre Xarelto® sans en avoir parlé d'abord avec votre médecin. Prévenez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez des signes ou des symptômes de saignements tels que :

- ◆ douleurs
- ◆ gonflement ou sensations d'inconfort
- ◆ maux de tête, vertiges ou faiblesse
- ◆ ecchymoses/bleus inhabituel(le)s, saignements du nez, saignements des gencives, ou saignement d'une plaie difficile à stopper
- ◆ menstruations (règles) ou saignements vaginaux plus abondants que d'ordinaire
- ◆ urine rose ou marron, selles rouges ou noires

- ◆ si vous crachez du sang, ou vomissez du sang ou des substances ressemblant à du marc de café

Comment dois-je prendre Xarelto® ?

- ◆ Pour garantir une protection optimale, Xarelto® doit être pris au cours des repas

Xarelto®
rivaroxaban

PP003111 - 0213 - Bayer Santé SAS au capital de 47.857.291,14 € - 706 580 149 RCS Lille



Carte de surveillance du patient

**Xarelto® 15 mg
Xarelto® 20 mg**

- ◆ **Gardez toujours cette carte sur vous**
- ◆ **Montrez cette carte à tout médecin ou dentiste que vous consultez avant de commencer un traitement**

Je suis sous traitement anticoagulant par Xarelto® (rivaroxaban).

Nom	Autres médicaments / pathologies
Adresse	
Date de naissance	Poids
Groupe sanguin	

En cas d'urgence, veuillez prévenir :

Nom du médecin
Téléphone du médecin
Cachet du médecin :

Veuillez aussi prévenir :

Nom
Lien avec le patient
Téléphone

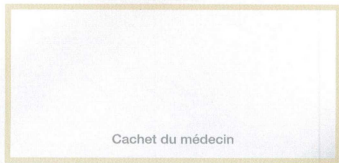
Information à destination des professionnels de santé :

Les valeurs de l'INR ne peuvent pas être utilisées car elles ne représentent pas une valeur fiable de la mesure de l'activité anticoagulante de Xarelto®.

Votre médecin vous a prescrit un traitement anticoagulant :

- Veillez à bien respecter la prescription de votre médicament et la durée du traitement
- Pensez à indiquer à tout professionnel de santé que vous êtes sous traitement anticoagulant en lui présentant votre carte de liaison
- Précisez toujours le nom du médicament qui vous a été prescrit pour éviter toute confusion et tout geste déconseillé

En cas de doute ou pour toutes autres informations, n'hésitez pas à consulter votre médecin



Les laboratoires Bristol-Myers Squibb et Pfizer remercient le groupe GITA pour son implication dans la rédaction de cette présente brochure.



© My Healthworld, 292CAFR12PMD05-CVB344 - 05/2012 - Crédit photo : gettyimages

Votre livret-conseil en anticoagulation



Cher Patient,
La découverte de nouveaux anticoagulants actifs par voie orale est une alternative thérapeutique importante. Ces médicaments désormais disponibles sont au moins aussi efficaces et sûrs que les anticoagulants actuellement utilisés. Ils sont d'un emploi plus commode. En particulier, l'absence de surveillance régulière de la coagulation par un laboratoire d'analyses et leur bonne tolérance sont des avantages reconnus et appréciés des chirurgiens, médecins et patients. Notre groupe GITA - Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques - soucieux du bon usage des anticoagulants par les patients, a jugé souhaitable de mettre sur son site web un carnet de surveillance. La brochure, qui vous est remise, a le même objectif, celui d'assurer le bon usage de votre médicament. Elle vous apporte les informations utiles pour obtenir l'efficacité et la sécurité de votre traitement. Il vous est recommandé de la lire, de la relire régulièrement et d'y mentionner tout événement inattendu. La connaissance de ces informations et le contact régulier avec votre médecin sont essentiels pour le bon suivi de votre traitement anticoagulant.

Professeur Meyer Michel SAMAMA
Président du GITA



Votre brochure d'informations



Comprendre votre traitement anticoagulant

Votre médecin vient de vous prescrire un nouveau traitement anticoagulant, actif par voie orale, à la suite de votre intervention chirurgicale pour la pose de prothèse totale de hanche ou de genou.

Ce livret-conseils contient les informations nécessaires pour comprendre votre traitement et son bon usage.



Les laboratoires Bristol-Myers Squibb et Pfizer remercient le groupe GITA pour son implication dans la rédaction de cette présente brochure.

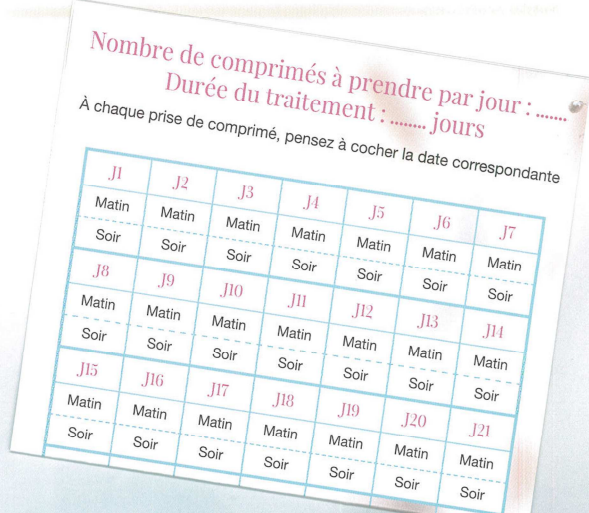


Votre carte de liaison anticoagulant



Traitement anticoagulant prescrit :
Posologie :
Durée : jours
Date de début du traitement : ... / ... / ...

Votre mémo-calendrier





Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



DELHOUME Anne

Nouveaux Anticoagulants Oraux chez le sujet âgé : Etat des lieux au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or et proposition de guides de bon usage.

RESUME

Les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) sont présentés d'une part comme plus pratiques en raison d'une standardisation des schémas posologiques et d'une absence de surveillance biologique, mais également comme plus sécuritaires au regard des études cliniques de phase III et d'une marge thérapeutique plus large en comparaison des Antivitamines K (AVK). Le sujet âgé, très touché par la iatrogénie médicamenteuse, apparaît être un candidat idéal à ces nouveaux traitements. Cependant, à la date de ce travail, il n'existe pas de dosage de surveillance en routine validé ni d'antidote, et l'ANSM fait état d'un nombre non négligeable de déclarations pour effet indésirable hémorragique.

Devant le nombre croissant de prescriptions au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or, il est apparu nécessaire de faire le point sur les pratiques de prescription au sein de l'établissement en utilisant la méthodologie de l'audit clinique préconisée par la Haute Autorité de Santé. L'objectif est de collecter l'ensemble des prescriptions et intentions de prescriptions afin de les analyser notamment en regard des conformités aux recommandations (indication, posologie, fonction rénale...).

Les résultats ont mis en évidence que si les indications et les contre indications sont globalement respectées, 1 posologie sur 3 n'est pas conforme. Les NACO sont principalement prescrits en seconde intention, suite à un échec de traitement par AVK. On dénombre 8 effets indésirables, dont 6 de type hémorragique. L'insuffisance rénale constitue le principal critère d'interruption et de réfutation de traitement. A la suite de ces résultats, des mesures d'amélioration sont proposées à travers des guides de bon usage à destination des médecins et des pharmaciens, ainsi qu'un livret conseil pour les patients.

MOTS CLEFS

Nouveaux Anticoagulants Oraux
Personne âgée
Audit clinique
Bon usage

JURY

Président : M. le Professeur Benoît ALLENET
Directeur : Mme le Docteur Sophie WESOLOWSKI
Membres : Mme le Docteur Chadia AIFA
M. le Professeur Michel CHUZEVILLE
M. le Docteur Hans-Martin SPÄTH

DATE DE SOUTENANCE

25 octobre 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR

75 route du Dérot – 87200 ST-JUNIEN

