



HAL
open science

**Évaluation des pratiques de l'anticoagulation dans la
fibrillation atriale non valvulaire. Les anticoagulants
oraux directs ont-ils changé nos habitudes de
prescription? Étude à partir de deux cohortes dans le
service de cardiologie au Centre Hospitalier de
Périgueux**
Julien Belval

► **To cite this version:**

Julien Belval. Évaluation des pratiques de l'anticoagulation dans la fibrillation atriale non valvulaire. Les anticoagulants oraux directs ont-ils changé nos habitudes de prescription? Étude à partir de deux cohortes dans le service de cardiologie au Centre Hospitalier de Périgueux. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01157257

HAL Id: dumas-01157257

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01157257>

Submitted on 27 May 2015

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° 24

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 5 mars 2015

Par BELVAL Julien

Né le 09/09/1984 à Enghien-les-Bains

Evaluation des pratiques de l'anticoagulation dans
la fibrillation atriale non valvulaire. Les
anticoagulants oraux directs ont-ils changé nos
habitudes de prescription ?
Etude à partir de deux cohortes dans le service de
cardiologie au Centre Hospitalier de Périgueux

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Philippe JARNIER

Jury

Monsieur le Professeur Jacques BONNET	Président
Monsieur le Professeur Jean-Paul EMERIAU	
Monsieur le Professeur Gérard DUCOS	
Madame le Docteur Corinne DEBRAS	

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Jacques BONNET

Président du jury

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Vous m'avez reçu dans votre service lors de mon internat où j'ai pu apprécier votre enseignement. Recevez l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Paul EMERIAU

Membre du Jury

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant si spontanément de juger mon travail. Je vous remercie sincèrement pour vos précieux (et nombreux) conseils ayant permis de mettre le point final à cette thèse.

A Monsieur le Professeur Gérard DUCOS

Rapporteur de la thèse

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Je vous suis très reconnaissant de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant d'en faire le rapport. Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Corinne DEBRAS

Membre du jury

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Je te suis reconnaissant d'avoir accepté de lire cette thèse et de m'avoir apporté ton soutien. Je me réjouis de travailler avec toi au Centre Hospitalier de Périgueux.

A Monsieur le Docteur Philippe JARNIER

Directeur de thèse

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans l'élaboration de mon sujet et d'avoir accepté de diriger cette thèse. Faire partie de votre équipe est un grand honneur, en espérant évidemment que cela dure... Je souhaite, par ce travail, vous exprimer ma profonde reconnaissance et tout mon respect.

A ma famille et mes amis

Mes parents, je vous remercie infiniment pour votre soutien et votre bienveillance tout au long de mon cursus universitaire. Vous m'avez toujours encouragé dans mes choix, même si cela m'éloignait (un peu) du Bassin d'Arcachon. Merci pour votre relecture!

Noémie, tu me supportes depuis que nous nous sommes rencontrés... bravo!

Mon fils Hugo, sans qui la réalisation de ce travail aurait été beaucoup plus simple et rapide...

Mes frères Jérôme et Guillaume, mon cousin Thomas, qui ont eu le courage de venir me soutenir dans la dernière ligne droite.

Mes beaux-parents (et la SADL bien sûr), que je remercie pour leur aide dans l'impression de cette thèse et leur absence lors de la soutenance...

Dr Dominique Jarnier, sans qui cette thèse serait encore un brouillon : « passe ta thèse d'abord ! »

Dr Nicolas Rouanes pour tes conseils avisés et ton soutien.

Dr Jean Litalien pour ta relecture et tes critiques constructives, mais aussi tous mes collègues du service de cardiologie pour m'avoir accueilli au sein de leur équipe.

Dr Sébastien Boutreux pour ton aide précieuse dans la réalisation des statistiques, mais aussi l'ensemble du DIM pour m'avoir grandement facilité le recrutement des cohortes de patients.

Dr Séverine Juchs pour m'avoir aidé à constituer mon jury.

Le Conseil de l'Ordre des Médecins de Dordogne pour son soutien logistique dans la réalisation de ce travail.

Tous les médecins anonymes qui ont accepté de participer à ce travail.

Table des matières

Lexique.....	10
Chapitre I La fibrillation atriale en 2014	15
1. Définitions	16
2. Epidémiologie	18
3. Complications de la FA.....	19
3.1. Décès	19
3.2. Accident vasculaire cérébral.....	20
3.3. Hospitalisation.....	21
3.4. Insuffisance cardiaque	21
3.5. Troubles des fonctions cognitives	22
3.6. Qualité de vie.....	22
3.7. Co-morbidités.....	23
3.8. Impact médico-économique	24
4. Les anticoagulants dans la FA.....	25
Chapitre II Les anticoagulants oraux	26
1. Physiopathologie	27
2. Les anti-vitamines K	29
2.1. Pharmacologie	29
2.2. Essais cliniques.....	31
2.2.1. Etude AFASAK	31
2.2.3. Etude SPAF1.....	31
2.2.4. Etude CAFA	32
2.2.5. Etude SPINAF	32
2.2.6. Etude EAFT	33
2.2.7. Etude SPAF2.....	33
2.2.8. Etude SPAF3.....	34
2.2.9. Etude BAFTA.....	34

2.2.10. Etude ACTIVE W.....	35
2.2.11. Méta-analyses	35
3. Les anticoagulants directs.....	37
3.1. Pharmacologie	37
3.2. Essais cliniques.....	39
3.2.1. RE-LY.....	39
3.2.2. ROCKET-AF.....	41
3.2.3. AVERROES	43
3.2.4. ARISTOTLE.....	43
4. Indications des anticoagulants dans la FA.....	45
4.1. Stratification du risque thromboembolique	45
4.2. Le score CHADS2.....	45
4.3. Le score CHA2DS2-VASC.....	48
5. Les limites de l'anticoagulation orale dans la FA.....	52
5.1. Les anti-vitamines K	52
5.1.1. Contre-indications.....	52
5.1.2. Le niveau d'anticoagulation	52
5.1.3. Zone thérapeutique	54
5.1.4. Surveillance biologique	56
5.1.5. Interactions.....	57
5.1.6. Précautions d'emploi.....	58
5.1.7. Iatrogénie	59
5.1.8. Antidote / Conduite à tenir en cas d'hémorragie.....	59
5.1.9. Grossesse et allaitement.....	61
5.2. Les anticoagulants oraux directs	62
5.2.1. Contre-indications communes	62
5.2.2. Contre-indications spécifiques et précautions d'emploi.....	63
5.2.2.1. Insuffisance rénale.....	63
5.2.2.2. Age	64
5.2.2.3. Poids.....	64
5.2.2.4. Valvulopathies.....	64
5.2.2.5. Grossesse et allaitement	65
5.2.3. Pathologies malignes	65
5.2.4. Interactions médicamenteuses	66

5.2.5. Relais AVK/AOD	66
5.2.6. Surveillance biologique	68
5.2.7. Hémorragies sous AOD	69
5.2.8. Antidote / Conduite à tenir en cas d'hémorragie	71
5.3. Facteurs de risque hémorragique	72
5.3.1. Age	72
5.3.2. Éducation thérapeutique	73
5.3.3. Polymédication	74
5.3.4. Co-morbidités	74
5.3.5. Médicaments et toxiques	75
5.3.6. Risque de chutes	76
5.4. Stratification du risque hémorragique	76
5.4.1. Score ORBI	77
5.4.2. Score HEMORR2HAGES	78
5.4.3. Score HAS-BLED	80
5.4.4. Score ATRIA	82
5.4.5. Recommandations	83
5.5. Le rapport entre le CHA2DS2-VASC et HAS-BLED	84
5.6. Étude des ventes / Étude de l'assurance maladie	86
5.7. Coût des traitements	88

Chapitre III Évaluation des pratiques au Centre Hospitalier de Périgueux et en Dordogne ... 90

1. Introduction	91
2. Matériel et méthodes	94
2.1. Étude hospitalière	94
2.1.1. Type d'étude	94
2.1.2. Population étudiée	94
2.1.3. Matériel	95
2.1.4. Déroulement de l'étude	95
2.1.5. Analyse	97
2.2. Questionnaire destiné aux médecins	97
2.2.1. Type d'étude	97
2.2.2. Population étudiée	97

2.2.3.	Matériel	98
2.2.4.	Déroulement de l'étude	98
2.2.5.	Analyse	99
3.	Résultats	100
3.1.	Étude hospitalière	100
3.1.1.	Cohorte 2012	100
3.1.1.1	Caractéristiques et co-morbidités	100
3.1.1.2	Répartition des patients de la cohorte 2012	102
3.1.1.3	Les patients éligibles traités	105
3.1.1.4	Les patients éligibles non traités	106
3.1.1.5	Fibrillation atriale inaugurale	108
3.1.2.	Cohorte 2013	109
3.1.2.1	Caractéristiques et co-morbidités	109
3.1.2.2	Répartition des patients de la cohorte 2013	110
3.1.2.3	Les patients éligibles traités	113
3.1.2.4	Les patients éligibles non traités	114
3.1.2.5	Fibrillation atriale inaugurale	116
3.2.	Questionnaire destiné aux médecins	117
3.2.1.	Caractéristiques des médecins répondeurs	117
3.2.2.	A propos de la fibrillation atriale	119
3.2.3.	Utilisation des anti-vitamines K	121
3.2.4.	Utilisation des antiagrégants plaquettaires	123
3.2.5.	Utilisation des anticoagulants oraux directs	124
3.2.6.	L'avenir des anticoagulants dans la FA	127
3.2.7.	Amélioration de nos pratiques	128
4.	Analyse statistique	129
4.1.	Cohorte 2012	129
4.2.	Cohorte 2013	131
4.3.	Comparaison des cohortes 2012-2013	133
4.3.1.	Analyse des risques thromboembolique et hémorragique	133
4.3.2.	Analyse des co-morbidités	134
4.3.3.	Analyse de la pratique de l'anticoagulation	135
4.4.	Comparaison des AOD et AVK	136
5.	Discussion	139

5.1.	Étude hospitalière	139
5.1.1.	Comparaison aux études antérieures	139
5.1.2.	Sous-utilisation des anticoagulants oraux.....	140
5.1.3.	Raisons de l'abstention de traitement	140
5.1.3.1.	Age	140
5.1.3.2.	Risque thromboembolique.....	141
5.1.3.3.	Risque hémorragique.....	141
5.1.3.4.	Altération de l'état général avec risque de chute.....	141
5.1.3.5.	Antiagrégants plaquettaires	142
5.1.3.6.	Anémie	143
5.1.4.	Apport des AOD	145
5.1.5.	Limites de l'étude	147
5.2.	Questionnaire destiné aux médecins	148
5.2.1.	Évaluation des risques	148
5.2.2.	Gestion des AVK.....	149
5.2.2.1.	Prescription des AVK.....	149
5.2.2.2.	Difficultés liées aux AVK	149
5.2.2.3.	Vers une simplification des AVK.....	150
5.2.3.	Évènements liés aux AVK.....	152
5.2.4.	Utilisation des AOD	153
5.3.	Concept Evidence-Based Medicine.....	155
6.	Conclusion.....	158
	Références bibliographiques	160
	Annexe 1	170
	Annexe 2	176
	Annexe 3	179

Lexique

ACC: American College of Cardiology

ACTIVE-W: Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events – Warfarine

AFASAK: Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation

AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rythm Management

AFI: Atrial Fibrillation Investigators

AHA: American Heart Association

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AIT: Accident Ischémique Transitoire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD: Anticoagulant Oral Direct

ARISTOTLE: Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events

ASC: Aire Sous la Courbe

ATRIA: Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

AVERROES: Apixaban VErsus acetylsalicylic acid to Reduce the Rate Of Embolic Strokes

AVK: Anti-Vitamine K

BAATAF: Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation

BAFTA: Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged

CAFA: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation

CCP : Concentrés de Complexes Prothrombiniques

CCPa : Concentrés de Complexes Prothrombiniques activés

CHADS₂: Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke

CHA₂DS₂-VASC: Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex Category

COCAF: Cost Of Care in Atrial Fibrillation

COX₂: Cyclo-Oxygénase 2

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DDJ : Dose Définie Journalière

DIM: Département d'Information Médicale

EAFT: European Atrial Fibrillation Trial

EBM : Evidence-Based Medicine

ECG: Electrocardiogramme

ECT : Temps Ecarine

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins

ESC: European Society of Cardiology

EHRA: European Heart Rhythm Association

FA: Fibrillation Atriale

FT: Facteur Tissulaire

HAS: Haute Autorité de Santé

HAS-BLED: Hypertension, Anormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HEMORR₂HAGES: Hepatic, Ethanol, Malignancy, Older, Reduced platelet, Reblinding risk, Hypertension, Anemia, Genetic, Excessive, Stroke

HNF: Héparine Non Fractionnée

HTA: Hypertension artérielle

INR: International Normalised Ratio

ISI : International Sensitivity Index

NACO: Nouveaux Anti Coagulants Oraux

NACORA: Nouveaux Anticoagulants et Risques Associés

NYHA: New York Heart Association

ORBI: Outpatient Bleeding Risk Index

PFC : Plasma Frais Congelé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPSB: Prothrombine, Proconvertine, Stuart, anti-hémophilique B

PREFER: Prevention of thromboembolic events european registry

QALY: Quality Adjusted life Year

Questionnaire SF 36: Medical Outcomes Study 36 Item Short Form Health Survey

RE-ALIGN: Randomised, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetic of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement

RE-LY: Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapY

ROCKET-AF: Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation

SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

SPINAF: Stroke Prevention In Nonrheumatic Atrial Fibrillation

SPORTIF: Stroke Prevention using an ORal direct Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation

TCA : Temps de Céphaline Activée

TQ: Temps de Quick

TP: Taux de Prothrombine

TT : Temps de Thrombine

VKORC1: Vitamin K epoxide Reductase Complex subunit 1

Introduction

La fibrillation atriale (FA) est une pathologie cardiaque fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge (1–3), associée à une majoration du nombre de décès, insuffisance cardiaque (1,4,5), accident vasculaire cérébral (AVC) et autres complications thromboemboliques (6). Les recommandations aidant les praticiens à prendre en charge les patients atteints de cette arythmie ont évolué. Elles montrent un effet bénéfique de l'anticoagulation dans la prévention de l'AVC chez les patients ayant un risque thromboembolique modéré ou élevé (1,7,8). Ce bénéfice existe en dépit d'une augmentation du risque hémorragique et de ses complications (9), comparativement au placebo ou aux antiagrégants plaquettaires (10). Pourtant, les traitements anticoagulants sont insuffisamment prescrits dans la fibrillation atriale, et de nombreux patients ayant un risque thromboembolique élevé ne sont pas traités. Les registres portant sur l'évaluation des pratiques cliniques montrent que le taux de prescription des anticoagulants ne dépasse pas 60% chez les patients en fibrillation atriale pourtant susceptibles d'être traités selon les recommandations (11–14).

Les traitements anti thrombotiques oraux utilisés dans la FA reposent sur 3 grandes classes thérapeutiques : les anticoagulants oraux comprenant les anti-vitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux (NACO), et les antiagrégants plaquettaires. Cette dernière classe n'est désormais plus proposée en première intention (1). Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), en juillet 2013 (15), les AVK restent la référence et les AOD ne devraient être utilisés qu'en cas d'INR (International Normalized Ratio) labile malgré une bonne observance médicamenteuse, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance, ou si le patient supporte mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR, dans la FA non valvulaire. De leur côté, l'European Society of Cardiology (ESC), l'European Heart Rythm Association (EHRA) et l'American College of Cardiology (ACC) (16) préconisent l'utilisation des AOD et des AVK en première intention.

Les AOD vont-ils changer, par leur facilité d'utilisation, nos habitudes de prescription de l'anticoagulation dans la FA ?

Notre travail a consisté en une évaluation des pratiques de l'anticoagulation au cours de la FA non valvulaire au sein du Centre Hospitalier de Périgueux à travers deux cohortes de patients consécutifs, recrutées chacune sur 3 mois de septembre à novembre 2012 et 2013. Nous les avons analysées en fonction des indications, contre-indications et non-indications des traitements anticoagulants. Nous avons par la suite étudié et comparé les différentes caractéristiques des populations traitées par AVK et celles traitées par AOD. Les deux cohortes ont ensuite été comparées afin de déterminer l'impact des AOD sur la prise en charge de la prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire.

Cette étude a été complétée par un questionnaire transmis à tous les médecins du département de Dordogne et permettant de mieux appréhender la pratique quotidienne de l'anticoagulation dans la FA.

Chapitre I

La fibrillation atriale en 2014

1. Définitions

La fibrillation atriale, trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, est une arythmie supra-ventriculaire. Elle est caractérisée par une activité atriale anarchique, conduisant à une perte de l'activité mécanique par asynchronisme auriculo-ventriculaire (1).

L'électrocardiogramme (ECG) est l'outil permettant de faire le diagnostic de la FA. La fibrillation atriale est définie sur le plan électro-cardiographique par les anomalies suivantes (**figure 1**):

- absence d'onde P,
- activité atriale rapide et anarchique (300/min), responsable d'une trémulation de la ligne de base,
- activité ventriculaire irrégulière (intervalles RR irréguliers) : la fréquence ventriculaire dépend de la fonction de « filtre » du nœud auriculo-ventriculaire. Elle est souvent élevée chez les sujets jeunes, moins rapide chez les sujets âgés ou sous l'effet du traitement. Les complexes QRS sont le plus souvent fins (arythmie supra-ventriculaire), mais peuvent être élargis en cas de bloc de branche organique (préexistant) ou fonctionnel induit par la fréquence ventriculaire élevée.

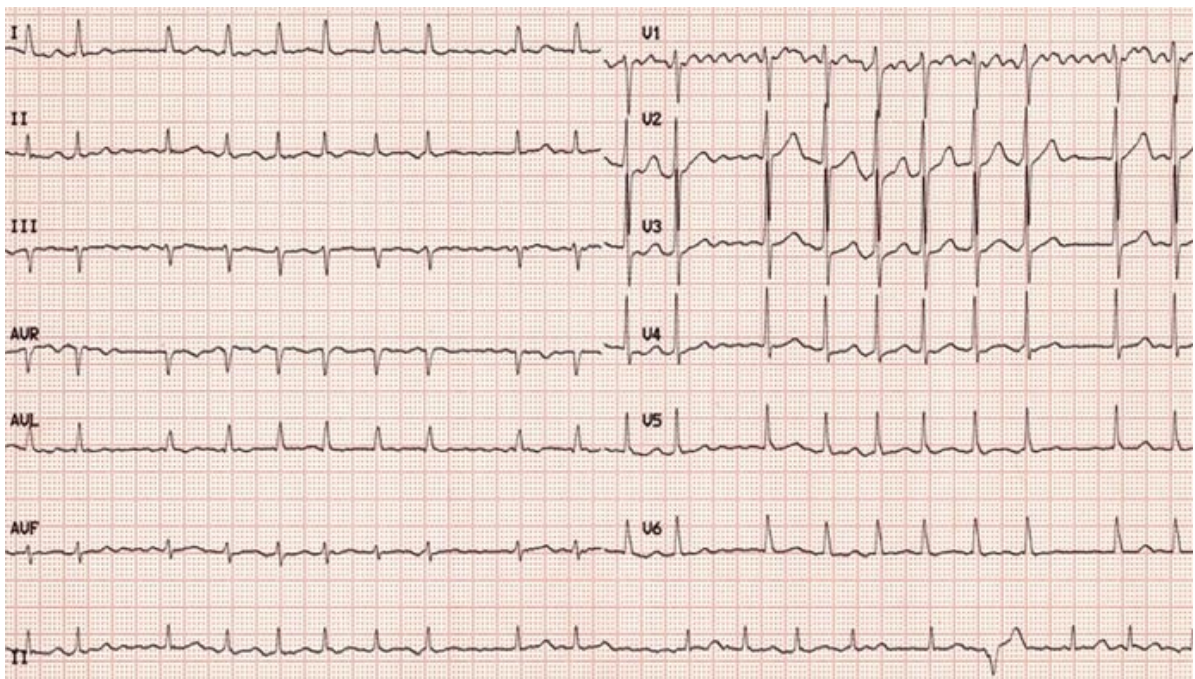


Figure 1: Tracé ECG en fibrillation atriale.

Plusieurs types de fibrillation atriale ont été distingués en fonction de leur présentation et durée (1) :

- Fibrillation atriale paroxystique, caractérisée par une réduction spontanée en moins de 7 jours, le plus souvent même en moins de 48 heures.
- Fibrillation atriale persistante, durant plus de 7 jours.
- Fibrillation atriale persistante prolongée, durant plus d'un an.
- Fibrillation atriale permanente.

On parle de FA inaugurale lors du diagnostic de l'arythmie, de FA silencieuse lorsqu'elle est découverte de manière fortuite, par la réalisation d'un ECG par exemple, à l'occasion d'une complication de la FA.

Nous utiliserons dans ces travaux la convention de l'European Society of Cardiology, de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (AHA) (1), définissant la FA non valvulaire comme étant un trouble du rythme survenant en l'absence de sténose mitrale rhumatismale ou de valve cardiaque prothétique.

2. Epidémiologie

La fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquente en pratique clinique. Sa prévalence dans la population générale est de 1 à 2%, affectant ainsi plus de 6 millions de patients en Europe et plus de 3 millions de patients aux États-Unis. On estime aux alentours de 750 000 le nombre de personnes en France atteintes de fibrillation auriculaire (1).

La prévalence de la FA augmente avec l'âge, touchant moins de 0.5% des patients de 40 à 50 ans et de 5 à 15% des patients de plus de 80 ans. Les hommes semblent également plus touchés que les femmes (2,17) (**figure 2**). La probabilité de développer une fibrillation atriale au-delà de 45 ans peut être estimée à 7,5 % (3).

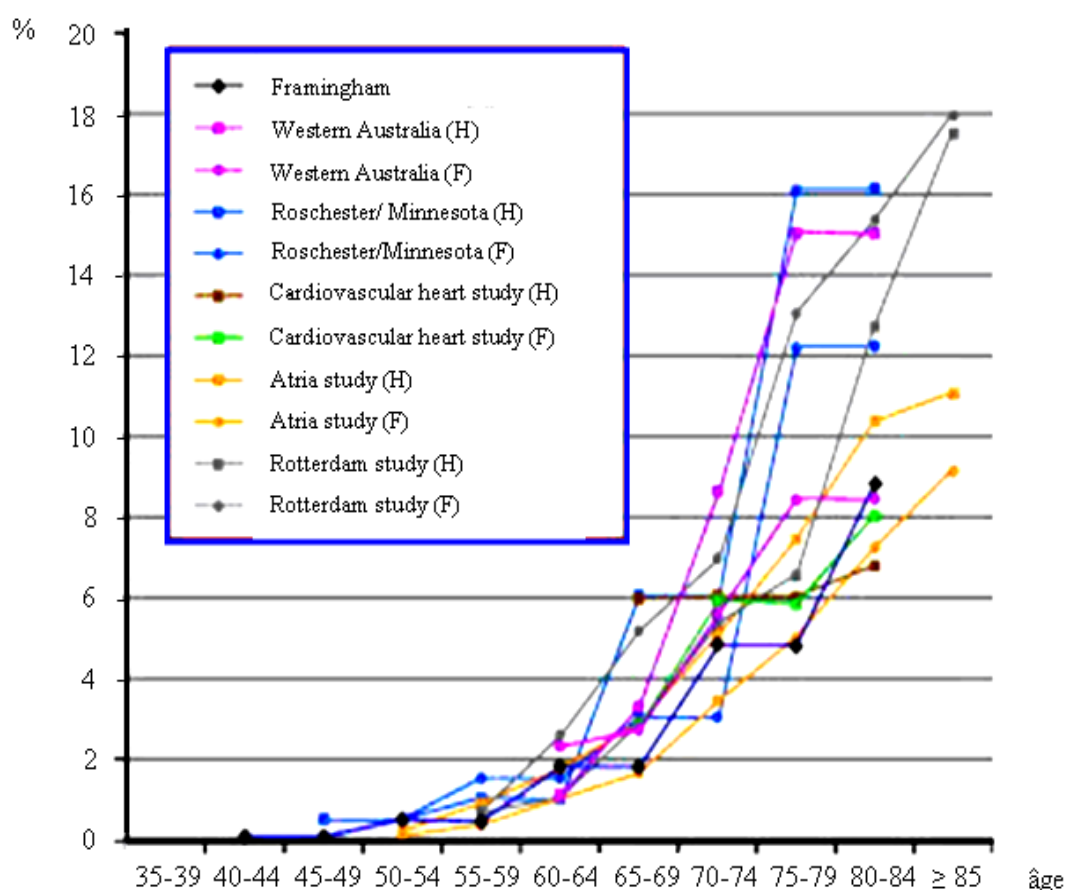


Figure 2: Prévalence de la fibrillation atriale dans les différentes études en fonction de l'âge (H : hommes ; F : femmes). Selon la méta-analyse de 2011 de Charlemagne et coll. (17)

3. Complications de la FA

La fibrillation atriale est un facteur de risque de décès, d'accident vasculaire cérébral, de troubles des fonctions cognitives, d'hospitalisation, d'insuffisance cardiaque, d'altération de la qualité de vie et des capacités physiques (1).

3.1. Décès

Selon la cohorte de Framingham en 1998 (4), la fibrillation atriale majore le risque relatif de décès de 1.5 et 1.9, respectivement chez l'homme et la femme. Une étude plus récente de 2002 (5) rapporte un risque relatif de 1.5 chez l'homme et 2.2 chez la femme, toute cause de décès confondue.

Les causes de décès les plus fréquemment associées à la FA sont l'insuffisance cardiaque sévère (risque relatif (RR) de 3), mort subite (risque relatif de 2.53), l'infarctus du myocarde (RR=2.11), AVC ischémique et hémorragie intracrânienne (RR=2.28), pathologies pulmonaires telles que l'emphysème (RR=2.23), traumatismes (4,5).

3.2. Accident vasculaire cérébral

L'AVC est un évènement de santé fréquent et grave, représentant la 3^{ème} cause de décès chez les hommes, la 1^{ère} cause de décès chez les femmes et la 1^{ère} cause de handicap non traumatique de l'adulte dans les pays industrialisés, un AVC étant souvent responsable de séquelles qui affectent la qualité de vie des patients (6,18,19). Ils constituent également la deuxième cause de démence, après la maladie d'Alzheimer (18,19).

L'incidence en France est de 130 000 cas par an, à l'origine de 40 000 décès et de handicaps lourds pour 30 000 patients (18). Le risque de récurrence d'AVC à 5 ans est estimé entre 30 et 43 %. L'AVC aigu est le plus souvent d'origine ischémique (85 % des cas). La fréquence des AVC augmente avec l'âge et le vieillissement du système artériel et du cerveau, ce qui, du fait du vieillissement général de la population, laisse présager un nombre croissant de patients qui en seront atteints. Le vieillissement artériel est accéléré par des facteurs de risque, dont les plus importants sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, les antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce (infarctus du myocarde, mort subite ou AVC), les dyslipidémies athérogènes et le diabète (19).

La fibrillation atriale est à l'origine d'environ 25% des AVC, toute cause confondue, principalement chez les sujets âgés (6). Selon différentes études, la FA représente la cause la plus importante d'AVC ischémique chez la femme de plus de 75 ans (6,20). Ainsi, en France, on recense environ 26 000 AVC/an secondaire à une fibrillation auriculaire (19).

Il est reconnu que le déficit consécutif à de tels AVC est le plus sévère parmi toutes les étiologies, avec un risque de décès à 90 jours aux alentours de 23%, ainsi qu'un risque important de transformation hémorragique secondaire et de récurrence (6). Il s'agit de la complication thromboembolique la plus fréquente dans ce contexte et la plus sévère en terme de pronostic, la surmortalité de la fibrillation auriculaire étant en partie attribuable aux AVC et leurs complications (6).

Plusieurs études ont démontré que la fibrillation auriculaire paroxystique et la FA permanente exposent au même risque d'AVC (21,22).

3.3. Hospitalisation

Les hospitalisations de patients en fibrillation atriale sont en constante augmentation, les admissions pour exploration électro-physiologique et ablation par radiofréquence n'en représentant qu'une part minime, celles pour cardioversion électrique étant en baisse (23).

Une étude australienne (23) a recensé toutes les hospitalisations ayant pour motif d'admission la fibrillation atriale, dans tous les centres hospitaliers d'Australie entre 1993 et 2007. En 1993, 15 555 patients ont été admis pour ce motif, soit 8.8 hospitalisations pour 10 000 patients. En 2007, 47 164 patients ont été admis pour ce motif, soit 22.4 hospitalisations pour 10 000 patients. Le nombre de patients hospitalisés pour FA a augmenté de plus de 200% en 14 ans.

Les motifs de recours aux services hospitaliers les plus fréquents chez les patients en FA sont le syndrome coronarien aigu, l'insuffisance cardiaque congestive, l'accélération de fibrillation atriale et les complications thromboemboliques (1).

3.4. Insuffisance cardiaque

Il y a très souvent un retentissement sur la fonction cardiaque d'une fréquence cardiaque rapide, irrégulière. Environ 30% des patients en FA sont en insuffisance cardiaque symptomatique, c'est-à-dire selon la New York Heart Association (NYHA) en classe II à IV, tandis que 30 à 40% des patients insuffisants cardiaques sont en fibrillation auriculaire (1). L'insuffisance cardiaque peut-être une cause et une conséquence de la fibrillation atriale (24). La cardiopathie rythmique est une étiologie reconnue de l'insuffisance cardiaque (1).

3.5. Troubles des fonctions cognitives

La fibrillation atriale est un facteur de risque indépendant de survenue de troubles cognitifs. Une étude publiée en 2008 (25) a prouvé que les capacités d'attention, les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire sont significativement altérés chez les patients présentant une fibrillation atriale. La mémoire de travail semble moins altérée et il n'y a pas d'atteinte des fonctions visuo-spatiales.

Qu'il s'agisse d'une fibrillation atriale paroxystique ou permanente ne modifie pas les résultats des tests, mais les troubles sont d'autant plus sévères que l'arythmie est ancienne (25).

L'imagerie par résonance magnétique a mis en évidence une diminution du volume hippocampique chez les patients en fibrillation auriculaire, sans qu'il n'y ait de différence significative sur le volume cérébral total ou les lésions de leucoaraïose (25).

3.6. Qualité de vie

Les patients en fibrillation atriale ont une qualité de vie altérée et une réduction des capacités physiques liées à l'insuffisance cardiaque (1,4,26), les complications thromboemboliques (3,6,18), les hospitalisations itératives (1,23), le suivi médical et biologique, les mesures hygiéno-diététiques (26)... On peut estimer cette qualité de vie par des questionnaires, qui permettent une réévaluation des patients dans le temps, comme le questionnaire généraliste SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey) (**annexe 1**) (27). Il a été montré que cette qualité de vie peut être améliorée de manière à peu près équivalente par les stratégies de contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque (26).

3.7. Co-morbidités

Nous savons que la prévalence de la fibrillation atriale augmente avec l'âge (**figure 2**). La fibrillation atriale est également plus fréquemment associée que dans la population générale à (1):

- une hypertension artérielle (HTA)
- des valvulopathies, retrouvées chez environ 30% des patients en FA
- une coronaropathie chez environ 20% des patients
- une obésité, dans 25% des cas
- un diabète de type II
- des apnées du sommeil
- une insuffisance rénale chronique
- une communication inter-auriculaire ou autre malformation congénitale

3.8. Impact médico-économique

L'étude COCAF (Cost of Care in Atrial Fibrillation) publiée en 2004 par Le Heuzey et coll. (28) a évalué le coût engendré par la fibrillation atriale et sa prise en charge. Une cohorte de 671 patients a été suivie pendant 1 an en France. Le coût moyen annuel par patient a été estimé à 3209 € (2586 € chez les patients en FA paroxystique, 3579 € chez les patients en FA permanente) (**figure 3**). Les coûts étaient engendrés par :

- hospitalisations : 52% du coût soit 1668 €
- médicaments : 23% du coût soit 738 €
- consultations : 9% du coût soit 289 €
- examens complémentaires : 8% du coût, soit 257 €
- arrêt de travail : 6% soit 193 € (patients en majorité retraités, âge moyen de 69 ans)
- examens paramédicaux : 2% soit 64 €

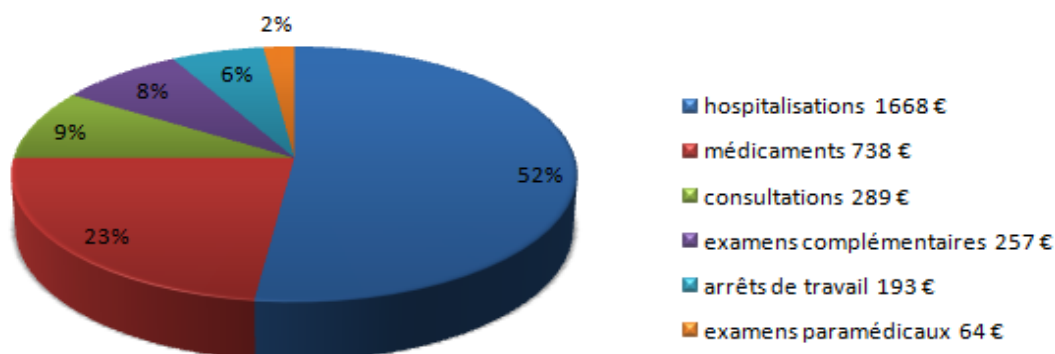


Figure 3: Répartition des coûts engendrés par la FA selon l'étude COCAF (28).

Cette étude a également identifié des facteurs de surcoût : l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, l'utilisation d'antiarythmiques de classe III, l'hypertension artérielle et le syndrome métabolique.

Un coût annuel moyen de 3209 € par patient ne semble pas un chiffre très important, mais en considérant la prévalence de la fibrillation atriale, le coût annuel en France serait d'environ 2.5 milliards € (28).

4. Les anticoagulants dans la FA

Un des enjeux majeurs en termes de morbi-mortalité de la prise en charge de la FA est la prévention du risque thromboembolique (3,6). De nombreux essais cliniques ont montré un effet bénéfique de l'anticoagulation dans la prévention de l'AVC chez les patients en FA ayant un risque thromboembolique modéré ou élevé (1,7,8) et ce, en dépit d'une augmentation du risque hémorragique et de ses complications (9), comparativement au placebo ou aux antiagrégants plaquettaires (10).

Chapitre II

Les anticoagulants oraux

1. Physiopathologie

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux et l'intégrité du système circulatoire. On distingue classiquement 3 temps (29):

- l'hémostase primaire qui ferme la brèche vasculaire par un thrombus blanc, le clou plaquettaire,
- la coagulation qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- la fibrinolyse qui permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase. Si ce processus est déséquilibré, cela aboutira soit à un excès de coagulation et donc à la formation d'un thrombus, soit à une augmentation des événements hémorragiques.

La coagulation fait intervenir un ensemble complexe de réactions enzymatiques impliquant environ 30 protéines (29). Le résultat final de ces réactions est la conversion du fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine (facteur IIa). Associés aux plaquettes, les brins de fibrine forment alors un caillot stable (**figure 4**).

L'élément déclenchant de la coagulation est le Facteur Tissulaire (FT). Il s'agit d'un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII (FVII). Il est normalement absent de la circulation, mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes, et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire. Lorsque le FT est au contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe FVII activé – FT.

Ce complexe FVII activé – FT va pouvoir activer directement le facteur X (FX), ou alors activer le facteur IX (FIX). L'accumulation de FIX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII, de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du FX.

Le FX activé, en présence de facteur V (FV) activé, de phospholipides et d'ions calcium, forme le complexe prothrombinase. Ce complexe va activer le facteur II (FII), ou

prothrombine, en thrombine. La thrombine est à l'origine de plusieurs boucles de rétro-activation amplifiant sa propre génération, par l'intermédiaire des facteurs V, VIII et XI.

La thrombine va convertir le fibrinogène en monomères de fibrine, qui vont ensuite former des polymères de fibrine. Chaque molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène. Elle va également activer le facteur XIII qui va stabiliser le caillot. Enfin, elle va également participer à la formation du caillot par l'activation des plaquettes.

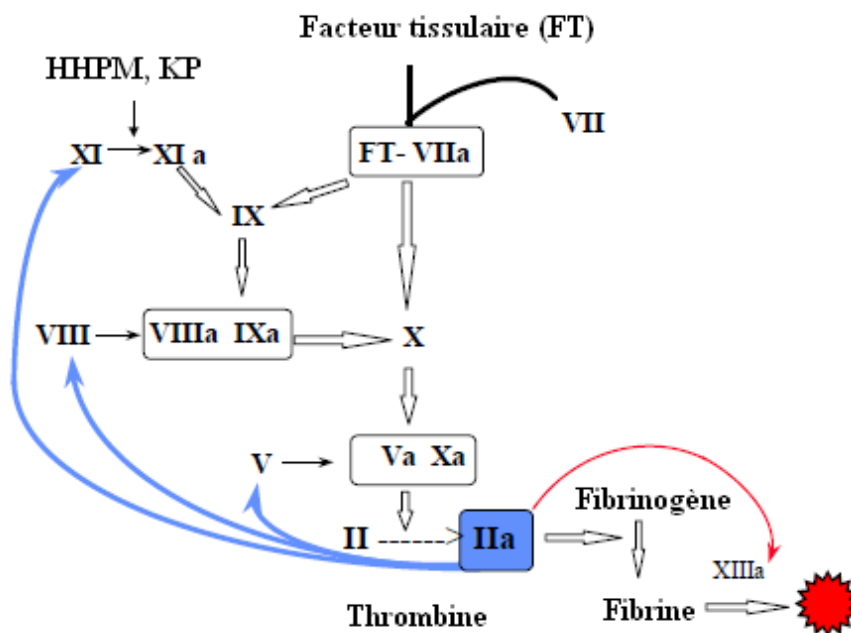


Figure 4: Cascade de la coagulation (27).

Actuellement, nous disposons de plusieurs classes thérapeutiques orales anti thrombotiques afin de prévenir la survenue d'AVC dans la FA (1):

- les anti-vitamines K (AVK)
- les anticoagulants oraux directs (AOD)
- les antiagrégants plaquettaires : aspirine, clopidogrel.

2. Les anti-vitamines K

2.1. Pharmacologie

Le premier AVK de synthèse fut élaboré en 1948, lors de la mise au point d'un raticide (**figure 5**) provoquant des hémorragies intestinales aiguës fatales chez ces animaux : il s'agit de la warfarine. Elle est administrée pour la première fois à l'humain en 1955 (30).

Deux groupes d'AVK sont commercialisés en France, les coumariniques et les dérivés de l'indanedione. Les coumariniques regroupent l'**acénocoumarol** (Sintrom® et Minisintrom®) et la **warfarine** (Coumadine®). Un des dérivés de l'indanedione est la **fluindione** (Préviscan®) (31).

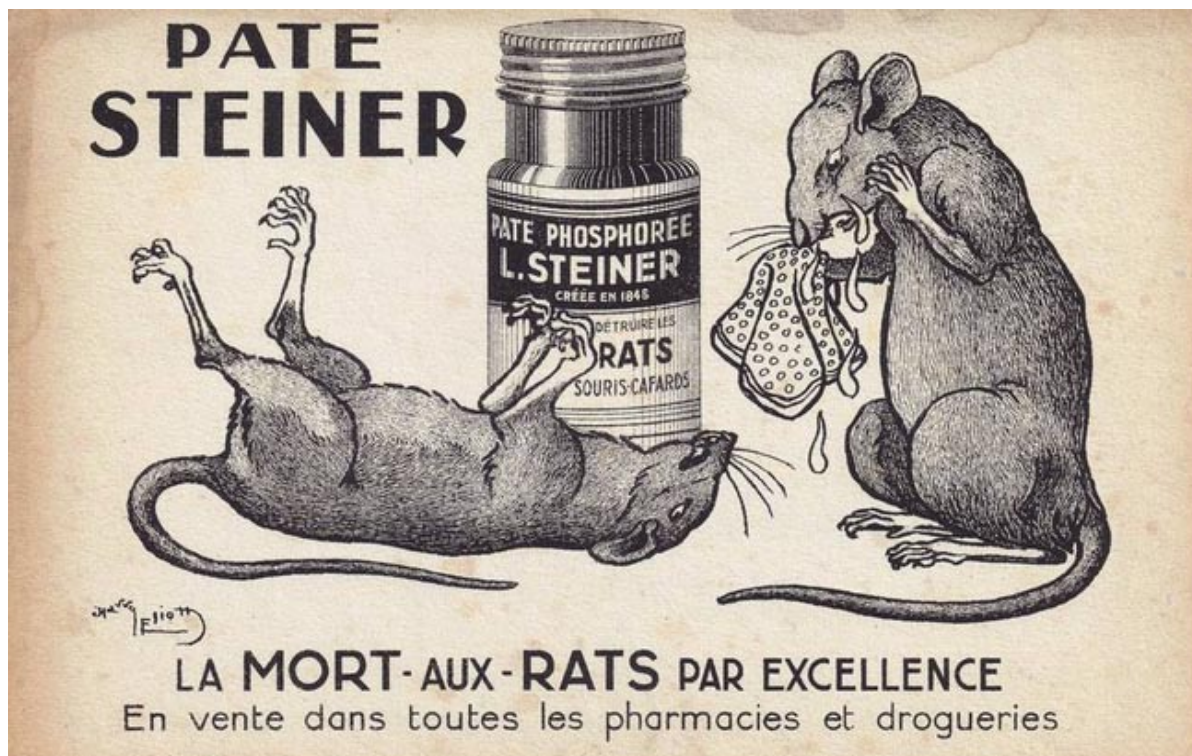


Figure 5: illustration par Harry Elliott pour la pâte STEINER : la mort aux rats par excellence.

La vitamine K intervient dans la synthèse de 4 facteurs de la coagulation : facteur II (prothrombine), facteur VII (proconvertine), facteur IX (anti-hémophilique B) et facteur X (Stuart). Le rôle des AVK est indirect en inhibant la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Leur structure chimique proche de la vitamine K entraîne une compétition avec celle-ci au niveau du site de fixation de la vitamine K réductase. Ils inhibent donc cette enzyme et bloquent le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K. Ainsi, les précurseurs des facteurs de coagulation restent inactifs et vont entrer en compétition avec les facteurs de la coagulation normaux (32–34) (**figure 6**).

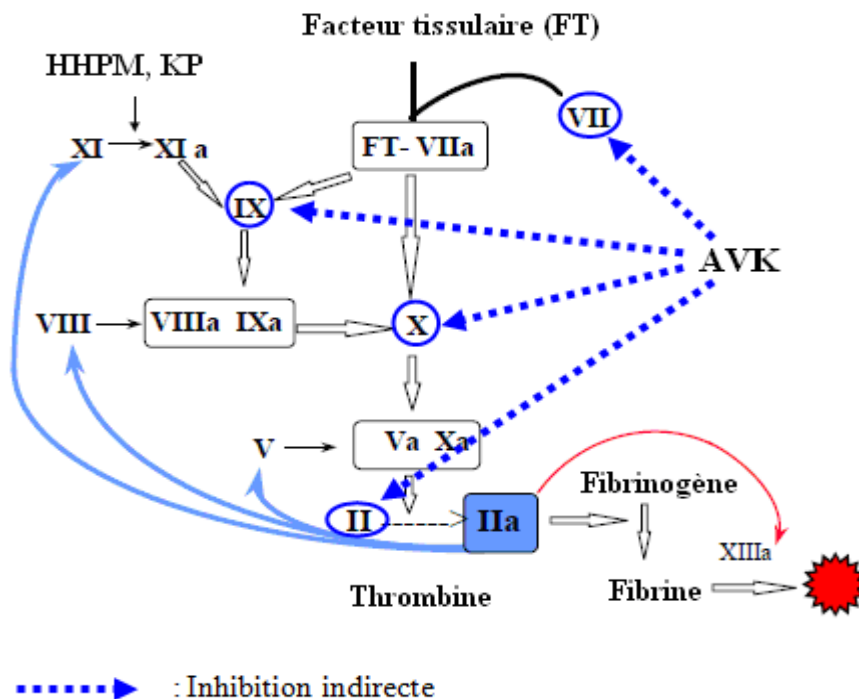


Figure 6: Mécanismes d'action des AVK dans la cascade de coagulation.

La demi-vie des AVK est variable en fonction de la molécule : elle est courte pour l'acénocoumarol (8 à 10 heures), longue pour la warfarine (35 heures) et la fluindione (30 heures) (32–34).

2.2. Essais cliniques

2.2.1. Etude AFASAK

L'étude AFASAK (Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation) (35) publiée en 1989 concernait **1 007** patients âgés en moyenne de 74.2 ans ayant une FA chronique et suivis pendant 2 ans. Les patients recevaient un placebo, de l'aspirine (75 mg/j) ou de la warfarine (INR : 2.8 à 4.2). La warfarine a réduit significativement l'incidence des complications thromboemboliques de 59%. Comparativement au placebo, l'aspirine n'apportait aucun bénéfice.

2.2.2. Etude BAATAF

L'étude BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation) (36) publiée en 1990 concernait **420** patients âgés de 68 ans en moyenne répartis en deux cohortes. Les patients de la première cohorte étaient traités par warfarine (INR entre 1.7 et 2.7) ; les patients de la deuxième ne l'étaient pas, mais pouvaient être mis sous aspirine. Avec 2.2 ans de recul, la warfarine a diminué de 86% le taux annuel des AVC (0.41% contre 2.98% pour le groupe contrôle) et diminué de façon significative la mortalité annuelle (2.25% contre 5.97% pour le groupe contrôle). Le risque d'hémorragie majeure n'était pas modifié, mais la survenue d'hémorragies mineures était majorée de 60%.

2.2.3. Etude SPAF1

L'étude SPAF1 (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) (37) publiée en 1991 concernait **1 330** patients âgés de 67 ans en moyenne, suivis sur une durée de 1.3 ans. Après randomisation, les patients étaient traités par warfarine (INR entre 2 et 4.5), aspirine (325 mg/j) ou placebo. Comparativement au placebo, la warfarine a permis une réduction de 67% du risque annuel de complications thromboemboliques et de 58% le risque annuel

d'évènements majeurs ou décès. Comparativement au placebo, l'aspirine a permis une réduction de 44% du risque annuel de complications thromboemboliques et de 32% le risque annuel d'évènements majeurs ou décès. Le taux annuel de saignement grave a été de 1.5% sous warfarine, 1.4% sous aspirine, 1.6% sous placebo. Toutefois, la plupart des patients âgés de plus de 75 ans ne recevaient pas de warfarine.

2.2.4. Etude CAFA

L'étude CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation) (38) publiée en 1991 concernait **388** patients âgés en moyenne de 67.7 ans. Ils recevaient de la warfarine (INR entre 2 et 3) ou un placebo. L'étude a été arrêtée prématurément devant les résultats des études AFASAK et SPAF1. Avec un recul de 15.2 mois, la warfarine, comparativement au placebo, a permis une réduction de 37% des complications thromboemboliques, ainsi qu'une réduction des hémorragies intracrâniennes (3.5% contre 5.2% chez les patients traités par placebo). Le taux annuel d'hémorragies fatales ou majeures est accru sous warfarine, 2.5% contre 0.5% sous placebo.

2.2.5. Etude SPINAF

L'étude SPINAF (Stroke Prevention In Nonrheumatic Atrial Fibrillation) (39) publiée en 1992 concernait **571** patients âgés en moyenne de 67 ans qui ont reçu après randomisation de la warfarine (INR 1.4 à 2.8) ou un placebo. L'étude a été arrêtée prématurément après les résultats favorables des études AFASAK, BAATAF et SPAF. Chez les patients sans antécédents d'AVC, la warfarine a diminué de façon significative de 79% le taux annuel d'AVC (0.9% contre 4.3% sous placebo), avec un résultat identique sur la réduction du taux annuel d'AVC chez les patients de plus de 70 ans (0.9% contre 4.8%). Le risque d'hémorragies majeures s'est légèrement majoré sous warfarine, avec un taux annuel de 1.3%, contre 0.9% sous placebo. Cette étude menée sur une cohorte de patients ayant un antécédent d'AVC n'a pas été concluante, la warfarine ne semblant pas prévenir de manière efficace la récurrence (sous réserve de la faible taille de l'échantillon (n=46)).

2.2.6. Etude EAFT

L'étude EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) (40) publiée en 1993 concernait **1007** patients âgés de 72 ans en moyenne et ayant présenté un AIT ou un AVC mineur dans les 3 mois précédents. Les patients étaient traités après randomisation par warfarine (INR entre 2.5 et 4), aspirine (300 mg/j) ou placebo. L'étude a été menée sur une période de 2.3 ans. La warfarine, comparativement au placebo, a permis de réduire de 47% le taux annuel d'évènements majeurs (décès d'origine vasculaire, AVC non fatal, embolie systémique, hémorragies intracrâniennes, infarctus du myocarde non fatal). La warfarine, comparée au placebo, a permis une réduction de 66% du taux annuel d'AVC invalidants ou mortels (4% contre 12% sous placebo). L'aspirine a réduit de 17% par rapport au placebo le risque annuel d'évènements majeurs. Les anticoagulants ont été plus efficaces que l'aspirine avec une réduction de 40% des évènements majeurs et une réduction de 62% des AVC fatals ou non. Les anticoagulants ont été à l'origine de davantage d'hémorragies graves ou mineures.

2.2.7. Etude SPAF2

L'étude SPAF2 (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 2) (41) publiée en 1994 concernait **1 100** patients traités après randomisation par warfarine (INR entre 2 et 4.5), aspirine (325 mg/j) ou placebo. Chez les patients de moins de 75 ans, la warfarine permettait une réduction de 0.7% du taux annuel d'AVC (1.3% contre 1.9% sous aspirine). La warfarine a été à l'origine d'un taux annuel d'hémorragies graves de 1.7% contre 0.9% sous aspirine. Chez les patients de plus de 75 ans, la warfarine a permis une réduction de 1.2% du taux annuel d'AVC (3.6% contre 4.8% sous aspirine). La warfarine a significativement augmenté chez ces patients le taux annuel d'hémorragies graves (4.2% contre 1.6% sous aspirine).

2.2.8. Etude SPAF3

L'étude SPAF3 (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 3) (42) publiée en 1996 concernait **1 044** patients âgés en moyenne de 72 ans qui ont reçu après randomisation de la warfarine à faible dose (INR entre 1.2 et 1.5) avec aspirine (325 mg/j), ou de la warfarine à posologie plus forte (INR entre 2 et 3). Au terme d'un suivi de 1.1 an, l'essai a été arrêté prématurément car l'association warfarine à faible dose-aspirine comparativement à la warfarine seule a été à l'origine d'un nombre d'AVC bien plus important. L'association warfarine à faible dose-aspirine s'est accompagnée d'un taux annuel élevé d'AVC, 7.9% contre 1.9% sous warfarine prescrite isolément. Chez les patients ayant un antécédent d'AVC, le taux annuel d'AVC était de 11.9% contre 3.4% sous warfarine seule. Le taux annuel de saignements majeurs était comparable dans les deux groupes, soit 2.4% sous l'association warfarine à faible dose-aspirine et 2.1% sous warfarine seule.

2.2.9. Etude BAFTA

L'étude BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) (8) publiée en 2007 concernant **973** patients âgés de plus de 75 ans (81.5 ans en moyenne) a bien confirmé la supériorité des AVK (INR cible entre 2 et 3) par rapport à l'aspirine (75 mg par jour) avec un risque annuel d'AVC de 1.8% sous warfarine contre 3.8% sous aspirine, sans retrouver de différence significative sur le risque d'hémorragie grave.

2.2.10. Etude ACTIVE W

L'étude ACTIVE-W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events – Warfarine) publiée en 2006 (10) concernant **6 176** patients a comparé l'efficacité de l'association aspirine-clopidogrel et des AVK. L'étude a été arrêtée prématurément en raison de la nette supériorité de la warfarine : le taux annuel d'AVC sous warfarine était de 3.93% contre 5.6% sous l'association aspirine-clopidogrel. Les évènements hémorragiques graves étaient plus nombreux sous la bi-antiagrégation plaquettaire.

2.2.11. Méta-analyses

Une méta-analyse (9) publiée en 2002 et concernant **4 052** patients a mis en évidence un bénéfice des anticoagulants dans la prévention thromboembolique avec un taux annuel d'AVC de 2.4% sous warfarine contre 4.5% sous aspirine. Il a été observé une augmentation modeste mais significative des évènements hémorragiques graves, avec un risque de 2.2% par an chez les patients sous AVK contre 1.3% par an chez les patients traités par aspirine.

Une méta-analyse réalisée en 2007 (7) a synthétisé les résultats de 29 études entre 1966 et 2007. L'efficacité de différents traitements anti thrombotiques dans la prévention de l'AVC chez des patients présentant une FA non valvulaire. Comparativement au placebo, la warfarine permet une réduction de 64% (intervalle de confiance 95% ; 49% à 74%) du nombre d'AVC. L'aspirine permet une réduction de 22% (intervalle de confiance 95% ; 6% à 35%) du nombre d'AVC en comparaison avec un placebo. Cette efficacité des AVK est bien sûr soumise à une surveillance rigoureuse de l'INR afin que celui-ci soit dans la zone optimale (7).

Actuellement, les recommandations préconisent les anticoagulants oraux de principe, et ne réserve les traitements antiagrégants plaquettaires qu'aux patients refusant les anticoagulants oraux (1,16) (**tableau 1**).

Recommandations	Niveau	Grade
Le traitement anti thrombotique est recommandé pour tous les patients en FA, à l'exception de ceux (hommes et femmes) qui sont à faible risque (âge <65 ans et FA isolée), ou avec des contre-indications.	I	A
Le choix du traitement anti thrombotique doit être basé sur les risques absolus d'AVC / complications thromboemboliques et saignements ainsi que sur le bénéfice clinique net pour un patient donné.	I	A
Le score CHA2DS2-VASC est recommandé comme un moyen d'évaluer le risque d'AVC chez les patients en FA non valvulaire.	I	A
Chez les patients ayant un score CHA2DS2-VASC de 0 (âge <65 ans avec FA isolée) sans aucun facteur de risque, aucun traitement anti thrombotique n'est recommandé.	I	B
Chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC ≥ 2 , un traitement anticoagulant oral par : - un AVK (INR 2-3) ; ou - un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ; ou - un inhibiteur du Facteur Xa oral (ex. rivaroxaban, apixaban) ... est recommandé, sauf si contre-indications.	I	A
Chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC = 1, un traitement anticoagulant oral par : - un AVK (INR 2-3) ; ou - un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ; ou - un inhibiteur du Facteur Xa oral (ex. rivaroxaban, apixaban) ... doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.	IIa	A
Chez les femmes âgées de <65 ans ayant une FA isolée (mais qui ont toujours un score CHA2DS2-VASC de 1 en raison de leur sexe) aucun traitement anti thrombotique ne doit être envisagé.	IIa	B
Lorsque les patients refusent tout anticoagulant oral, un traitement associant l'aspirine 75-100 mg et clopidogrel 75 mg par jour est à envisager (quand le risque de saignement est faible) ou, moins efficacement, l'aspirine à 75-325 mg par jour.	IIa	B

Tableau 1: Recommandations ESC 2012 dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA non valvulaire (16).

3. Les anticoagulants directs

3.1. Pharmacologie

Depuis 2008, les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), ont fait leur apparition dans le paysage des traitements anticoagulants. Il existe actuellement les antithrombines (**dabigatran** commercialisé sous le nom de Pradaxa®) et les anti-Xa (**rivaroxaban** commercialisé sous le nom de Xarelto® et **apixaban** sous le nom d'Eliquis®)

Le dabigatran etexilate est une petite molécule ingérée sous forme de pro-drogue sans activité qui sera rapidement convertie en dabigatran dans le plasma et le foie. Le dabigatran ainsi obtenu est un inhibiteur puissant, spécifique, réversible et direct de la thrombine (**figure 7**). Il aura une action inhibitrice sur la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Il est éliminé par voie urinaire à 85% et sa demi-vie est de 13 heures environ chez les sujets à fonction rénale normale, jusqu'à près de 20 heures en cas d'altération de la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire entre 30 et 50 ml/min) (43).

Le rivaroxaban est un inhibiteur hautement sélectif, réversible et direct du facteur Xa, et va ainsi inhiber la formation de la thrombine et le développement du thrombus sans agir directement sur la thrombine (**figure 7**). Il est éliminé par voie rénale à 70% et par voie fécale à 30%, sa demi-vie d'élimination est de 5 à 9 heures, jusqu'à 11 à 13 heures chez les personnes âgées (44).

L'apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. Il inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot et l'activité de la prothrombinase (**figure 7**). L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'élimination de l'apixaban se fait par voie rénale à 27%, le reste s'éliminant par excrétion biliaire et digestive. La demi-vie d'élimination est de 12 heures (45).

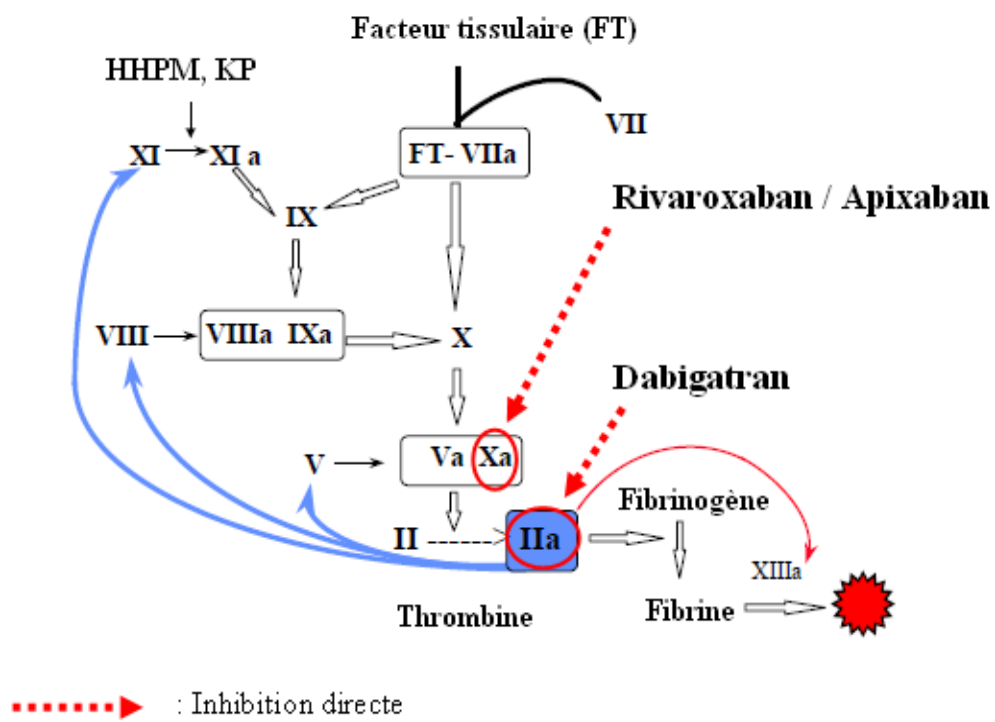


Figure 7: Mécanismes d'action des AOD dans la cascade de coagulation.

3.2. Essais cliniques

3.2.1. RE-LY

L'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long term Anticoagulant Therapy) publiée en 2009 (46,47) a comparé l'efficacité de la warfarine et du dabigatran dans la fibrillation atriale non valvulaire dans une cohorte de **18 113** patients au total sur une durée de 2 ans. Les patients recevaient de la warfarine (avec un objectif d'INR entre 2 et 3), du dabigatran 110 mg ou du dabigatran 150 mg. Les résultats montrent la non infériorité du dabigatran 110 mg par rapport à la warfarine sur la prévention de l'AVC, avec un risque d'AVC ischémique de 1.34% par an sous dabigatran 110 mg contre 1.2% sous warfarine. Le dabigatran 150 mg a montré sa supériorité avec un risque d'évènement de 0.92% par an.

Le risque de survenue d'AVC hémorragique était de 0.38% par an sous warfarine, de 0.12% sous dabigatran 110 mg et de 0.10% sous dabigatran 150 mg.

Les évènements hémorragiques graves, toute origine confondue, semblent légèrement moins fréquents sous dabigatran 110 mg (3.36% par an sous warfarine, contre 2.71% par an sous dabigatran 110 mg) mais comparables sous dabigatran 150 mg (3.11% par an) (**tableau 2**).

Evènements (% / an)	Warfarine (n=6022)	Dabigatran 150 mg (n=6076)	Dabigatran 110 mg (n=6015)
Embole systémique	1.69	1.11 (p<0.001)	1.53 (p<0.001)
AVC ischémique	1.2	0.92 (p=0.03)	1.34 (p=0.35)
AVC hémorragique	0.38	0.10 (p<0.001)	0.12 (p<0.001)
Saignement grave	3.36	3.11 (p=0.31)	2.71 (p=0.003)
Hémorragie sous- durale	0.74	0.30 (p<0.001)	0.23 (p<0.001)
Hémorragie extradurale	2.67	2.84 (p=0.38)	2.51 (p=0.45)
Hémorragie digestive	1.02	1.51 (p<0.001)	1.12 (p=0.43)
Infarctus du myocarde	0.64	0.81 (p=0.12)	0.82 (p=0.09)
Décès	4.13	3.64 (p=0.051)	3.75 (p=0.13)

Tableau 2: Résultats de l'étude RE-LY, warfarine versus dabigatran (46,47).

3.2.2. ROCKET-AF

L'étude ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation) publiée en 2011 (48) a comparé l'efficacité de la warfarine et du rivaroxaban dans la fibrillation atriale à travers une cohorte de **14 264** patients au total sur une durée de 30 mois. Les patients recevaient de la warfarine (avec un objectif d'INR entre 2 et 3) ou rivaroxaban 20 mg (15 mg pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée avec une clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min). Le rivaroxaban a prouvé sa non infériorité par rapport à la warfarine, mais sa supériorité pour la prévention de l'AVC n'a pas été démontrée. Le risque de survenue d'AVC ischémique était de 1.34% par an sous rivaroxaban contre 1.42% par an sous warfarine.

Le risque de saignement intracrânien est légèrement plus faible sous rivaroxaban, mais le risque d'évènement hémorragique grave est sensiblement identique sous warfarine. Les saignements d'origine digestive sont statistiquement plus fréquents sous rivaroxaban (**tableau 3**).

Evènements (% / an)	Warfarine (n=7133)	Rivaroxaban (n=7131)
Embole systémique	2.4	2.1 (p=0.12)
AVC ischémique	1.42	1.34 (p=0.581)
AVC hémorragique	0.44	0.26 (p=0.024)
Saignement grave	3.4	3.6 (p=0.58)
Hémorragie sous-durale	0.7	0.5 (p=0.02)
Hémorragie extradurale	-	-
Hémorragie digestive	2.2	3.2 (p<0.001)
Infarctus du myocarde	1.1	0.9 (p=0.12)
Décès	2.2	1.9 (p=0.07)

Tableau 3: Résultats de l'étude ROCKET-AF, warfarine vs rivaroxaban (48).

3.2.3. AVERROES

L'étude AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Reduce the Rate of Embolic Strokes) publiée en 2011 (49) a comparé l'apixaban et l'aspirine au sein d'une cohorte de **5 599** personnes au total qui n'étaient pas éligible à un traitement par AVK. Il a été mis en évidence un bénéfice au traitement par apixaban avec un risque de survenue d'AVC ischémique de 1.6% par an contre 3.7% par an sous aspirine, sans qu'il n'y ait de différence significative entre les deux groupes sur le risque hémorragique global et les saignements intracrâniens.

3.2.4. ARISTOTLE

L'étude ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) publiée en 2011 (50) a comparé l'efficacité de la warfarine et de l'apixaban à travers une cohorte de **18 201** patients au total sur une période de 40 mois. Les patients recevaient de la warfarine (avec un objectif d'INR entre 2 et 3) ou de l'apixaban 5 mg (ou 2.5 mg pour les patients présentant au moins deux des critères suivants : plus de 80 ans, clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min, moins de 60 kg).

Au cours de cette étude, l'apixaban a prouvé sa non infériorité ainsi que sa supériorité dans la prévention thromboembolique. Le risque de survenue d'un embolie systémique était de 1.27% par an sous apixaban contre 1.6% par an sous warfarine. La survenue d'AVC hémorragique était deux fois moins importante sous apixaban. Le risque d'hémorragie grave était également moins important sous apixaban avec un risque de survenue de 2.13% par an contre 3.09% par an sous warfarine, de même que le risque de saignement intracrânien (0.33% contre 0.8% par an) (**tableau 4**).

Evènements (% / an)	Warfarine (n=9081)	Apixaban (n=9120)
Embole systémique	1.6	1.27 (p=0.01)
AVC ischémique	1.05	0.97 (p=0.42)
AVC hémorragique	0.47	0.24 (p<0.001)
Saignement grave	3.09	2.13 (p<0.001)
Hémorragie sous-durale	0.80	0.33 (p<0.001)
Hémorragie extradurale	-	-
Hémorragie digestive	0.86	0.76 (p=0.37)
Infarctus du myocarde	0.61	0.53 (p=0.37)
Décès	3.94	3.52 (p=0.047)

Tableau 4: Résultats de l'étude ARISTOTLE, Warfarine versus Apixaban (50).

Suite à la publication des études RE-LY, ROCKET AF, AVERROES et ARISTOTLE, les recommandations de l'ESC ont évolué. L'utilisation des AOD dans la prévention du risque thromboembolique bénéficie d'un niveau de preuve I chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC ≥ 2 ; un niveau de preuve IIa chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC = 1 (**tableau 1**) (16).

4. Indications des anticoagulants dans la FA

4.1. Stratification du risque thromboembolique

La fibrillation atriale implique comme nous l'avons vu précédemment un risque accru d'AVC comparativement à la population générale. Ce risque peut être grandement diminué par l'utilisation des anticoagulants, comme l'ont prouvé les différentes études citées au préalable. Identifier les facteurs de risque d'AVC est un donc enjeu qui permettra de bien cibler les patients devant bénéficier d'un tel traitement. Plusieurs schémas ou scores ont ainsi été créés afin de stratifier le risque de survenue d'AVC (1).

4.2. Le score CHADS2

Une étude publiée en 2001 (51) a comparé deux schémas existants, Atrial Fibrillation Investigators (AFI) et Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF), avec un troisième score, le CHADS2 (**tableau 5**), résultant d'une combinaison des deux autres. Ces schémas classaient les patients en fonction de leur score dans les catégories à faible, modéré ou haut risque d'AVC. Le score CHADS2 a été validé comme étant le plus précis et le plus simple d'utilisation. Le score CHADS2 est sur 6 points:

Facteurs de risque	Score
Congestive heart failure/ LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/Thrombo-embolism	2
Score Maximum	6

Tableau 5: les critères du score CHADS2 (1).

Ce schéma classifie un score CHADS2 à 0 comme un faible risque, un score à 1 - 2 comme un risque intermédiaire, un score supérieur à 2 comme un haut risque. L'anticoagulation curative est indiquée pour un score supérieur ou égal à 2 (1). Cette étude (51) a mis en relation la survenue d'AVC chez des patients en FA en fonction du score CHADS2, définissant ces niveaux de risque (**tableau 6**).

Score CHADS2	Patients (n=1733)	Risque de survenue d'AVC (%/an)
0	120	1.9%
1	463	2.8%
2	523	4.0%
3	337	5.9%
4	220	8.5%
5	65	12.5%
6	5	18.2%

Tableau 6: Risque de survenue d'AVC en fonction du CHADS2 selon une étude de Gage et coll. (51).

4.3. Le score CHA2DS2-VASC

Beaucoup de patients considérés comme à faible risque d'AVC avec un score CHADS2 à 0 présentaient des complications thromboemboliques, avec un risque de survenue de 1.67% par an (52). Cela semble dû au fait que plusieurs facteurs de risque thromboembolique n'aient pas été intégrés au calcul de ce score, tels que les vasculopathies et le sexe féminin. Nous savons aussi que le risque d'AVC augmente à partir de l'âge de 65 ans (1,52,53).

Ainsi, le schéma Birmingham 2009 (53) propose d'intégrer l'âge supérieur à 75 ans comme un facteur de risque majeur d'AVC ; mais retient également l'âge supérieur à 65 ans, le sexe féminin et les vasculopathies comme des facteurs de risque modérés. Les vasculopathies comprennent les antécédents d'infarctus du myocarde, les artériopathies périphériques (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sténose des troncs supra-aortiques...) et les plaques aortiques (**tableau 7**).

Ce schéma Birmingham 2009 a été comparé aux autres schémas de stratification du risque d'AVC dans une cohorte de The Euro Heart Survey for Atrial Fibrillation (53). L'étude a constaté une meilleure identification des sujets à faible, modéré et haut risque de complications thromboemboliques, avec un risque de survenue d'évènement thromboembolique à 0% par an chez les patients considérés comme étant à faible risque.

Le schéma est un système de score basé sur l'acronyme CHA2DS2-VASC:

Facteurs de risque	Score
Congestive heart failure/ LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/Thrombo-embolism	2
Vascular disease	1
Age 65-74	1
Sex Category (female sex)	1
Score Maximum	9

Tableau 7: les critères du score CHA2DS2-VASC (1).

Comme indiqué dans le tableau 7, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, les vasculopathies (infarctus du myocarde, artériopathies périphériques, plaques aortiques), l'âge compris entre 65 et 74 ans, ainsi que le sexe féminin sont des facteurs de risque modérés évalués sur un point ; les antécédents d'accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, ou les évènements thromboemboliques, ainsi que l'âge supérieur à 75 ans sont des facteurs de risque majeurs d'AVC, évalués sur deux points. Pour chaque individu, un score sur

9 est ainsi obtenu où plus le score est élevé plus grand est le risque d'évènement thromboembolique (1,16,53).

Les patients sont ainsi artificiellement répartis en fonction de leur score CHA2DS2-VASC:

- faible risque chez les patients ayant un score à 0.
- risque intermédiaire, modéré, pour les patients ayant un score à 1.
- risque élevé pour les patients ayant un score supérieur ou égal à 2.

Une étude publiée en 2010 par Lip et coll. (54) a relevé le risque d'AVC en fonction du score CHA2DS2-VASC (**tableau 8**):

Score CHA2DS2-VASC	Patients (n=7329)	Risque de survenue d'AVC (%/an)
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Tableau 8: Risque de survenue d'AVC en fonction du CHA2DS2-VASC selon l'étude de Lipp et coll. (54).

Il est actuellement recommandé par l'ESC (1,16) d'utiliser ce score de CHA2DS2-VASC afin d'évaluer le risque d'AVC (et autre complication thromboembolique) dans notre pratique quotidienne chez tout patient connu pour une fibrillation auriculaire et d'adapter son traitement en conséquence:

- score à 0 : privilégier chez ces patients l'absence de tout traitement antithrombotique, mais il est possible de traiter par aspirine, à raison de 75 à 325 mg par jour.
- score à 1 : privilégier chez ces patients les traitements anticoagulants (AVK ou AOD), mais il est possible de traiter par aspirine à raison de 75 à 325 mg par jour.
- score supérieur ou égal à 2 : traiter par anticoagulant (AVK ou AOD)

Rappelons que l'ESC considère qu'un patient ayant un score de CHA2DS2-VASC à 1 du fait du sexe féminin et donc sans aucun autre facteur de risque thromboembolique peut être traité de la même manière qu'un patient ayant un score à 0 (**tableau 1**).

5. Les limites de l'anticoagulation orale dans la FA

5.1. Les anti-vitamines K

5.1.1. Contre-indications

Les AVK, à savoir les dérivés coumariniques (acénocoumarol, warfarine) (33,34), et dérivés de l'indanedione (fluindione) (32) sont contre-indiqués en cas de :

- hypersensibilité connue à ces médicaments ou à un de leurs excipients,
- insuffisance hépatique sévère,
- allaitement,
- allergie au blé (autre que la maladie cœliaque),
- association à certains médicaments : acide acétylsalicylique (doses anti-inflammatoires supérieures ou égales à 1 gramme par prise ou supérieures ou égales à 3 grammes par jour ; doses antalgiques ou antipyrétiques supérieures ou égales à 500 mg par prise, ou inférieures à 3 grammes par jour et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal), miconazole (voie générale ou buccale),
- association au millepertuis (phytothérapie).

5.1.2. Le niveau d'anticoagulation

Dans une méta-analyse publiée en 2008 (55), il a été mis en évidence un risque de survenue d'hémorragie grave de 1.3% par an chez les patients sous warfarine, contre 1% chez les patients témoins. Le risque de saignement intracrânien était respectivement de 0.3 et 0.1% par an par patient. L'intensité de coagulation, évaluée sous AVK par l'INR, est un facteur de risque majeur dans la survenue d'évènements hémorragiques graves. Le risque relatif

d'hémorragie est de 2.7 lorsque l'INR se situe entre 3 et 5, et de 21.8 lorsque l'INR est supérieur à 5, comparativement aux groupes témoins (55).

De même, l'essai a été mené chez des patients ayant un niveau moindre d'anticoagulation (INR entre 1.5 et 2) et il n'a pas été constaté de différence significative en termes d'accidents hémorragiques par rapport aux patients ayant un INR entre 2 et 3. En revanche, le nombre d'accidents thromboemboliques augmentait de manière significative, avec un risque relatif de 2 comparativement aux groupes témoins (1,55).

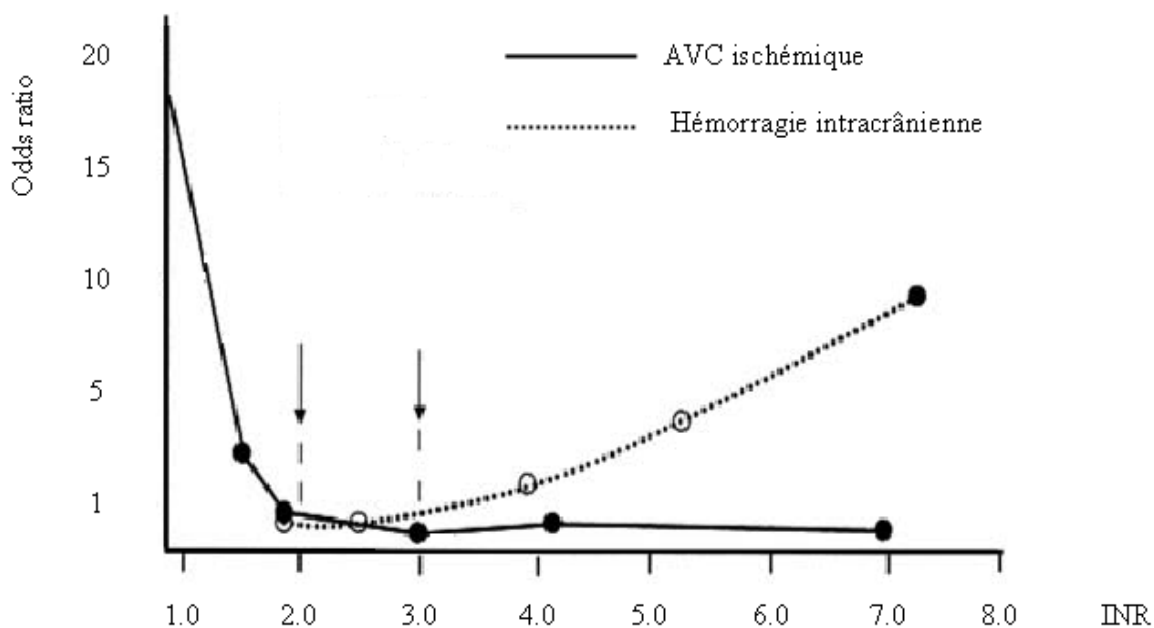


Figure 8: Risque ischémique et hémorragique cérébral selon l'intensité de l'anticoagulation chez des patients sous AVK selon l'étude Fang et coll. (56).

Il est possible de représenter le risque hémorragique et le risque ischémique (respectivement à droite et à gauche de la figure 7), établissant ainsi l'efficacité maximale bénéfice-risque dans la zone étroite marquée (INR entre 2 et 3). Cela implique donc qu'une surveillance optimale du traitement anticoagulant permettrait de réduire les complications thromboemboliques et hémorragiques (56–58) (**figure 8**).

La durée depuis l'instauration d'un traitement anticoagulant est elle aussi un facteur de risque en soi (58). Le début de l'anticoagulation, et en particulier les 90 premiers jours, sont associés à un risque accru d'évènements hémorragiques, ce qui peut être dû à une difficulté à l'équilibration du traitement anticoagulant ou l'expression de lésions jusqu'alors occultes et révélant leur potentiel hémorragique.

5.1.3. Zone thérapeutique

Comme le montre la figure 7, l'anticoagulation par AVK implique une surveillance de l'INR de façon à ce que celui-ci soit le plus souvent possible dans la zone thérapeutique, entre 2 et 3.

Dans une étude publiée en 2009 (58), il a été constaté chez les patients passant plus de 60% du temps dans la zone thérapeutique (INR entre 2 et 3) que le risque d'accident hémorragique grave était de 1.69% par an par patient contre 4.2% par an dans le groupe ayant un temps passé dans la zone thérapeutique moindre.

L'étude PREFER (Prevention of thromboembolic events European Registry in Atrial Fibrillation) (59) publiée par Le Heuzey et coll. en 2014 a étudié les différences entre 7 pays européens dans l'utilisation des AVK dans la FA. Une partie de cette étude, réalisée sur 7 243 patients en FA entre 2012 et 2013, a constaté que le temps passé dans la zone thérapeutique, soit deux INR sur les trois derniers contrôles entre 2 et 3, variait entre 70.3% en Espagne et 81.4% en Allemagne. Les auteurs signalent toutefois que ce temps est surestimé par rapport aux études en « vie réelle ».

Une étude américaine (60) a inclus 124 551 patients sous AVK pris en charge dans 100 centres de soins pour FA entre octobre 2006 et septembre 2008 et calculé pour chaque patient et chaque centre de soins le temps passé dans la zone thérapeutique. Le temps calculé pour chaque site variait entre 38% et 69%, pour une moyenne de 58%.

Une autre étude dérivée de l'essai clinique ROCKET-AF a été publiée en 2013 (61). Ont été inclus 6 983 patients traités par warfarine recrutés dans 45 pays. Le temps moyen

passé dans la zone thérapeutique était de 57.9%, le temps passé avec l'INR < 2 était de 29.1% et le temps passé avec l'INR > 3 était de 15.7%.

Cette étude a mis en évidence des caractéristiques associées au temps passé dans la zone thérapeutique. Ainsi, les patients habitués à la warfarine ont un temps dans la zone thérapeutique de 61.1%, contre 47.4% chez les patients non habitués aux anticoagulants. Les patients de plus de 75 ans ont un temps passé dans la zone thérapeutique moyen de 56.8%, statistiquement plus important que chez les patients plus jeunes (53.6%). Comparativement aux femmes, les hommes ont un meilleur résultat, soit 56.4% contre 53.3%.

Certaines comorbidités interviennent également telles que l'insuffisance cardiaque (59% chez les patients indemnes d'insuffisance cardiaque, contre 52.9% chez les patients atteints), les antécédents hémorragiques (60.7% chez les patients avec antécédent, contre 55% chez les patients sans antécédent).

La région géographique entraîne d'importantes variations dans le temps passé dans la zone thérapeutique : il est de 64.1% en Amérique du Nord, de 63.2% en Europe de l'Ouest, de 49.7% en Europe de l'Est, 50.4% en Asie, 35.9% en Inde.

Une combinaison des études SPORTIF (Stroke Prevention using an Oral direct Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation) III et V publiée en 2007 (62) a permis d'analyser la relation entre le contrôle de l'INR et la survenue de décès, hémorragies, AVC, embolie systémique et infarctus du myocarde, chez 3 587 patients répartis en 3 groupes.

Les groupes de patients étaient définis en fonction du temps passé dans la zone thérapeutique (INR entre 2 et 3) (**tableau 9**): le 1^{er} groupe passait moins de 60% dans la zone thérapeutique, le 2^{ème} entre 60 et 75%, le 3^{ème} plus de 75% du temps. Le 1^{er} groupe a présenté un taux de décès annuel (4.2%) et de saignement grave (3.85%) significativement plus important que dans le 2^{ème} groupe (respectivement 1.84% et 1.96%) et le 3^{ème} groupe (respectivement 1.69% et 1.58%). Les AVC ischémiques étaient également plus fréquents dans le 1^{er} groupe (2.1%) que dans le 2^{ème} et 3^{ème} groupe (respectivement 1.34 et 1.07%).

Zone thérapeutique	Décès annuel	AVC ischémique	Saignement grave
<60%	4.2%	2.1%	3.85%
p= (<60% / >75%)	<0.01	0.02	<0.01
60 - 75 %	1.84%	1.34%	1.96%
p= (<60% / 60-75%)	<0.01	0.09	<0.01
>75%	1.69%	1.07%	1.58%
p= (60-75% / >75%)	0.74	0.48	0.38

Tableau 9: Survenue d'évènements en fonction du temps passé dans la zone thérapeutique, extrait de la combinaison des études SPORTIF III et V. (62).

5.1.4. Surveillance biologique

La marge thérapeutique étroite nécessite une surveillance biologique régulière par l'INR (International Normalized Ratio) qui permet de déterminer la dose optimale d'AVK pour un patient donné.

Le temps de Quick (TQ) explore l'activité anticoagulante des facteurs II, V, VII et X. Parmi eux, 3 sont vitamine K-dépendants (II, VII et X), ce qui explique que ce soit un test adapté aux traitements AVK. Le TQ est d'environ 12 à 13 secondes chez le sujet normal (29).

Le Taux de Prothrombine (TP) correspond à l'expression en pourcentage du TQ du patient par rapport à un groupe témoin dont le TP vaut 100%. La comparaison du TP a nécessité l'utilisation d'un facteur de correction, l'International Sensitivity Index (ISI), permettant de standardiser ces valeurs à travers une formule: $INR_{patient} = (TQ_{patient}/TQ_{témoin})^{ISI}$. Par définition, l'ISI de la thromboplastine de référence est égal à 1 (29).

Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) (63), le premier prélèvement sera effectué dans les 48 +/- 12 heures après la première prise et

sert à dépister une hypersensibilité individuelle. Un INR supérieur à 2 lors de ce prélèvement indique un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie. Le deuxième contrôle a lieu 3 à 6 jours après le premier prélèvement, en fonction des résultats de ce dernier. Il permet d'apprécier le niveau d'anticoagulation. Par la suite, l'INR sera recontrôlé tous les 2 à 4 jours, jusqu'à stabilisation autour de l'INR cible sur 2 prélèvements successifs. Les contrôles seront ensuite espacés progressivement jusqu'à un contrôle mensuel au minimum (63).

5.1.5. Interactions

Une des caractéristiques de l'anticoagulation orale par AVK est sa très grande variabilité inter- et intra-individuelle. Pour une même posologie, l'effet anticoagulant obtenu sera très variable selon des facteurs alimentaires et médicamenteux (32–34).

Une alimentation riche en vitamine K1 comme les abats, épinards, brocoli, kiwi, avocat, chou-fleur, entraîne une diminution de l'effet anticoagulant des AVK. A l'inverse, toute malabsorption (diarrhée, obstruction biliaire) va diminuer l'absorption de vitamine K1 et donc potentialiser l'action des AVK. Un déséquilibre de la flore intestinale (antibiotiques, infection gastro-intestinale...) majore l'action des AVK en diminuant la synthèse endogène de vitamine K2. Les états d'hypoprotidémie sévère majorent l'effet anticoagulant par le biais d'une augmentation de la fraction libre active. L'insuffisance hépatocellulaire et l'insuffisance rénale diminuent l'élimination des AVK et majorent ainsi leur action.

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, de même que leur mécanisme (64):

- réduction du métabolisme hépatique : allopurinol, azathioprine, kétoconazole, micronazole, métronidazole...
- Augmentation de la fraction libre du médicament : phénylbutazone, indométacine, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), fibrates, sulfamides hypoglycémiants...

Ces deux mécanismes vont aboutir à une potentialisation de l'action des AVK.

- augmentation du métabolisme hépatique des AVK par induction enzymatique sur le cytochrome P450 : barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, griséofulvine, névirapine, éfavirenz...
- diminution de l'absorption digestive : cholestyramine, sucralfate...

Ces deux mécanismes vont aboutir à une réduction de l'effet anticoagulant.

5.1.6. Précautions d'emploi

L'instauration d'un traitement AVK, de même que la poursuite de ce traitement, ne devra se faire qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. La décision d'un traitement et son suivi doivent notamment prendre en compte les risques particuliers liés au terrain : fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques ; fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute ; risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise.

Le risque de surdosage, notamment en début de traitement, doit être rigoureusement surveillé. En cas d'insuffisance rénale sévère, ce médicament est généralement déconseillé. Cependant, dans les cas où il est utilisé, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée. La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas : d'insuffisance hépatique modérée ; d'hypoprotidémie ; au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu (32–34).

5.1.7. Iatrogénie

Les AVK tiennent une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse (accidents hémorragiques et récurrences thrombotiques) (65–67).

L'enquête ENEIS (Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés aux Soins) (65,67) a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves : 37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament.

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) (65,66) en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %). On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an.

5.1.8. Antidote / Conduite à tenir en cas d'hémorragie

Les médicaments AVK possèdent un antidote : la vitamine K. Celle-ci permet la remontée du taux d'activité des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) en 12 à 24 heures, à condition que leur synthèse hépatique soit possible. L'HAS a publié en 2008 (68) une synthèse des recommandations dans la prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques (**tableau 10**).

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2.5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2.5-3.5 ou 3-4.5)
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	Saut d'une prise Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (exemple : avis cardiologique en cas de prothèse valvulaire mécanique)
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale	Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

Tableau 10: Prise en charge des surdosages en AVK. Recommandations HAS (68).

Selon le niveau de surdosage, quantifié avec l'INR, et l'hémorragie concomitante, une interruption temporaire est décidée, associée éventuellement à d'autres mesures : administration de vitamine K, puis éventuellement, en cas d'hémorragie grave associée, l'administration de facteurs de la coagulation tels que le PPSB.

Le PPSB est un concentré plasmatique enrichi en Prothrombine (facteur II), Proconvertine (facteur VII), facteur Stuart (X), et en facteur anti-hémophilique B (facteur IX), soit les 4 facteurs dont l'activité est vitamine K dépendante. Le Plasma Frais Congelé (PFC) pourra également être utilisé si le saignement persiste malgré les mesures précédentes. Dans tous les cas, un contrôle INR est répété le lendemain. En cas d'INR supra-thérapeutique, les mêmes attitudes seront reconduites (68).

5.1.9. Grossesse et allaitement

Avant la prescription d'AVK, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (69) préconise de s'assurer de l'absence de grossesse en cours. L'utilisation d'une mesure contraceptive est souhaitable en cours de traitement.

En cours de grossesse, à l'exception de rares indications où la poursuite d'un AVK est indispensable (prothèse valvulaire cardiaque ...), on préférera utiliser un autre anticoagulant chez la femme enceinte quel que soit l'âge de la grossesse : héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou non fractionnée (HNF). En cas d'exposition en cours de grossesse :

- avant 6 semaines d'aménorrhée : rassurer la patiente.
- entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée : la surveillance prénatale sera orientée sur la face, le squelette et la croissance fœtale (embryopathie aux AVK)
- jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée et au-delà : la surveillance prénatale sera orientée sur la face, le squelette, la croissance fœtale (embryopathie aux AVK) et aussi sur le système nerveux central
- uniquement après 9 semaines d'aménorrhée : la surveillance prénatale sera orientée sur le système nerveux central.

En cas d'allaitement (69):

- la fluindione (Previscan®) ne doit pas être utilisée chez une femme qui allaite. En effet, le passage dans le lait est important.
- la warfarine (Coumadine®) ou l'acénocoumarol (Sintrom®) peuvent être utilisés pendant l'allaitement en raison d'un passage dans le lait négligeable et de l'absence de modification des tests de coagulation chez les enfants allaités. On s'assurera que l'enfant reçoit la supplémentation en vitamine K1 recommandée lors de tout allaitement maternel exclusif (2 mg par voie orale par semaine).

5.2. Les anticoagulants oraux directs

5.2.1. Contre-indications communes

Les AOD présentent des contre-indications communes non liées à l'activité anticoagulante (43–45) :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie.

D'autres contre-indications sont liées directement à l'activité anticoagulante (43–45):

- saignement évolutif cliniquement significatif
- lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale.
- traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf en cas de changement de traitement pour un AOD ou inversement ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

5.2.2. Contre-indications spécifiques et précautions d'emploi

5.2.2.1. Insuffisance rénale

Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale à partir du stade sévère, soit une clairance de la créatinine < 30 ml/min. En cas d'insuffisance rénale modérée, la posologie quotidienne du dabigatran doit être diminuée à 220 mg, soit 110 mg deux fois par jour (43,70).

Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, soit une clairance de la créatinine < 15 ml/min. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, soit une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 50 ml/min, la posologie du rivaroxaban doit être diminuée à 15 mg (44,70).

L'apixaban est également contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale terminale. Chez les patients présentant une créatinine sérique ≥ 133 μ moles/l associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg la posologie quotidienne d'apixaban doit être diminuée à 5 mg, soit 2,5 mg deux fois par jour. Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour (45,70).

Il est recommandé chez tous les patients traités par AOD de vérifier la fonction rénale à l'instauration du traitement, puis au minimum une fois par an, sans oublier que la fonction rénale peut être rapidement perturbée, en particulier chez les sujets âgés (65,70,71).

5.2.2.2. Age

Le dabigatran doit être administré à la posologie de 220 mg par jour chez les sujets de plus de 80 ans. Aucun ajustement posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire avec le rivaroxaban ou l'apixaban, sauf si l'âge est associé à une insuffisance rénale. (43–45).

5.2.2.3. Poids

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids, avec une mention particulière dans le cas du dabigatran. Son utilisation chez les patients de moins de 50 kilogrammes impose une surveillance clinique étroite, donc une attention particulière aux autres facteurs de risque hémorragique (43–45).

5.2.2.4. Valvulopathies

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont tous une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire », contrairement aux AVK qui peuvent être utilisés en cas de FA valvulaire (32–34,43–45).

La FA valvulaire est une non-indication pour le rivaroxaban et l'apixaban (44,45). Le dabigatran a fait l'objet d'une étude, RE-ALIGN (Randomized, phase II study to Evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement) (72), en 2012, comparant le dabigatran 150mg, 200 mg et 300 mg deux fois par jour à la warfarine chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de valve mécanique cardiaque. Cette étude a été arrêtée prématurément devant un nombre important de thrombose de valve et d'accidents hémorragiques sous dabigatran.

5.2.2.5. Grossesse et allaitement

Concernant le dabigatran et le rivaroxaban, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. Ces traitements ne doivent donc pas être utilisés au cours de la grossesse sauf nécessité absolue. Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse au cours d'un traitement par dabigatran. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet du dabigatran chez le nourrisson allaité au sein. L'allaitement maternel doit donc être arrêté pendant le traitement par dabigatran. En revanche, le rivaroxaban passe dans le lait maternel et est donc contre-indiqué pendant l'allaitement (69).

Concernant l'apixaban chez la femme enceinte, il n'existe aucune donnée sur son utilisation. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction. L'utilisation de l'apixaban pendant la grossesse n'est pas recommandée. Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'excrétion de l'apixaban ou de ses métabolites dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal indiquent que l'apixaban passe dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu (69).

5.2.3. Pathologies malignes

Les patients atteints d'une pathologie maligne, tumeur solide ou hémopathie, présentent un risque thromboembolique plus important que la population générale, mais également hémorragique. De nombreux cancers interagissent de façon directe ou indirecte avec le système de la coagulation. L'European Heart Rythm Association (73) a publié en 2013 un guide d'utilisation des AOD. Les patients atteints de pathologies malignes étaient le plus souvent exclus des études sur les AOD. Il est donc conseillé, si la discussion bénéfice/risque est en faveur de l'instauration d'une prévention orale du risque thromboembolique, de prescrire les AVK. Un patient sous AOD chez qui est diagnostiquée une pathologie maligne, une réduction de la posologie ou un remplacement par les AVK sont préconisés (73).

5.2.4. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les AOD sont moins nombreuses qu'avec les AVK. L'utilisation de nombreux médicaments associés aux AVK implique une surveillance rigoureuse de l'INR. En ce qui concerne les AOD, certains médicaments vont imposer une surveillance accrue voire une adaptation posologique. D'autres seront déconseillés en raison d'une variation d'aire sous la courbe (ASC) trop importante, voire même contre-indiqués (65,74).

L'ANSM a publié une synthèse de ces interactions en tenant compte des recommandations de chaque médicament (65) (**annexe 2**). Ainsi, l'utilisation du dabigatran est contre-indiquée en cas de traitement concomitant par dronédarone, héparines, itraconazole, kétoconazole, ciclosporine et tacrolimus. L'utilisation du rivaroxaban et de l'apixaban est contre-indiquée en cas de traitement concomitant par héparine (65).

5.2.5. Relais AVK/AOD

L'arrêt des AVK pour un AOD peut se faire à la demande du patient, devant un INR labile sous AVK, en cas d'intolérance au traitement ou contre-indication (65,73). Il se fait de la manière suivante (**figure 9**) : l'AVK est arrêté et l'INR est contrôlé chaque jour. En cas de relais par apixaban ou dabigatran, ceux-ci peuvent être débutés dès que l'INR est inférieur à 2. En cas de relais par rivaroxaban, celui-ci peut être débuté dès que l'INR est inférieur à 3 (65).

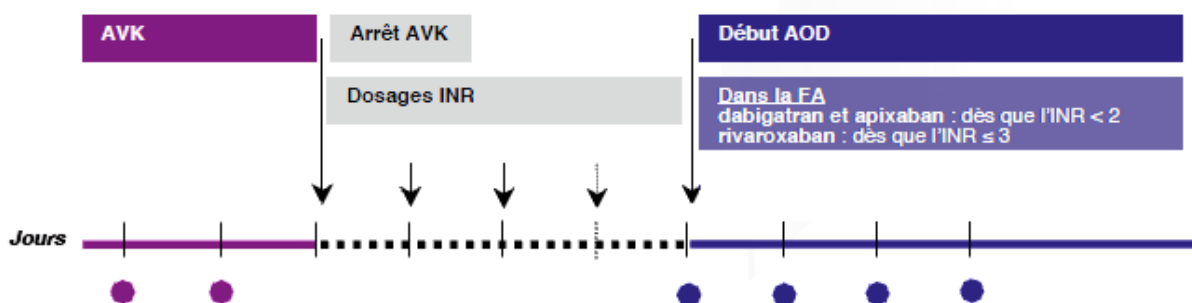


Figure 9: Modalités de relais AVK par AOD selon l'ANSM (65).

L'ANSM a publié en juin 2014 les résultats de l'étude NACORA-switch (Nouveaux AntiCoagulants et Risques Associés-switch) (75). Cette étude rétrospective en conditions réelles d'utilisation a comparé la survenue d'hémorragie majeure et d'AVC ischémique chez deux cohortes de patients : la cohorte « switch », comprenant 9 520 patients chez qui le traitement AVK a été remplacé par un AOD, et la cohorte « non-switch » comprenant 15 300 patients chez qui le traitement AVK a été maintenu. Il n'a pas été constaté, après 4 mois de suivi, de différence significative entre les deux groupes sur la survenue d'AVC ischémiques ni sur la survenue d'hémorragies graves. Il n'a pas non plus été observé de différence entre les groupes « switch AVK-dabigatran » et « non-switch », ni de différence entre les groupes « switch AVK-rivaroxaban » et « non switch ». Les auteurs précisent que le délai de surveillance de 4 mois constitue un biais important de cette étude.

L'arrêt d'un AOD pour un AVK peut se faire à la demande du patient, en cas de contre-indication ou intolérance au traitement (65,73).

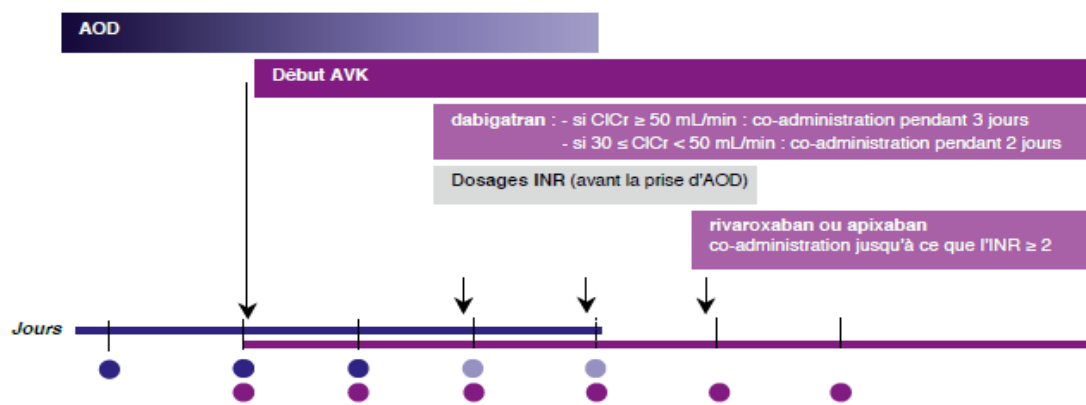


Figure 10: Modalités de relais AOD par AVK selon l'ANSM (65).

Pour un relais du rivaroxaban et de l'apixaban par un AVK (**figure 10**) (65), le traitement par AOD doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Après 2 jours de co-administration de l'AOD et de l'AVK, l'INR doit être mesuré. Le résultat d'INR pouvant être perturbé par la prise d'AOD, il est recommandé d'effectuer le prélèvement pour la mesure d'INR à distance maximale de la dernière dose d'AOD, soit juste avant la prise

suivante d'AOD. Il faut poursuivre la co-administration de l'AOD et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Pour un relais du dabigatran par un AVK (**figure 10**) (65), l'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

- clairance ≥ 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran.
- $30 \leq$ clairance < 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.

Le dabigatran pouvant contribuer à l'augmentation de l'INR, avant toute mesure de l'INR, un délai d'au moins deux jours doit être respecté après la dernière prise de l'AOD. L'INR doit être mesuré juste avant la prise suivante d'AOD pendant la période de co-administration car l'INR est perturbé par l'AOD.

5.2.6. Surveillance biologique

L'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine (70). Cependant, dans certaines situations telles que les situations à risque de surdosage, d'hémorragies, d'interventions urgentes ou d'inoobservance, la mesure de l'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile. La mesure de l'activité anti-Xa chromogène étalonée spécifiquement est la plus adaptée pour le rivaroxaban et l'apixaban et mesure les concentrations plasmatiques à l'aide de tests quantitatifs. L'activité anti-IIa peut être mesurée afin d'estimer le niveau d'anticoagulation du dabigatran, il s'agit également d'un test quantitatif spécifique. Ces test ne sont pas disponibles en routine et ne peuvent être traités que dans des laboratoires spécialisés (65,70).

Le temps de thrombine (TT) modifié est un test qui fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran. Le temps écarine (ECT) fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine. Le temps de céphaline activée (TCA) permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran, mais sa sensibilité est limitée et il ne permet pas de quantifier avec

précision l'effet anticoagulant des AOD, en particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. Des valeurs élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence (65).

Il n'existe pas à ce jour de recommandations précises validées concernant la surveillance biologique des AOD, la prise en charge des saignements graves, des interventions urgentes ou programmées chez les patients recevant un AOD (65,70).

5.2.7. Hémorragies sous AOD

L'étude NACORA-BR (76) publiée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie en juin 2014 a comparé l'incidence d'hémorragies majeures chez des patients pour lesquels étaient instaurés : AVK (n = 48 750 patients), dabigatran (n = 12 403 patients) et rivaroxaban (n = 10 436).

Une réduction plus importante et statistiquement significative des événements hémorragiques (risque relatif à 0,52) est observée pour les patients initiant le dabigatran 150 mg comparativement aux AVK. La réduction significative des hémorragies majeures sous dabigatran comparativement aux AVK n'est pas retrouvée chez les patients présentant un risque hémorragique le plus élevé (HAS-BLED ≥ 3) mais seulement chez les patients à moindre risque hémorragique (HAS-BLED < 3).

Comparativement à la cohorte AVK, les patients initiant le rivaroxaban avaient une proportion moindre d'hémorragies intracrâniennes et plus importante d'hémorragies gastrointestinales. Les résultats comparant les patients initiant un AVK et ceux débutant un traitement par rivaroxaban tous dosages confondus et toutes indications confondues ne montrent pas de différence statistiquement significative vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures dans les 90 premiers jours. On ne retrouve pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures en fonction du score HAS-BLED (76).

En reprenant les résultats de l'étude RE-LY (46,47) (**tableau 11**), le dabigatran 150 mg entraîne un risque hémorragique annuel, tous évènements hémorragiques confondus, de 16.5% ; un risque d'hémorragie majeure de 3.32%/an ; un risque d'hémorragie fatale de 1.4%/an ; un risque de décès toutes causes confondues de 3.6% /an. Le dabigatran 110 mg entraîne un risque hémorragique annuel, tous évènements hémorragiques confondus, de 14.7% ; un risque d'hémorragie majeure de 2.7%/an ; un risque d'hémorragie fatale de 1.2%/an ; un risque de décès toutes causes confondues de 3.7% /an.

Lors de l'étude ROCKET-AF (48) (**tableau 11**), le rivaroxaban entraînait un risque hémorragique annuel, tous évènements hémorragiques confondus, de 14.9% ; un risque d'hémorragie majeure de 3.6%/an ; un risque d'hémorragie fatale de 0.2%/an ; un risque de décès toutes causes confondues de 4.5% /an.

Lors de l'étude ARISTOTLE (50) (**tableau 11**), l'apixaban entraînait un risque hémorragique annuel, tous évènements hémorragiques confondus, de 18% ; un risque d'hémorragie majeure de 2.1%/an ; un risque d'hémorragie fatale de 0.1%/an ; un risque de décès toutes causes confondues de 3.5% /an.

Complications hémorragiques : AOD versus AVK				
	Dabigatran 110	Dabigatran 150	Rivaroxaban	Apixaban
Tout évènement hémorragique confondu	14.7% vs 18.2% (p<0.001)	16.5% vs 18.2% (p=0.002)	14.9% vs 14.5% (p=0.44)	18% vs 25.8% (p<0.001)
Hémorragies majeures	2.7% vs 3.4% (p=0.003)	3.1% vs 3.4% (p=0.31)	3.6% vs 3.4% (p=0.58)	2.1% vs 3.1% (p<0.001)
Hémorragies fatales	1.2% vs 1.8% (p<0.001)	1.4% vs 1.8% (p=0.04)	0.2% vs 0.5% (p=0.003)	0.1% vs 0.4% (p<0.001)
Mortalité toutes causes	3.7% vs 4.1% (p=0.13)	3.6% vs 4.1% (p=0.051)	4.5% vs 4.9% (p=0.15)	3.5% vs 3.9% (p=0.047)

Tableau 11 : Synthèse des risques hémorragiques sous AOD au cours des études RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE (46,47,48,50).

5.2.8. Antidote / Conduite à tenir en cas d'hémorragie

Aucun antidote spécifique au dabigatran, rivaroxaban ou apixaban n'est actuellement disponible. Des études sont actuellement en cours pour les inhibiteurs directs de la thrombine, mais aussi pour les anti-Xa (77).

En cas d'hémorragie sous AOD (65,70), seul un traitement symptomatique est accessible : arrêt du traitement, test biologique de l'activité du AOD concerné, hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage, transfusion sanguine, acide tranexamique, Plasma Frais Congelé (PFC). Si ces mesures sont insuffisantes, malgré l'absence de données précises chez l'homme, sont discutés:

- Concentrés de Complexes Prothrombiniques (CCP) à 25 UI/kg,
- Concentrés de Complexes Prothrombiniques activés (CCPa) à 50 UI/kg
- Facteur VIIa à 90 µg/kg
- Dans le cas d'un traitement par dabigatran, une hémodialyse peut être réalisée

Le lavage gastrique et le charbon activé sont préconisés par l'ANSM (65) à condition que la prise médicamenteuse soit très récente.

5.3. Facteurs de risque hémorragique

Tout traitement anticoagulant a par définition un risque hémorragique potentiel. La décision de traiter un patient par anticoagulant ne peut être que le résultat d'une discussion et d'une évaluation du rapport bénéfice-risque où le bénéfice est la prévention du risque thromboembolique et le risque étant bien sûr en partie représenté par les complications hémorragiques (1,4,8,52,58,70,78,79).

L'évaluation du risque hémorragique est complexe car de nombreux facteurs de risque de saignement sont également des facteurs de risque thromboembolique.

Une hémorragie grave, ou majeure, est dans la plupart des travaux définie de la manière suivante (78): hémorragie entraînant le décès, nécessitant une hospitalisation ou la transfusion de deux culots de globules rouges ou plus, hémorragie dans un site sensible : intracrânien, rétropéritoine, intraoculaire, péricarde, intra-articulaire, intra-spinale.

5.3.1. Age

Dans la plupart des études (55–58,78,80), l'âge est considéré comme un facteur de risque hémorragique. A partir de 60 ans, le risque de survenue d'évènement hémorragique, tout site confondu, est deux fois plus important que chez les populations plus jeunes.

Selon une étude italienne publiée en 2009 (58), le risque de saignement grave sous AVK est de 3.2% par an chez les patients de 69 ans ou plus et de 0.6% par an chez les patients de moins de 40 ans (**figure 11**).

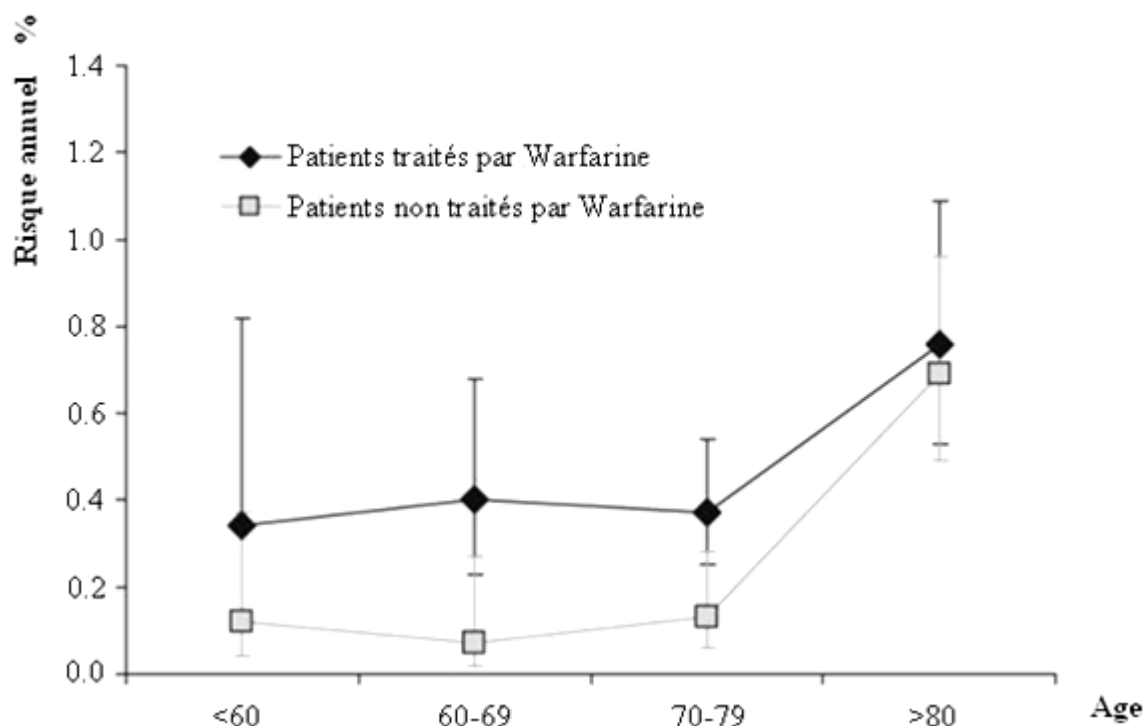


Figure 11: Risque de survenue d'hémorragie intracrânienne en fonction de l'âge chez les patients traités ou non par Warfarine selon l'étude de Palareti et coll. (58).

Le risque de saignement intracrânien augmente progressivement à partir de 60 ans jusqu'à 80 ans où ce risque croît de manière dramatique, avec un risque relatif de 4.7 si l'on compare les populations avant et après 80 ans, avec ou sans anticoagulant AVK (57).

5.3.2. Éducation thérapeutique

Une étude menée en 2004 par Kagansky, Knobler et coll. (79) auprès de 15 387 patients âgés de plus de 80 ans a permis de mettre en évidence qu'une bonne compréhension de la fibrillation atriale, du traitement anticoagulant, des précautions l'entourant et de ses modalités de surveillance permettait une réduction du nombre d'accidents hémorragiques graves. Il a en effet été enregistré lors de cette étude 6 fois plus d'évènements hémorragiques graves chez les patients naïfs de toute éducation et chez ceux estimant leur éducation insuffisante.

5.3.3. Polymédication

Cette étude de Kagansky, Knobler et coll. (79) a également mis en évidence une augmentation significative de la survenue d'accidents hémorragiques graves chez les sujets recevant chaque jour plus de 7 traitements différents. En effet, deux fois plus d'évènements hémorragiques ont été enregistrés chez ces patients.

5.3.4. Co-morbidités

Un antécédent d'AVC est un facteur de risque thromboembolique (51,53), mais également un facteur de risque d'hémorragie intracrânienne. Une pression artérielle systolique à 140 mmHg ou plus a été mise en cause dans le risque ischémique, mais aussi hémorragique au niveau cérébral (58,78).

Il a également été mis en évidence dans l'étude AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) (80) qu'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou insuffisance hépatocellulaire multipliaient par deux le risque de survenue d'une hémorragie grave. Cette même étude a constaté une légère augmentation du risque hémorragique en cas d'insuffisance cardiaque et de diabète.

Des antécédents hémorragiques et d'anémie sont aussi fréquemment associés à un sur-risque de saignement, de même que les pathologies malignes (78).

Certains facteurs génétiques ont également été identifiés comme affectant le risque hémorragique. Ainsi, un ralentissement du métabolisme des AVK a été associé au polymorphisme du gène du cytochrome P450 2C9 ou du gène de VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1) (78,81). Ces variations génétiques expliqueraient en grande partie les variabilités individuelles de l'équilibration des traitements AVK, mais leur utilisation dans la pratique courante n'est pas envisagée.

5.3.5. Médicaments et toxiques

Une importante méta-analyse réalisée par Larson et Fisher (82) a constaté que le risque hémorragique était plus important sous warfarine associée à l'aspirine que sous warfarine seule, avec un risque relatif de saignement grave de 1.58 sous bithérapie. En revanche, cette bithérapie a permis une réduction des événements thromboemboliques (risque relatif de 0.33) mais aussi une diminution de la mortalité toute cause confondue (risque relatif de 0.43 sous bithérapie). L'utilisation d'AINS majore le risque hémorragique, même en cas d'utilisation des anti-COX2 (Cyclo-Oxygénase 2) (83), de même que la consommation à risque d'alcool (78).

Lors de l'étude RE-LY (84), il a été constaté que l'association dabigatran-aspirine majorait le risque hémorragique, quelle que soit le dosage du dabigatran. Ainsi, le risque annuel de saignement grave était de 2.2% dans le groupe traité par dabigatran 110 mg, majoré à 3.9% sous l'association dabigatran 100 mg et aspirine. Ce risque passe de 2.6% sous dabigatran 150 mg à 4.4% sous l'association dabigatran 150 mg et aspirine. Cette étude n'a pas évalué le risque hémorragique lié à l'utilisation d'AINS ou la consommation d'alcool, même si l'on peut supposer qu'un tel risque existe.

Lors de l'étude ROCKET-AF (85), il a été constaté que le rivaroxaban associé à l'aspirine entraînait une augmentation du risque de saignement grave, le risque relatif atteignant 1.4 comparativement au rivaroxaban utilisé seul. Cette étude n'a pas évalué le risque hémorragique lié à l'utilisation d'AINS ou la consommation d'alcool, même si l'on peut supposer qu'un tel risque existe.

Lors de l'étude ARISTOTLE (86), il a été constaté que l'association apixaban-apsirine majorait le risque de saignement grave comparativement à l'apixaban utilisé seul, avec un risque relatif de 1.3. L'utilisation des AINS majore également significativement le risque hémorragique.

5.3.6. Risque de chutes

Bien que souvent mis en avant pour surseoir à une anticoagulation curative chez un patient éligible, le risque de chute ne devrait être finalement que très rarement une contre-indication à l'anticoagulation. Un patient devrait chuter 295 fois par an pour que le risque de saignement intracrânien surpasse le bénéfice du traitement anticoagulant dans la prévention de l'AVC (1,87). Les chutes à répétition constituent un réel facteur de risque hémorragique mais ne doivent pas nécessairement constituer une contre-indication aux anticoagulants oraux. Toutefois, cette étude n'a pas relevé les hémorragies graves extra-crâniennes secondaires à des chutes ce qui impose donc la prudence.

5.4. Stratification du risque hémorragique

Dans la pratique clinique quotidienne, toute décision prise chez un patient doit faire l'objet d'un rapport bénéfice-risque. Nous avons déjà évoqué l'évaluation du risque thromboembolique dans la FA permettant sur le plan théorique d'indiquer l'instauration ou la poursuite d'un traitement antithrombotique. Plusieurs outils ont été développés afin d'aider le praticien à estimer chez un patient le risque hémorragique. Ils intègrent dans leur calcul les différents facteurs de risque de saignement reconnus et essayent de répartir les patients en fonction de leur faible, modéré et haut risque hémorragique (78).

5.4.1. Score ORBI

En 1998, Beyth et coll (88) ont proposés le score ORBI (Outpatient Bleeding Risk Index) (**tableau 12**). Il s'agit d'un score sur 4 points:

Facteurs de risque	Score
Âge \geq 65 ans	1
Antécédent d'AVC	1
Antécédent de saignement gastro-intestinal	1
Au moins un des facteurs suivants : infarctus du myocarde récent / hémoglobine $< 30\%$ / diabète / créatinine > 15 mg/dL	1
Score maximum	4

Tableau 12: Les critères du score ORBI (88).

Les patients sont considérés à faible risque avec un score de 0, intermédiaire avec un score de 1 à 2, haut risque avec un score de 3 à 4. A 1 an, sur une cohorte de 556 patients, 3% des patients des patients à faible risque ont présenté un accident hémorragique grave, 12% des patients avec un risque intermédiaire et 48% des patients à haut risque.

5.4.2. Score HEMORR2HAGES

En 2006, Gage et coll (89) ont proposé un autre modèle, le score HEMORR2HAGES (tableau 13):

Facteurs de risque	Score
Hepatic (insuffisance hépatique ou rénale)	1
Ethanol (consommation à risque d'alcool)	1
Malignancy (pathologie maligne)	1
Older (> 75)	1
Reduced platelet (thrombopénie ou baisse de l'activité plaquettaire)	1
Reblinding risk (antécédent hémorragique ou risque de récurrence)	2
Hypertension (HTA non contrôlée)	1
Anemia	1
Genetic (polymorphisme du cytochrome P450 2C9)	1
Excessive (risque de chutes à répétition)	1
Stroke	1
Score maximum	12

Tableau 13: Les critères du score HEMORR2HAGES (89).

Les patients sont considérés à faible risque avec un score de 0 à 1, intermédiaire avec un score de 2 à 3 et à haut risque hémorragique avec un score supérieur ou égal à 4. Le risque de survenue d'accident hémorragique grave était de:

- 1.9% par an par patient pour un score de 0,
- 2.5% par an par patient pour un score de 1,
- 5.3% par an par patient pour un score de 2,
- 8.4% par an par patient pour un score de 3,
- 10.4% par an par patient pour un score de 4,
- 12.3% par an par patient pour un score supérieur ou égal à 5.

Ce schéma a été validé mais peu utilisé dans la pratique courante, certains critères tels que les caractéristiques génétiques et la thrombopénie ou diminution de l'activité plaquettaire n'étant pas fréquemment recherchés (78). De plus, les traitements co-prescrits ne sont pas mentionnés, alors qu'il a bien été démontré que l'association warfarine-aspirine (82) ou l'association warfarine-AINS (83) entraînent un sur-risque hémorragique.

5.4.3. Score HAS-BLED

Le score HAS-BLED a été évalué en 2010 (90) à travers une large cohorte de près de 4000 patients. Il s'agit d'un score facilement calculable en pratique quotidienne et ne demande qu'un recours modeste aux analyses médicales (**tableau 14**).

Facteurs de risque	Score
Hypertension	1
Abnormal renal and liver function	1 à 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (age > 65)	1
Drugs or alcohol	1 à 2
Score maximum	9

Tableau 14: Les critères du score HAS-BLED (90).

Les patients sont considérés à faible risque avec un score de 0, intermédiaire avec un score de 1 à 2, et à haut risque hémorragique avec un score supérieur ou égal à 3.

Ce score a présenté au cours de cette étude (90) une appréciation du risque hémorragique comparable au score HEMORR2HAGES, tout en étant d'une utilisation beaucoup plus aisée dans la pratique, et l'intégration des traitements co-prescrits dans cette estimation du risque.

- **H** : l'hypertension artérielle correspond à une HTA non contrôlée, supérieure à 160 mmHg de systolique.
- **A** : l'insuffisance rénale est définie par une créatinine supérieure à 200 $\mu\text{mol/L}$, et hépatique par une bilirubine supérieure à 2 fois la normale, des transaminases ou phosphatases alcalines supérieures à 3 fois la normale.
- **S** : antécédent d'AVC ou d'AIT.
- **B** : fait référence aux antécédents hémorragiques ou anémies d'autre origine.
- **L** : l'INR est labile quand il est instable, ou lorsque le patient passe moins de 60% du temps dans la zone thérapeutique.
- **E** : âge > 65.
- **D** : les antiagrégants plaquettaires, les AINS, représentent les médicaments à risque, et / ou consommation d'alcool à risque.

5.4.4. Score ATRIA

L'étude ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) a été menée en 2011 (91) à travers une cohorte de 9180 patients sur une durée de 40 mois. Plusieurs critères ont été retenus dans l'élaboration du score (**tableau 15**). L'insuffisance rénale sévère correspond à une clairance de la créatinine < 30 ml/min. Une HTA même contrôlée doit être prise en compte.

Facteurs de risque	Score
Anémie	3
Insuffisance rénale sévère	3
Age \geq 75 ans	2
Antécédent hémorragique	1
HTA	1
Score maximum	10

Tableau 15: Les critères du score ATRIA (91).

Les patients sont considérés à faible risque avec un score entre 0 et 3, intermédiaire avec un score de 4, et à haut risque hémorragique avec un score supérieur ou égal à 5. Le risque de survenue d'une hémorragie grave était de 0.72% par an par patient dans la catégorie à faible risque, 2.71% par an par patient dans la catégorie à risque modéré, à 6% par an par patient dans la catégorie à haut risque.

5.4.5. Recommandations

La décision d'instaurer ou de poursuivre un traitement anticoagulant doit être mise en rapport avec le risque d'hémorragie grave, en particulier les hémorragies intracrâniennes, complication redoutable de la prévention thromboembolique. L'ESC (16) et le groupe de travail sur le risque hémorragique de l'European Heart Rythm Association (78) recommandent dans la pratique l'utilisation du score HAS-BLED pour stratifier le risque hémorragique.

Ce schéma a en effet l'avantage d'être simple d'utilisation, et intègre l'utilisation de traitements antiagrégants plaquettaires en plus des facteurs de risque hémorragiques déjà évoqués. Il présente une meilleure valeur prédictive que le score ATRIA (16).

5.5. Le rapport entre le CHA2DS2-VASC et HAS-BLED

On considère qu'une attention toute particulière doit être portée aux patients présentant un score HAS-BLED supérieur ou égal à 3 (1,16). Il ne s'agit pas de contre-indiquer l'utilisation des anticoagulants chez ces patients, mais de bien mettre en évidence que certains facteurs de risque potentiellement réversibles pourraient être corrigés : hypertension artérielle non contrôlée, utilisation d'AINS, antiagrégants plaquettaire, alcool, INR labiles... (70,78).

Dans une étude réalisée au Danemark par Olesen et coll en 2011, avec une cohorte de 132 372 patients (92), le bénéfice clinique d'une anticoagulation curative par AVK était supérieur au risque de complications liées au traitement chez tout patient présentant un score CHA2DS2-VASC supérieur ou égal à 1, quel que soit son score HAS-BLED. Il a été constaté que le risque relatif de survenue d'un évènement thromboembolique chez les patients à haut risque non traités par AVK était de 1.86 (1.78-1.95 ; intervalle de confiance 95%) comparativement aux patients traités par AVK. Le risque relatif de survenue d'un évènement hémorragique chez les patients non traités par AVK était de 0.84 (0.81-0.88 ; intervalle de confiance 95%) comparativement aux patients traités par AVK. Il a également été démontré que l'anticoagulation, ou même l'anti agrégation plaquettaire, chez les patients avec un score CHA2DS2-VASC à 0 avaient un impact clinique négatif avec une majoration du risque hémorragique sans bénéfice sur la prévention thromboembolique (81,92).

Une autre étude (93), également tirée de l'analyse d'une cohorte danoise et publiée en 2012, a comparé le bénéfice clinique net, soit le rapport entre la prévention thromboembolique et le risque hémorragique. Elle a permis de faire le même constat, quel que soit l'anticoagulant oral utilisé. Le bénéfice clinique apparaît favorable à la prévention thromboembolique pour la warfarine, le dabigatran, le xarelto et l'apixaban (**figure 12**).

CHA₂DS₂-VASC et HAS-BLED ≥ 3

CHA₂DS₂-VASC = 1

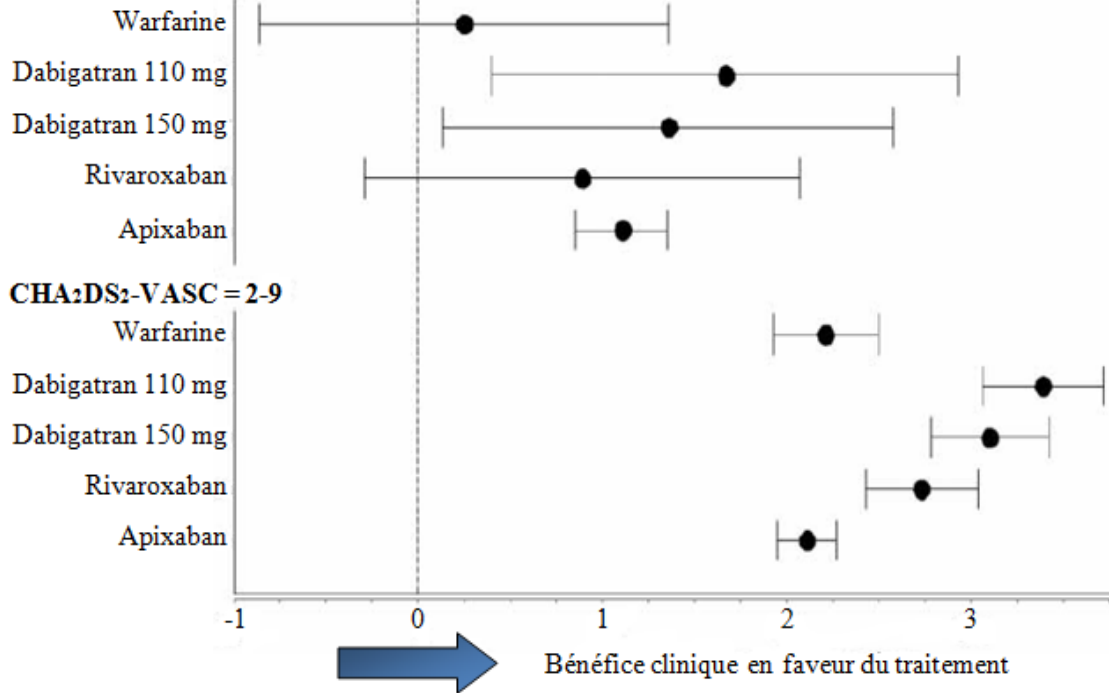


Figure 12: Bénéfice clinique de la warfarine, dabigatran, rivaroxaban et apixaban en fonction du CHA₂DS₂-VASC, chez les patients ayant un score HAS BLED ≥ 3, selon l'étude de Lip et coll. (93).

5.6. Étude des ventes / Étude de l'assurance maladie

L'utilisation des scores de risque thromboembolique, notamment le score de CHA2DS2-VASC, permet donc de mieux repérer les patients à risque modéré et haut risque et les traiter en conséquence ; ils permettent également de mieux identifier les patients à faible risque ne nécessitant pas de prévention thromboembolique (1,51–53).

Une conséquence de l'utilisation de ces scores est une indication théorique à un traitement anticoagulant chez un plus grand nombre de patients. Cela a bien été démontré par une étude menée par l'Assurance Maladie (71): la prescription des anticoagulants oraux est en constante augmentation. En 2008, 580 000 personnes étaient traitées par AVK, contre plus d'1 million de patients en 2013. Au troisième trimestre 2013, étaient recensés 265 000 patients traités par AOD.

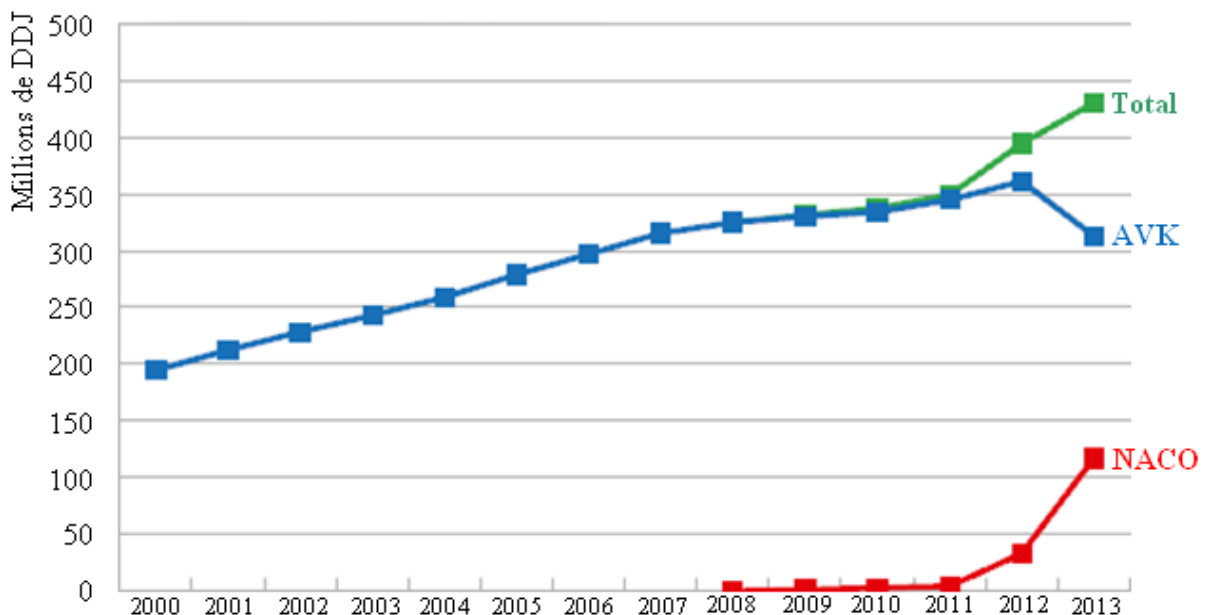


Figure 13: Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ), données ANSM (94).

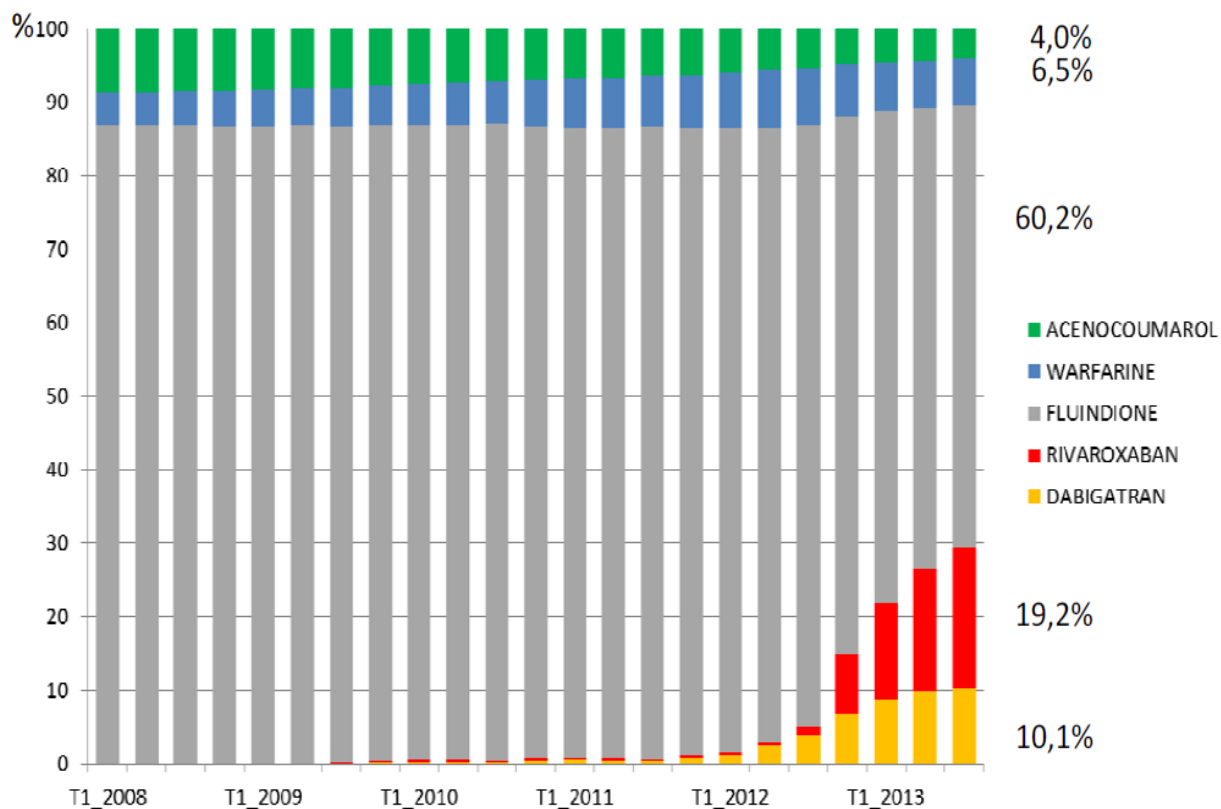


Figure 14: Evolution trimestrielle des AOD par rapport aux ventes totales des anticoagulants oraux (janvier 2008-septembre 2013), données Celtipharm (94).

On constate effectivement une progression constante des ventes d'anticoagulants oraux, avec un net infléchissement des ventes d'AVK au profit des AOD depuis le début d'année 2012. Il convient de préciser que ces chiffres reflètent l'ensemble des indications des traitements anticoagulants et non uniquement la prévention thromboembolique dans le cadre de la FA.

5.7. Coût des traitements

Une étude médico-économique publiée en 2014 (95) a estimé le coût des traitements par warfarine, dabigatran, rivaroxaban et apixaban dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Cette estimation tient compte pour chaque traitement de son prix, mais aussi d'autres critères :

- Le coût des soins liés aux traitements : surveillance de l'INR pour les AVK, surveillance de la fonction rénale pour les AOD...
- Le coût des soins liés aux complications associées à la FA : AVC ischémiques, hémorragiques, embolies systémiques, hémorragies intra-crâniennes, autres accidents hémorragiques, infarctus du myocarde et décès.
- L'espérance de vie des patients.
- QALY (Quality Adjusted life Year) (96): indicateur correspondant à « année de vie ajustée par sa qualité ». Une année en bonne santé correspond à un QALY de 1 ; une intervention causant la mort correspond à un QALY 0 ; une année dans laquelle l'intervention thérapeutique permet de prolonger l'espérance de vie effective tout en affectant les conditions de vie (par exemple en évitant le décès au prix d'un handicap) sera située entre 0 et 1. Un QALY est une mesure de l'utilité perçue par les patients d'une action médicale qui correspond à une année de vie gagnée. Elle vise ainsi à évaluer simultanément l'espérance de vie avec la notion de qualité de vie.

Selon cette étude (95), l'apixaban présente le meilleur rapport coût-efficacité ajusté à la qualité de vie (**tableau 16**). Cela est en rapport avec une prévalence moindre des complications hémorragiques et la réduction du nombre d'AVC. Cette réduction des événements cliniques sous apixaban permet d'améliorer le QALY.

	Warfarine	Apixaban 5 mg	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroxaban 20 mg
Coûts annuels					
Anticoagulant	554 €	4 053 €	3 448 €	3 359 €	3 828 €
Surveillance	453 €	48 €	58 €	60 €	53 €
Soins de routine	1 830 €	1 795 €	1 773 €	1 782 €	1 784 €
Evènements cliniques	15 129 €	14 385 €	15 369 €	15 081 €	14 808 €
Total	17 966 €	20 281 €	20 648 €	20 281 €	20 473 €
QALY	Référence	0.190	0.087	0.122	0.143
Rapport coût/efficacité différentiel	Référence	12 227 €	Dominé	Dominé	Dominé

Tableau 16: Synthèse des coûts réels des différents anticoagulants, selon l'étude de Lanitis et coll. (95).

Chapitre III

Évaluation des pratiques au Centre Hospitalier de Périgueux et en Dordogne

1. Introduction

Actuellement, les recommandations préconisent un traitement anticoagulant chez tout patient en FA ayant un risque thromboembolique intermédiaire à élevé (1,6,7,16,26). Pourtant, en dépit de la validité de l'utilisation des anticoagulants dans la prévention thromboembolique, les patients sont sous-traités, en particulier les plus à risque d'AVC (12–14,26).

Une étude américaine publiée en 1999 (11) a suivi une cohorte de 11 082 patients ambulatoires en fibrillation atriale non valvulaire et ne présentant pas de contre-indication aux anticoagulants, de juillet 1996 à décembre 1997. Il a été constaté que 55% de cette cohorte étaient traitées par AVK. Les patients de moins de 55 ans étaient traités dans 44.3% des cas, et ceux de plus de 85 ans dans seulement 35.4% des cas.

Finalement, 59.3% des patients à risque thromboembolique (âge supérieur à 65 ans, antécédent d'AVC, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle) étaient traités par AVK ; 39.7% de patients éligibles au traitement anticoagulant ne l'étaient pas.

L'âge supérieur à 85 ans et les antécédents hémorragiques étaient les principaux facteurs expliquant l'absence d'anticoagulation.

Plus récemment, une étude européenne multicentrique prospective (12) a suivi 5 253 patients en fibrillation atriale dans 35 pays, de septembre 2003 à juillet 2004. La majorité de cette cohorte, 86% précisément, présentait un ou plusieurs facteurs de risque thromboembolique (âge supérieur ou égal à 60 ans, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, rétrécissement mitral, chirurgie valvulaire, antécédent d'AVC, diabète) et relevait donc d'une anticoagulation curative. Il a été constaté que 67% d'entre eux étaient traités par anticoagulant, 26% étaient sous antiagrégant plaquettaire et 7% ne recevaient aucun traitement antithrombotique. Il a également été mis en évidence que les patients ne relevant pas d'un traitement anticoagulant, en raison de contre-indications au traitement ou l'absence de facteur de risque thromboembolique, étaient sous AVK dans 49% des cas (12).

Une autre étude américaine publiée en 2006 (13) retrouvait une sous-utilisation des anticoagulants dans la fibrillation atriale. Il s'agissait d'une étude rétrospective de 16 007 patients entre avril 1998 et mars 1999 où 49.1% des patients étaient traités par AVK, et 30.8%

par antiagrégant plaquettaire. L'âge moyen de cette cohorte était de 79.3 ans, le score CHADS2 moyen était de 2.7. Le niveau d'anticoagulation atteignait 64.9% chez les patients à risque intermédiaire et élevé d'AVC et à faible risque hémorragique.

Une méta-analyse a été publiée en 2010 dans The American Journal of Medicine (14). En tenant compte de 54 études réalisées entre 1997 et 2008 mettant en rapport l'évaluation du risque d'AVC et le pourcentage de patients traités par anticoagulants, il apparaît qu'environ 60% des patients aux antécédents d'AVC ou AIT et 70% des patients ayant un score de CHADS2 supérieur ou égal à 2 sont traités par anticoagulant (**figure 13**).

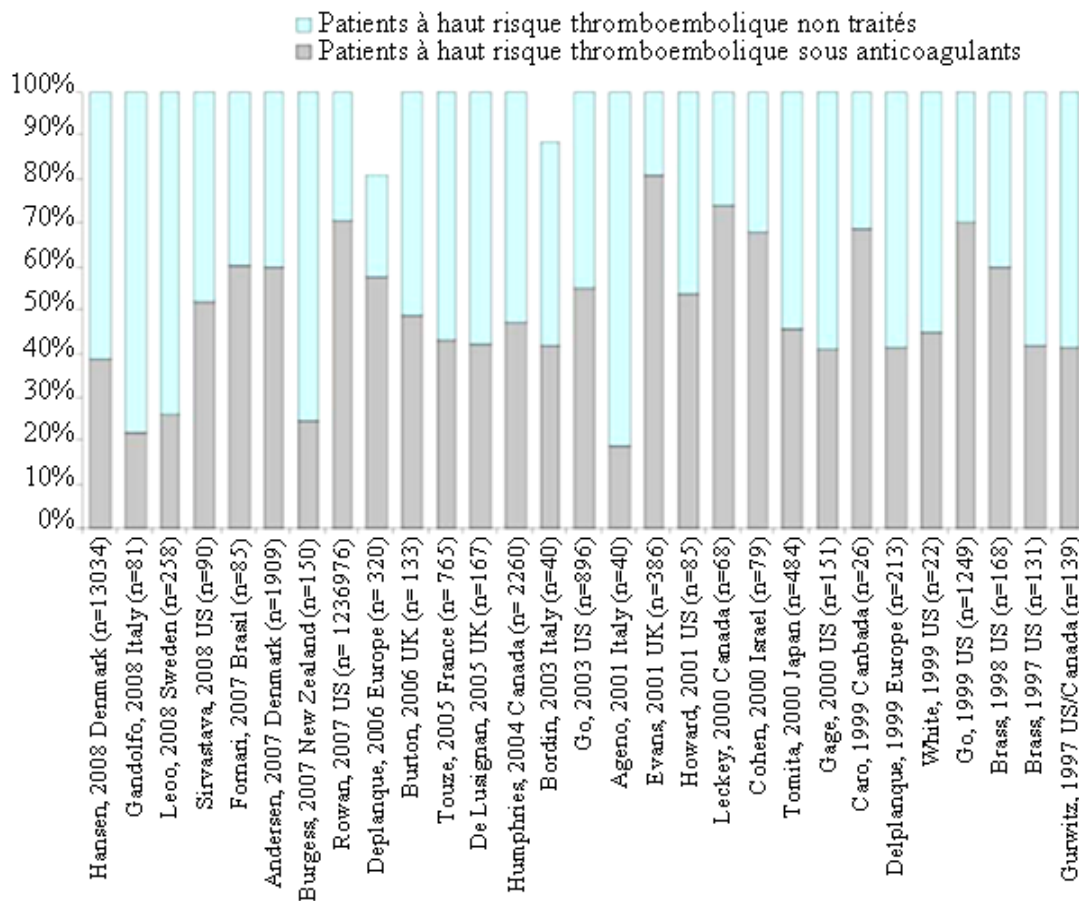


Figure 15: Méta-analyse des évaluations de pratique de l'anticoagulation dans la FA (14).

Ainsi, malgré un bénéfice clinique net de l'anticoagulation dans la prévention thromboembolique au cours de la fibrillation atriale chez les patients ayant un risque modéré ou élevé (1,7,8), les traitements anticoagulants sont insuffisamment prescrits. Pourtant, ce bénéfice existe en dépit d'une augmentation du risque hémorragique et de ses complications (9).

Nous avons donc souhaité évaluer les pratiques dans ce domaine au Centre Hospitalier de Périgueux dans un service de cardiologie. Au cours de cette étude, nous avons analysé l'impact de l'utilisation des AOD dans cette indication afin de déterminer si cette classe médicamenteuse a modifié nos pratiques de prescription. Nous avons ensuite complété ce travail par un questionnaire destiné à tous les médecins de Dordogne confrontés à la fibrillation atriale permettant de mieux appréhender la pratique quotidienne des médecins dans l'utilisation des anticoagulants au cours de la FA.

2. Matériel et méthodes

2.1. Étude hospitalière

2.1.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle quantitative rétrospective ayant pour but d'évaluer les pratiques de l'anticoagulation au cours de la fibrillation atriale non valvulaire dans le service de cardiologie du Centre Hospitalier de Périgueux.

2.1.2. Population étudiée

Cette étude a été réalisée à partir de deux cohortes de patients admis dans le service de cardiologie du Centre Hospitalier de Périgueux. La première cohorte est constituée de tous les patients consécutifs hospitalisés entre le 1^{er} mai et le 30 juillet 2012, la deuxième cohorte est constituée de tous les patients consécutifs hospitalisés entre le 1^{er} mai et le 30 juillet 2013.

Le seul critère clinique d'admission pour ces deux cohortes était la fibrillation atriale non valvulaire, qu'il s'agisse d'un antécédent, le motif d'hospitalisation ou un évènement survenu au cours de l'hospitalisation. L'âge, le sexe et les co-morbidités étaient indifférents.

Ont été systématiquement exclus les patients présentant une autre arythmie que la fibrillation atriale non valvulaire.

Nous avons utilisé la même définition de la FA non valvulaire que l'ESC, l'AHA et l'ACC (1), à savoir un trouble du rythme survenant en l'absence d'une sténose mitrale rhumatismale ou d'une valve cardiaque prothétique.

2.1.3. Matériel

Les patients ont pu être recrutés rétrospectivement grâce au Département d'Information Médicale (DIM). Ainsi tout patient, dans les périodes de temps citées, hospitalisé dans un des quatre secteurs de 15 lits du service de cardiologie (60 lits d'hospitalisation au total) ayant été codé en Fibrillation Atriale par le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), que ce soit en diagnostic principal ou diagnostic associé, a été inclus dans cette étude.

2.1.4. Déroulement de l'étude

L'étude se déroule donc du 1er mai 2012 au 30 juillet 2012 pour la première cohorte de patients, du 1er mai au 30 juillet 2013 pour la deuxième. Pour chaque patient, grâce à l'informatisation des dossiers médicaux, nous avons pu calculer rétrospectivement le score CHA2DS2-VASC, attribuant 1 point en cas d'insuffisance cardiaque ou altération de la fraction d'éjection ventriculaire $\leq 40\%$, hypertension artérielle, diabète, vasculopathies (infarctus du myocarde, artériopathies périphériques, plaques aortiques), âge entre 65 et 74 ans, sexe féminin ; et 2 points en cas d'antécédent d'AVC ou AIT, âge ≥ 75 ans.

Nous avons également estimé le risque hémorragique pour chaque patient avec le score HAS-BLED, attribuant 1 point en cas d'hypertension artérielle non contrôlée (pression artérielle systolique > 160 mmHg), insuffisance rénale (greffe rénale, dialyse, créatinine ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$), anomalie de la fonction hépatique (cirrhose, élévation de la bilirubine à plus de 2 fois la normale, élévation des transaminases, phosphatases alcalines à plus de 3 fois la normale), antécédent d'AVC ou AIT, anémie (antécédent d'accident hémorragique, prédisposition aux troubles hémorragiques, autres causes d'anémie), INR labile (INR instable, ou moins de 60% du temps passé dans la zone thérapeutique), âge > 65 ans, consommation de médicaments (AINS, antiagrégants plaquettaires), consommation abusive d'alcool.

En effet le mode de sélection des patients par le diagnostic du PMSI ne permettait pas de faire la distinction entre la fibrillation atriale et le flutter.

Les caractéristiques telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'insuffisance rénale, les hépatopathies, les antécédents d'AVC ou AIT, l'insuffisance rénale, les vasculopathies (infarctus du myocarde, artériopathies périphériques, plaques aortiques), l'anémie ou antécédents hémorragiques et les traitements co-prescrits sont rapportés dans le tableau 16.

Lors de cette étude, l'analyse des cohortes a permis d'identifier plusieurs groupes de patients que nous nommerons ainsi :

- **Patients avec indication théorique aux traitements** : score CHA2DS2-VASC ≥ 1 .
- **Patients éligibles** : score CHA2DS2-VASC ≥ 1 , pas de contre-indication aux traitements anticoagulants.
- **Patients éligibles traités** : score CHA2DS2-VASC ≥ 1 , pas de contre-indication aux traitements anticoagulants, traités par anticoagulant oral.
- **Patients éligibles non traités** : score CHA2DS2-VASC ≥ 1 , pas de contre-indication aux traitements anticoagulants, non traités par anticoagulant oral
- **Patients contre-indiqués** : patients présentant une contre-indication aux traitements anticoagulants.
- **Patients non éligibles** : patients ne relevant pas d'un traitement anticoagulant, avec un score CHA2DS2-VASC à 0 ou 1 dans le cas d'une femme de moins de 65 ans présentant une FA isolée.
- **Patients traités à tort** : patients bénéficiant d'une prévention thromboembolique malgré un score CHA2DS2-VASC à 0 ou 1 dans le cas d'une femme de moins de 65 ans sans autre facteur de risque, en l'absence de tout projet de cardioversion médicamenteuse, électrique ou d'ablation par radiofréquence.

2.1.5. Analyse

Les résultats ont été ensuite analysés de la façon suivante :

- Les valeurs quantitatives ont été comparées par analyse de variance en fonction de l'écart type, soit un test t de Student.
- Les données qualitatives (proportions) ont été comparées par le test du Khi².

2.2. Questionnaire destiné aux médecins

2.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une enquête d'opinion ayant pour objectif de déterminer le comportement actuel des médecins face aux traitements anticoagulants oraux dans la FA, mais également de les interroger sur leur opinion concernant l'avenir de l'anticoagulation dans la prévention thromboembolique au cours de la FA.

2.2.2. Population étudiée

L'enquête réalisée a porté sur l'utilisation et la pratique des anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire non valvulaire par les médecins de Dordogne. Ont été inclus les médecins généralistes, gériatres, cardiologues, neurologues, urgentistes et réanimateurs, inscrits au Conseil de l'Ordre des Médecins de Dordogne. Il n'y avait pas de critère de sexe, d'âge, d'année d'installation ou de type d'exercice.

Ont été exclus les médecins n'ayant pas terminé leur cursus, les médecins exerçant hors de la Dordogne.

Ainsi, nous avons contacté 359 médecins généralistes, 22 cardiologues, 6 neurologues, 8 gériatres, 38 urgentistes et réanimateurs, tous exerçant en Dordogne.

2.2.3. Matériel

L'opinion des médecins a été évaluée par un questionnaire réalisé grâce à Google Document©. Ce questionnaire leur a été transmis par courrier électronique par le biais du Conseil de l'Ordre des Médecins de Dordogne.

2.2.4. Déroulement de l'étude

Le recueil de données a eu lieu entre le 1^{er} juin 2014 et le 1^{er} août 2014 par un questionnaire transmis par courrier électronique. Le courrier électronique contenait un lien internet vers le questionnaire (**annexe 3**). Les réponses ont été recueillies et analysées de façon anonyme.

Les quatre premières questions du questionnaire permettent de déterminer le profil du médecin interrogé, tout en conservant son anonymat. Elles déterminent par choix multiples les caractéristiques de la population interrogée en étudiant la spécialité, le mode et le lieu d'exercice, ainsi que l'année de soutenance de thèse du médecin (question ouverte) remplissant le questionnaire.

Les questions 5 à 12 portent sur les généralités de la fibrillation atriale à travers des questions fermées, l'évaluation des risques hémorragique et thromboembolique à travers des questions à choix multiples.

Les questions 13 à 19 portent sur les AVK. Sont évaluées les modalités de prescription et de suivi, les difficultés du praticien et du patient, et l'expérience du praticien dans leur utilisation, à travers des questions fermées.

La question 20 porte sur les antiagrégants plaquettaires dans la prévention thromboembolique au cours de la fibrillation atriale.

Les questions 21 à 35 portent sur les AOD, les modalités de prescription, la connaissance de ses produits, la surveillance instaurées et les complications observées. Les

vecteurs de diffusion de l'information concernant ces molécules sont également recherchés. Les questions sont fermées ou à choix multiples (questions 25 et 30).

Les questions 36 à 40 projettent les médecins interrogés dans l'avenir : l'avenir des AVK et des AOD, les moyens à mettre en œuvre pour une prise en charge optimale de la prévention thromboembolique dans la FA. La dernière question est ouverte, les praticiens ne sont pas limités dans le nombre de caractères contenus dans leur réponse.

2.2.5. Analyse

Les réponses ont été analysées par simple calcul de proportion.

3. Résultats

3.1. Étude hospitalière

3.1.1. Cohorte 2012

3.1.1.1. Caractéristiques et co-morbidités

Nous avons donc inclus dans la cohorte de 2012 un total de 133 patients avec un âge moyen de 77.6 ans (\pm 10.3). La proportion d'hommes était de 63.2% (n=84), pour 36.8% de femmes (n=49). L'âge moyen des hommes était de 75.2 ans et celui des femmes était de 82.1 ans.

Plus d'un patient sur 3 (37.6%, n=50) était hospitalisé pour une découverte de FA ou a présenté le premier épisode au cours de l'hospitalisation.

Le score CHA2DS2-VASC moyen de cette cohorte est de 4.11 (\pm 1.7); le score HAS-BLED moyen est de 2.02 (\pm 1.02) (**tableau 17**).

Cohorte 2012		
Age moyen	77.6 +/- 10.3 ans (Hommes : 75.2 ans ; Femmes 82.1 ans)	
CHA2DS2-VASC	4.11 +/- 1.7	
HAS-BLED	2.02 +/- 1.02	
Hommes	63.2%	n = 84
FA inaugurale	37.6%	n = 50
Mono-antiagrégation plaquettaire	31.6%	n = 42
Bi-antiagrégation plaquettaire	11.3%	n = 15
Insuffisance rénale modérée	6%	n = 8
Insuffisance rénale sévère	15%	n = 20
Anémie	20.3%	n = 27
Vasculopathie	45.1%	n = 60
HTA	84.2%	n = 112
Insuffisance cardiaque	57.9%	n = 77
Diabète	24.8%	n = 33
AVC/AIT	4.5%	n = 6

Tableau 17: Caractéristiques et co-morbidités de la cohorte 2012.

3.1.1.2. Répartition des patients de la cohorte 2012

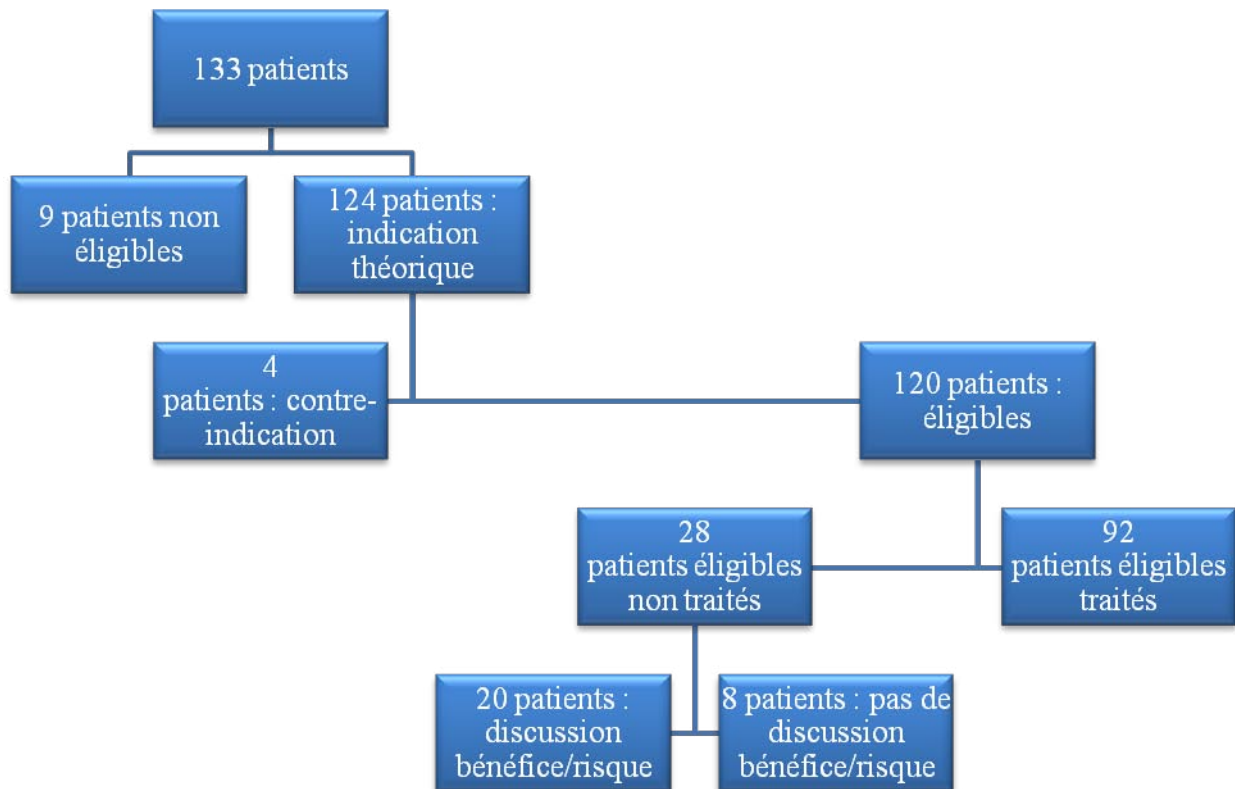


Figure 16: Répartition des patients de la cohorte 2012 en fonction de l'indication aux anticoagulants.

Parmi les 133 patients inclus dans la cohorte 2012, 93.2% des patients (n=124) présentaient une indication théorique aux anticoagulants. Parmi eux, 3.2% (n=4) présentaient une contre-indication aux traitements anticoagulants : 3 patients présentaient une hémorragie digestive active, 1 patient présentait une hémorragie intracrânienne.

Ainsi, 120 patients étaient éligibles à un traitement anticoagulant. Parmi eux, 92 étaient traités soit 76.7% des patients éligibles (et 69.2% de la cohorte totale). De fait, 28 patients étaient éligibles non traités, soit 23.3% des patients éligibles (et 21% de la cohorte totale).

Les patients restants, soit 6.8% (n=9), n'étaient pas éligibles. Parmi ces 9 patients, 4 d'entre eux étaient traités à tort par AVK (figure 16 et 17).

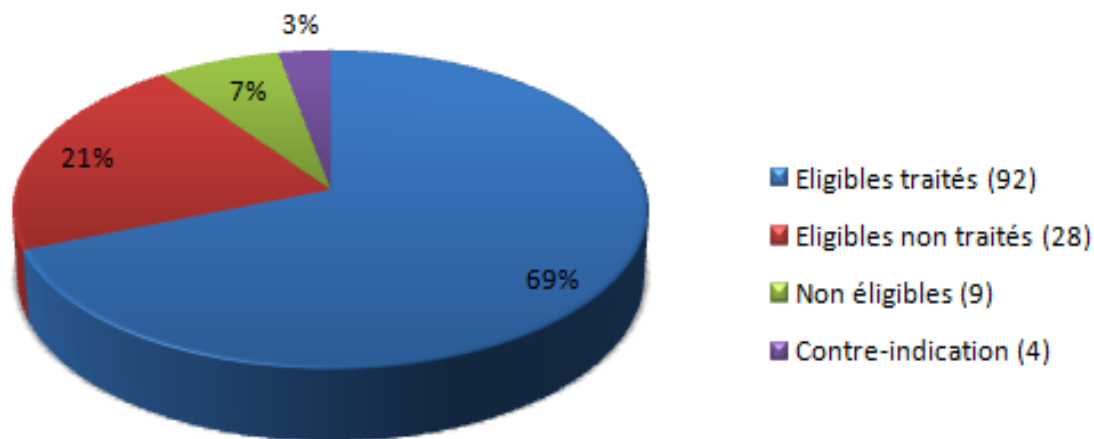


Figure 17: Synthèse des pratiques de l'anticoagulation dans la FA (cohorte 2012).

Nous avons représenté la répartition des patients éligibles de la cohorte 2012 en fonction de leur risque thromboembolique selon leur score CHA2DS2-VASC (**figure 18**), mais aussi leur risque hémorragique selon leur score HAS-BLED (**figure 19**).

On peut ainsi constater que la plupart des patients éligibles non traités est à haut risque thromboembolique avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 , soit 93% d'entre eux. La majorité des patients éligibles non traités est à risque hémorragique intermédiaire (HAS-BLED = 2) ou haut risque hémorragique (HAS-BLED ≥ 3), soit 89% d'entre eux.

Nombre de patients

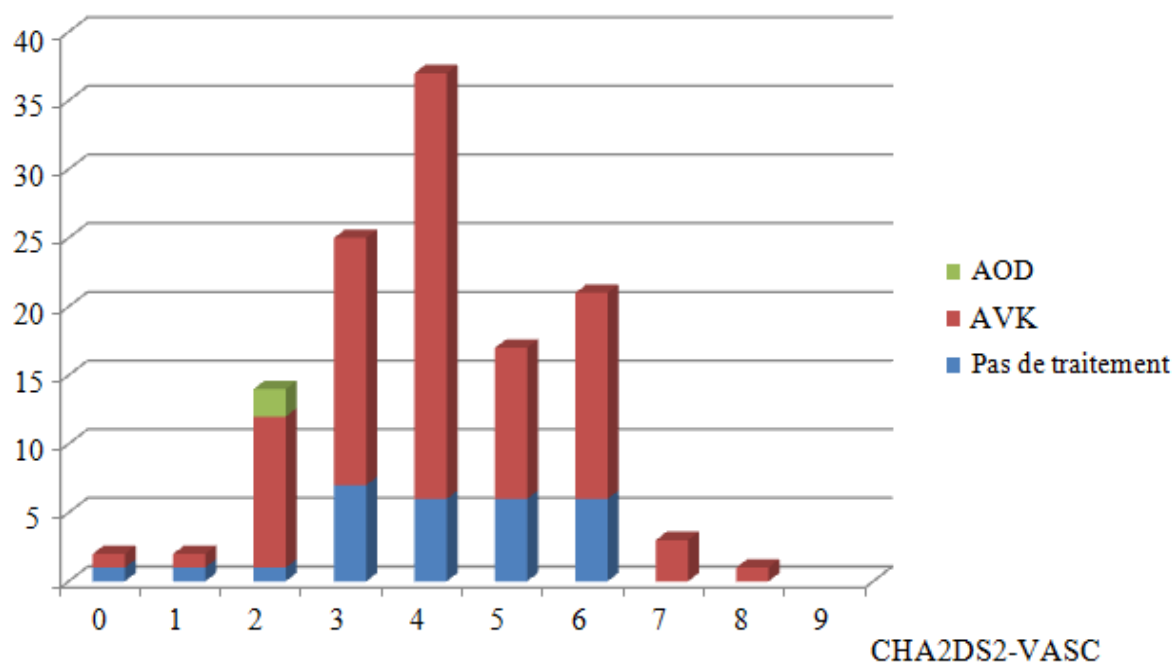


Figure 18: Répartition des patients éligibles en fonction de leur score CHA2DS2-VASC (cohorte 2012).

Nombre de patients

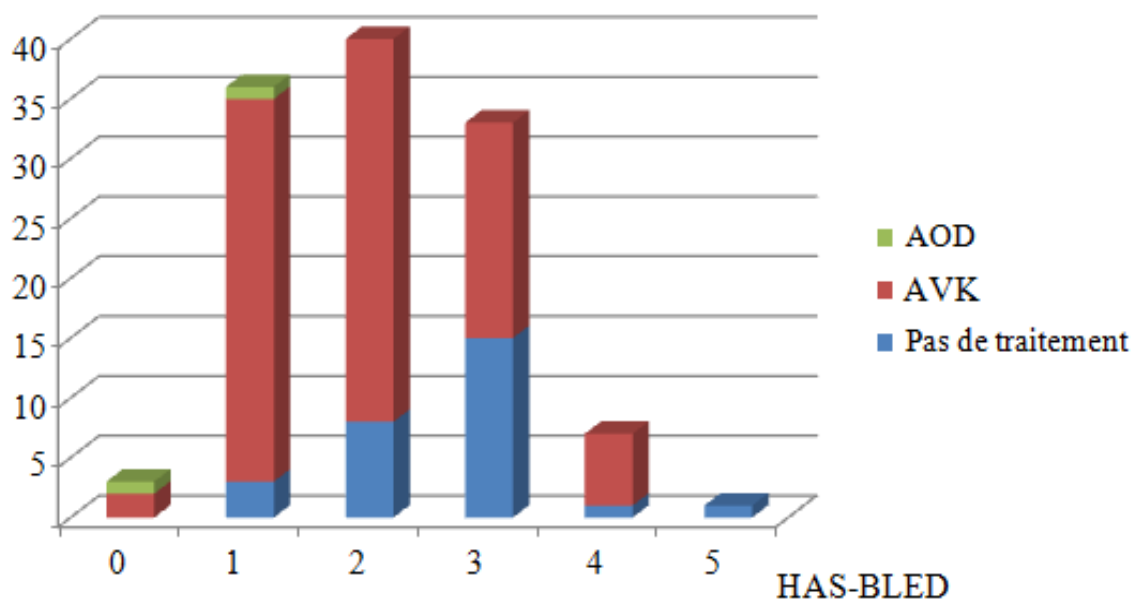


Figure 19: Répartition des patients éligibles en fonction de leur score HAS-BLED (cohorte 2012).

3.1.1.3. Les patients éligibles traités

Parmi les 133 patients inclus dans la cohorte 2012, 69.2% (n=92) étaient éligibles et traités par anticoagulant. L'âge moyen de ces patients traités est de 77 ans (+/-9.5), avec une proportion d'hommes de 56.5%.

Leur score CHA2DS2-VASC moyen est de 4.13 (+/-1.42) et leur score HAS-BLED moyen est de 1.85 (+/-0.94).

Parmi ces 92 patients, 44.7% d'entre eux (n=41) étaient hospitalisés pour une FA inaugurale (**tableau 18**).

Patients éligibles traités de la cohorte 2012		
Age moyen	77 +/- 9.5 ans	
Hommes	56.5%	
CHA2DS2-VASC	4.13 +/- 1.42	
HAS-BLED	1.85 +/- 0.94	
FA inaugurale	44.7%	n = 41
Mono-antiagrégation plaquettaire	28.3 %	n = 26
Bi-antiagrégation plaquettaire	5.4 %	n = 5
Insuffisance rénale modérée	8.7 %	n = 8
Insuffisance rénale sévère	14.1 %	n = 13
Anémie	18.5 %	n = 17
Vasculopathie	42.4 %	n = 39
HTA	89.1 %	n = 82
Insuffisance cardiaque	59.8 %	n = 55
Diabète	29.3 %	n = 27
AVC/AIT	5.4 %	n = 5

Tableau 18: Caractéristiques et co-morbidités des patients éligibles traités par anticoagulants (cohorte 2012).

3.1.1.4. Les patients éligibles non traités

Parmi les 133 patients inclus dans la cohorte 2012, 21% d'entre eux (n=28) étaient éligibles à un traitement anticoagulant mais n'en bénéficiaient pas. L'âge moyen de cette population est de 79.1 ans (+/-9.5), avec une proportion d'hommes de 78.6%.

Leur score CHA2DS2-VASC moyen est de 4.3 (+/-1.37) et le score HAS-BLED moyen est de 2.5 (+/-0.85).

Parmi ces 28 patients, 32.1% d'entre eux (n=9) étaient hospitalisés pour une FA inaugurale (**tableau 19**).

Patients éligibles non traités de la cohorte 2012		
Age moyen	79.1 +/- 9.5 ans	
Hommes	78.6%	
CHA2DS2-VASC	4.3 +/- 1.37	
HAS-BLED	2.5 +/- 0.85	
FA inaugurale	32.1%	n = 9
Mono-antiagrégation plaquettaire	60.1%	n = 17
Bi-antiagrégation plaquettaire	32.1%	n = 9
Insuffisance rénale modérée	0%	n = 0
Insuffisance rénale sévère	21.4%	n = 6
Anémie	25%	n = 7
Vasculopathie	67.8%	n = 19
HTA	96.4%	n = 27
Insuffisance cardiaque	67.8%	n = 19
Diabète	21.4%	n = 6
AVC/AIT	3.6%	n = 1

Tableau 19: Caractéristiques et co-morbidités des patients éligibles non traités par anticoagulants (cohorte 2012).

Parmi cette population de patients éligibles non traités, 20 cas ont fait l'objet d'une discussion bénéfice-risque et 8 cas n'ont pas été discutés. Les raisons de ne pas mettre en place de traitement anticoagulant étaient (**figure 20**) :

- Altération de l'état général et risque de chute chez 10 patients
- Bi-antiagrégation plaquettaire chez 6 patients
- Anémie sur insuffisance rénale chronique chez 1 patient
- Arythmie dans un contexte d'alcoolisation chez 1 patient
- Refus du patient dans 1 cas
- Score CHA2DS2-VASC à 1 chez un homme dans 1 cas

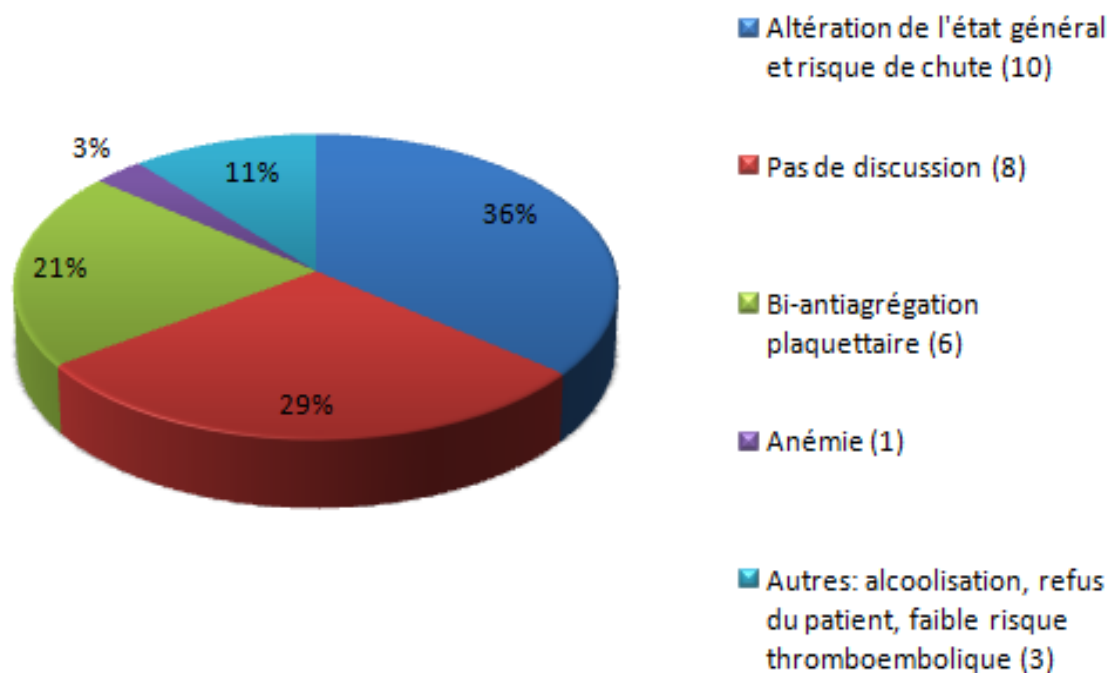


Figure 20: Répartition des patients éligibles au traitement anticoagulant mais non traités (cohorte 2012).

3.1.1.5. Fibrillation atriale inaugurale

Les patients admis pour une FA inaugurale ou ayant fait leur premier accès de FA diagnostiqué au cours de leur hospitalisation représentent 37.6% (n=50) de la cohorte totale. Nous avons constaté que 3 patients (soit 6% d'entre eux) étaient déjà sous anticoagulants, à l'initiative de leur médecin généraliste. Il a été observé à l'issue de l'hospitalisation que (**figure 21**):

- 31 patients étaient sous AVK, soit 62%
- 2 patients étaient sous AOD, soit 4%
- 5 patients n'étaient pas éligibles, soit 10%
- 1 patient était contre-indiqué, soit 2%
- 9 patients étaient éligibles non traités, soit 18%
- 2 patients étaient traités à tort, soit 4%

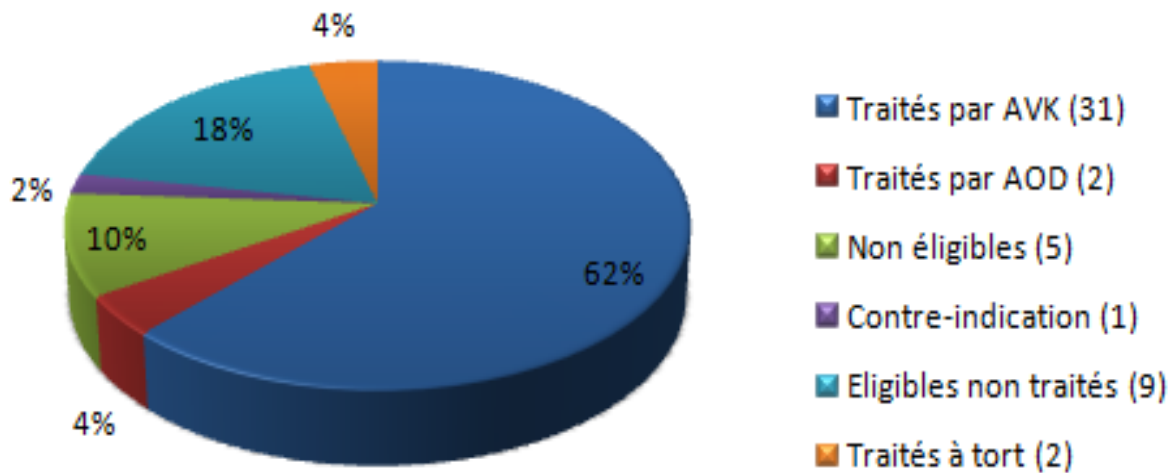


Figure 21: Répartition des patients hospitalisés pour FA inaugurale (cohorte 2012).

On constate que l'utilisation d'AOD pour une FA inaugurale représente une part négligeable dans la cohorte de 2012. Parmi les 50 patients hospitalisés, 18% d'entre eux étaient éligibles non traités.

3.1.2. Cohorte 2013

3.1.2.1. Caractéristiques et co-morbidités

Nous avons inclus dans la cohorte de 2013 un total de 186 patients avec un âge moyen de 79.9 +/-10.3 ans. La proportion d'hommes était de 55.4% (n=103), pour 44.6% de femmes (n=83). L'âge moyen des hommes était de 77.2 ans et celui des femmes était de 83.4 ans. Environ un patient sur 3 (32.8%, n=61) était hospitalisé pour une découverte de FA ou a présenté le premier épisode au cours de l'hospitalisation. Le score CHA2DS2-VASC moyen de cette cohorte est de 4.46 +/-1.54; le score HAS-BLED moyen est de 2.29 +/-1.1 (**tableau 20**).

Cohorte 2013		
Age moyen	79.9 +/- 10.3 ans (Hommes : 77.2 ans ; Femmes 83.4 ans)	
Hommes	55.4%	
CHA2DS2-VASC	4.46 +/-1.54	
HAS-BLED	2.29 +/-1.1	
FA inaugurale	32.8%	n = 61
Mono-antiagrégation plaquettaire	34.4%	n = 64
Bi-antiagrégation plaquettaire	8.1%	n = 15
Insuffisance rénale modérée	16.7%	n = 31
Insuffisance rénale sévère	15.1%	n = 25
Anémie	34.9%	n = 65
Vasculopathie	45.2%	n = 84
HTA	84.4%	n = 157
Insuffisance cardiaque	58.6%	n = 109
Diabète	29%	n = 54
AVC/AIT	16.7%	n = 31

Tableau 20: Caractéristiques et co-morbidités de la cohorte 2013.

3.1.2.2. Répartition des patients de la cohorte 2013

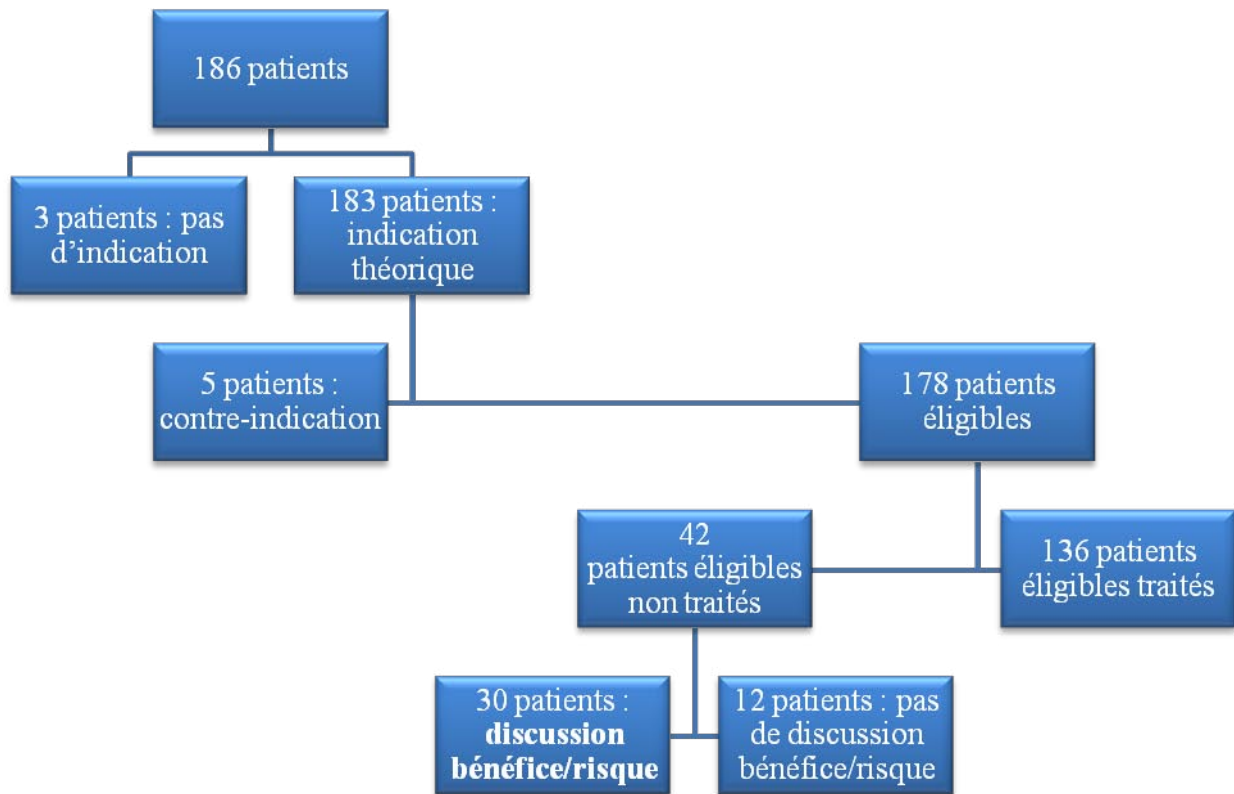


Figure 22: Répartition des patients de la cohorte 2013 en fonction de l'indication aux anticoagulants.

Parmi les 186 patients inclus dans la cohorte 2013, 98.4% des patients (n=183) présentaient une indication théorique aux anticoagulants. Parmi eux, 2.7% (n=5) présentaient une contre-indication aux traitements anticoagulants ; 2 patients présentaient une hémorragie digestive active, 3 patients présentaient une hémorragie intracrânienne.

Ainsi, 178 patients étaient éligibles à un traitement anticoagulant. Parmi eux, 136 patients étaient traités, soit 76.4% des patients éligibles (et 73.1% de la cohorte totale). De fait, 42 patients étaient éligibles non traités, soit 23.6% des patients éligibles (et 22.6% de la cohorte totale).

Les patients restants, soit 1.6% (n=3), n'étaient pas éligibles. Parmi ces patients, 1 était traité à tort (**figure et 22 et 23**).

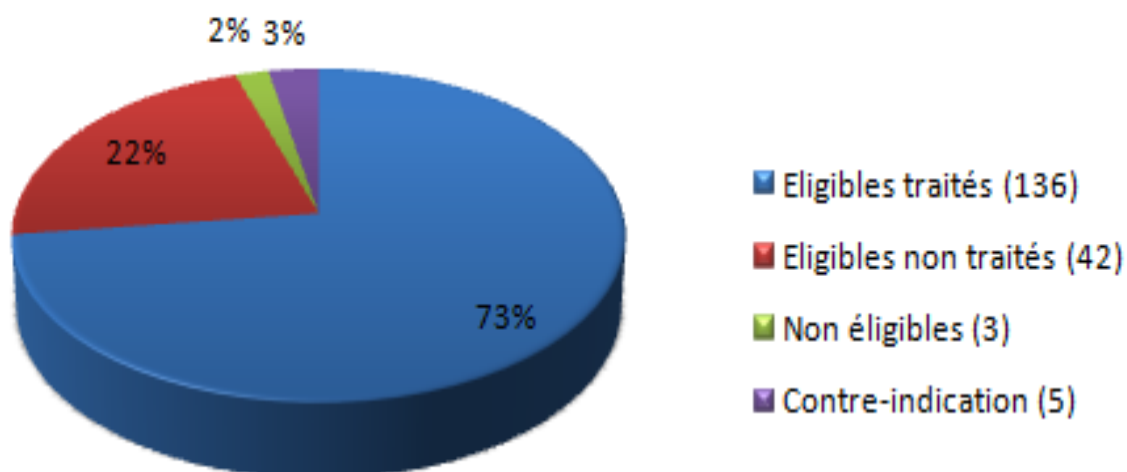


Figure 23: Synthèse des pratiques de l'anticoagulation dans la FA (cohorte 2013).

Nous avons représenté la répartition des patients éligibles de la cohorte 2013 en fonction de leur risque thromboembolique selon leur score CHA2DS2-VASC (**figure 24**), mais aussi leur risque hémorragique selon leur score HAS-BLED (**figure 25**).

On peut ainsi constater qu'une grande majorité des patients éligibles non traités, soit 89% d'entre eux, est à haut risque thromboembolique avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 . La majorité des patients éligibles non traités, soit 80% d'entre eux, est à risque hémorragique intermédiaire (HAS-BLED = 2) ou haut risque hémorragique (HAS-BLED ≥ 3).

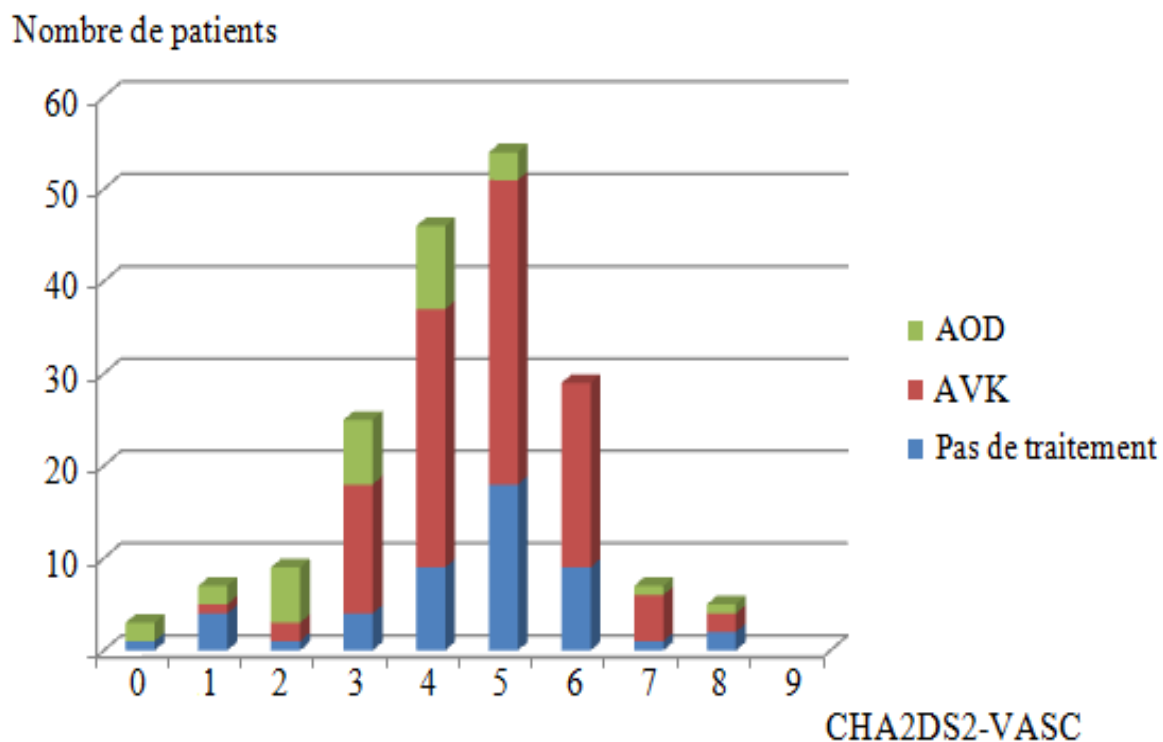


Figure 24: Répartition des patients éligibles en fonction de leur score CHA2DS2-VASC (cohorte 2013).

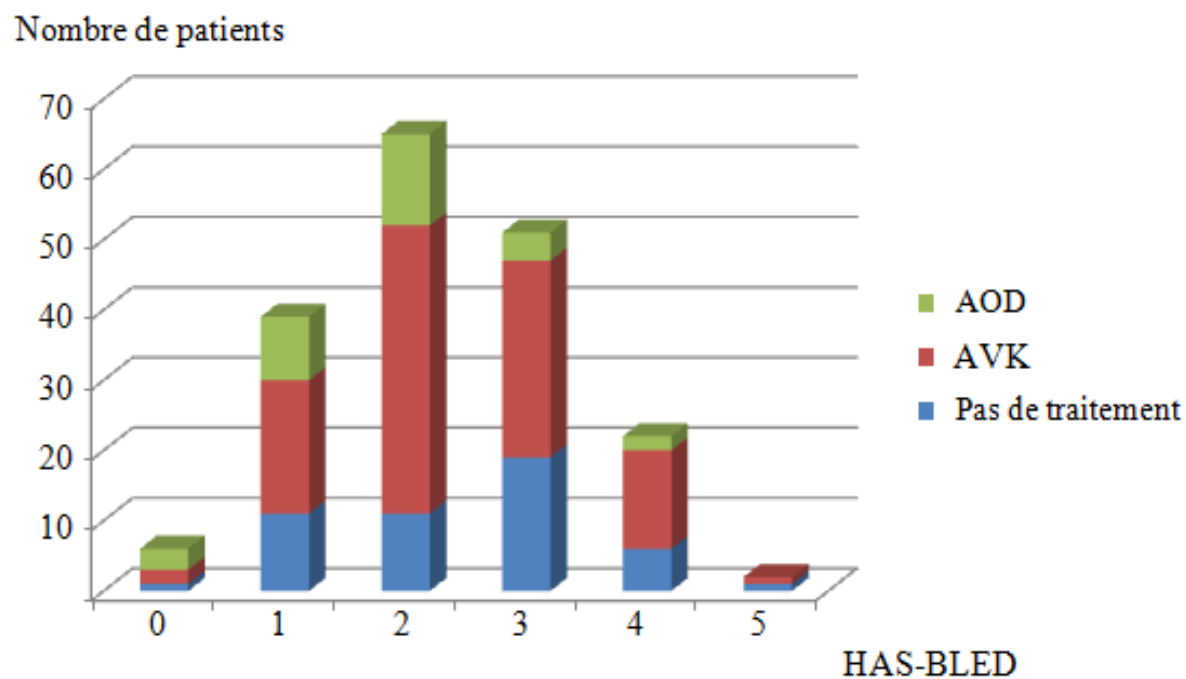


Figure 25: Répartition des patients éligibles en fonction de leur score HAS-BLED (cohorte 2013).

3.1.2.3. Les patients éligibles traités

Parmi les 186 patients inclus dans la cohorte 2013, 73.1% (n=136) étaient éligibles et effectivement traités par un anticoagulant. L'âge moyen de ces patients traités par anticoagulants est de 79.5 (+/-9.6) ans, avec une proportion d'hommes de 56.6%.

Leur score CHA2DS2-VASC moyen est de 4.4 (+/-1.49) et leur score HAS-BLED moyen est de 2.2 (+/-1.07).

Parmi ces 136 patients, 33.1% d'entre eux (n=45) étaient hospitalisés pour une FA inaugurale (**tableau 21**).

Patients éligibles traités de la cohorte 2013		
Age moyen	79.5 +/- 9.6 ans	
Hommes	56.6%	
CHA2DS2-VASC	4.4 +/- 1.49	
HAS-BLED	2.2 +/- 1.07	
FA inaugurale	33.1%	n = 45
Mono-antiagrégation plaquettaire	29.4%	n = 40
Bi-antiagrégation plaquettaire	7.3%	n = 10
Insuffisance rénale modérée	19.8%	n = 27
Insuffisance rénale sévère	11.8%	n = 16
Anémie	30.1%	n = 41
Vasculopathie	44.1%	n = 60
HTA	83.8%	n = 114
Insuffisance cardiaque	59.5%	n = 81
Diabète	30.1%	n = 41
AVC/AIT	14%	n = 19

Tableau 21: Caractéristiques et co-morbidités des patients traités par anticoagulants (cohorte 2013).

3.1.2.4. Les patients éligibles non traités

Parmi les 186 patients inclus dans la cohorte de 2013, 22.6% d'entre eux (n=42) étaient éligibles à un traitement anticoagulant mais n'en bénéficiaient pas. L'âge moyen de cette population est de 82.4 (+/-11.3) ans, avec une proportion d'hommes de 50%.

Leur score CHA2DS2-VASC moyen est de 4.8 (+/-1.45) et le score HAS-BLED moyen est de 2.54 (+/-1.06).

Parmi ces 42 patients, 38.1% d'entre eux (n=15) étaient hospitalisés pour une FA inaugurale (**tableau 22**).

Patients éligibles non traités de la cohorte 2013		
Age moyen	82.4 +/- 11.3 ans	
Hommes	50%	
CHA2DS2-VASC	4.8 +/- 1.45	
HAS-BLED	2.54 +/- 1.06	
FA inaugurale	38.1%	n = 15
Mono-antiagrégation plaquettaire	52.4%	n = 22
Bi-antiagrégation plaquettaire	11.9%	n = 5
Insuffisance rénale modérée	9.5%	n = 4
Insuffisance rénale sévère	14.3%	n = 6
Anémie	42.8%	n = 18
Vasculopathie	52.4%	n = 22
HTA	90.5%	n = 38
Insuffisance cardiaque	59.5%	n = 25
Diabète	28.6%	n = 12
AVC/AIT	23.8%	n = 10

Tableau 22: Caractéristiques et co-morbidités des patients éligibles non traités par anticoagulants (cohorte 2013).

Parmi cette population de patients éligibles non traités, 30 cas ont fait l'objet d'une discussion bénéfice-risque et 12 cas n'ont pas été discutés. Les raisons de ne pas mettre en place de traitement anticoagulant étaient (**figure 26**) :

- Altération de l'état général et risque de chute chez 14 patients
- Bi-antiagrégation plaquettaire chez 7 patients
- Anémie sur insuffisance rénale chronique, myélodysplasie ou inflammatoire chez 5 patients
- Premier épisode de fibrillation auriculaire chez 1 patient
- Observance à risque dans 1 cas
- Péricardite chronique chez 1 patient
- FA réduite chez 1 patient à haut risque de récurrence

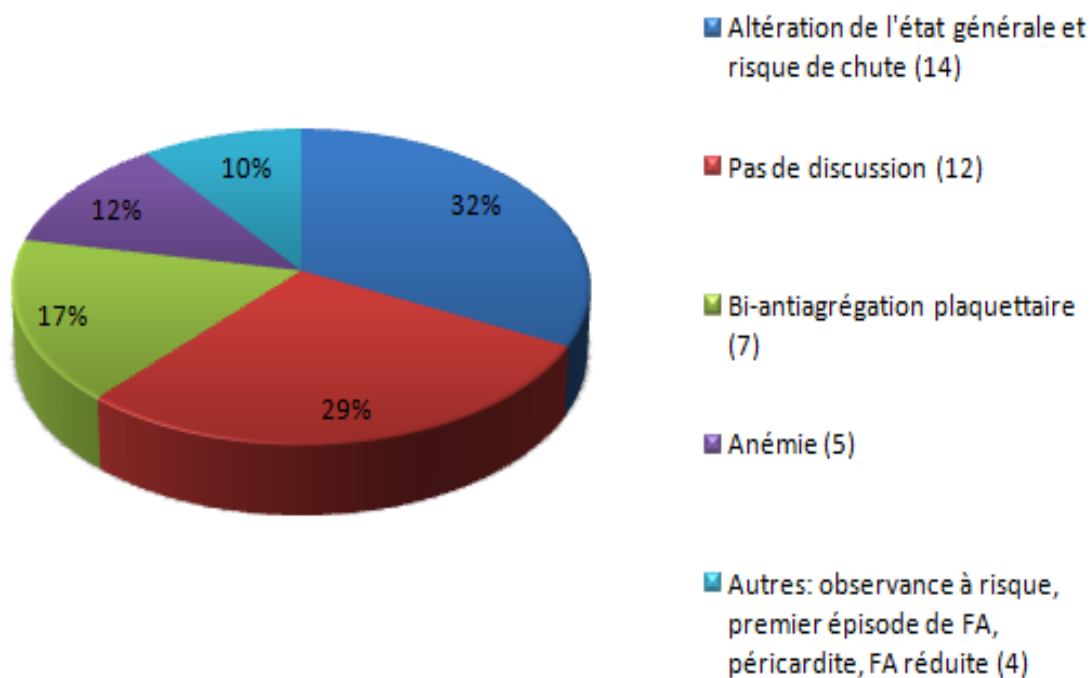


Figure 26: Répartition des patients éligibles au traitement anticoagulant mais non traités (cohorte 2013).

3.1.2.5. Fibrillation atriale inaugurale

Les patients admis pour une FA inaugurale ou ayant fait leur premier accès de FA diagnostiqué au cours de leur hospitalisation représentent 32.8% (n=61) de la cohorte totale. Nous avons constaté que 2 patients (soit 3.27% d'entre eux) étaient déjà sous anticoagulants, à l'initiative de leur médecin généraliste. Il a été observé à l'issue de l'hospitalisation que **(figure 27)** :

- 21 patients étaient sous AVK, soit 34.4%
- 21 patients étaient sous AOD, soit 34.4%
- 2 patients n'étaient pas éligibles, soit 3.3%
- 1 patient était contre-indiqué, soit 1.6%
- 16 patients étaient éligibles non traités, soit 26.2%
- Aucun patient n'a été traité à tort.

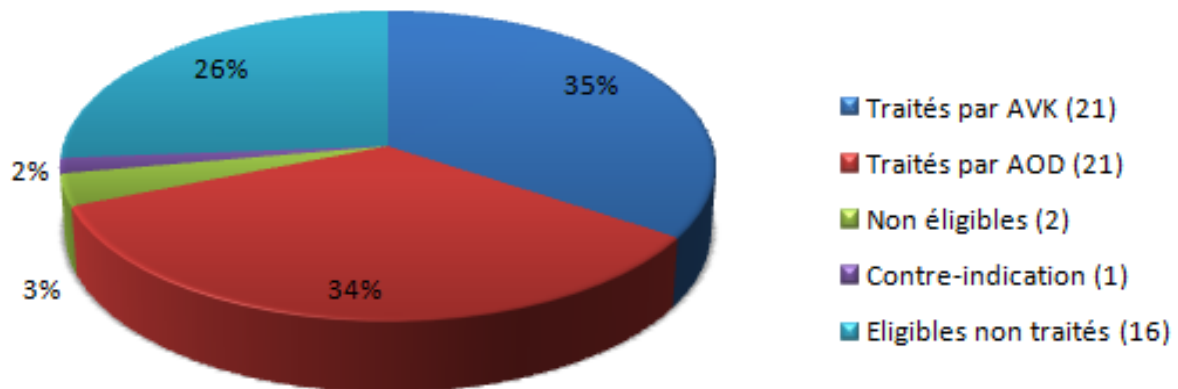


Figure 27: Répartition des patients hospitalisés pour FA inaugurale (cohorte 2013).

On constate que les patients admis pour FA inaugurale sont en 2013 traités en proportion identique par AVK et AOD. Une part importante des patients en FA inaugurale est éligible non traitée.

3.2. Questionnaire destiné aux médecins

3.2.1. Caractéristiques des médecins répondeurs

Au total, 433 médecins ont été interrogés par le Conseil de l'Ordre des Médecins de Dordogne et 102 d'entre eux (23.55 %) ont accepté de répondre au questionnaire, soit 81 médecins généralistes (79.4% des effectifs), 5 cardiologues (5%), 8 gériatres (7.8%), 4 neurologues (3.9%) et 4 urgentistes/réanimateurs (3.9%) (**figure 28**).

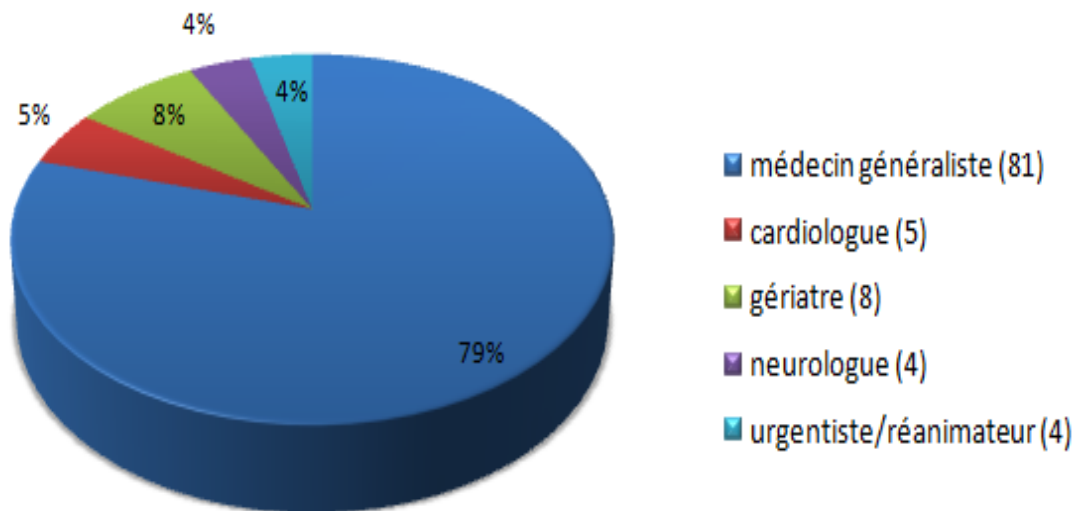


Figure 28: Répartition des médecins répondeurs selon leur spécialité.

La majorité de ces médecins sont en profession libérale, soit 67.6% d'entre eux. Le milieu hospitalier concerne 19.6% des médecins, 7.8% ont une activité mixte (hospitalière et libérale) et 4.9% sont salariés.

L'activité professionnelle se situe principalement en ville puisqu'elle concerne 44.1% des médecins répondeurs. Le milieu semi-rural concerne 22.5% des médecins et le milieu rural 33.3% d'entre eux.

Davantage que l'âge des médecins interrogés, il nous paraissait intéressant de connaître leur année de soutenance de thèse, permettant de déterminer plus précisément le nombre d'années d'exercice médical. La durée d'exercice moyenne est de 20.8 années (+/- 10.9) sur l'ensemble des médecins répondants (**figure 29**).

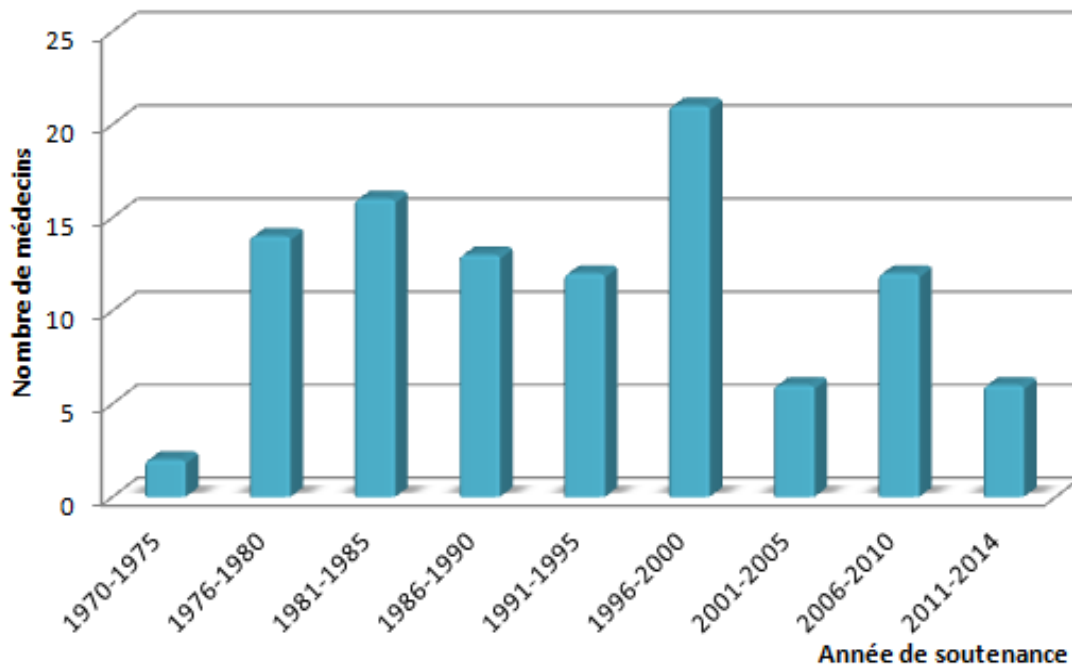


Figure 29: Répartition des médecins répondants en fonction de leur année de soutenance de thèse.

3.2.2. A propos de la fibrillation atriale

L'immense majorité des médecins interrogés (99%) traite des patients en FA, et leur explique ce qu'est cette arythmie. Une très large part des médecins déclare expliquer les complications de la FA, et notamment le risque thromboembolique qui lui est attribué, soit 96% des répondeurs.

Il semble que le discours des médecins soit bien compris par les patients puisque 95% des médecins répondent que les patients comprennent le bénéfice d'une prévention thromboembolique.

En ce qui concerne l'évaluation du risque thromboembolique, 27 médecins utilisent le score CHA2DS2-VASC, soit 26.5% ; 27 médecins utilisent le score CHADS2, soit 26.5% ; 48 médecins utilisent d'autres méthodes d'évaluation, soit 47% des médecins interrogés (**figure 30**).

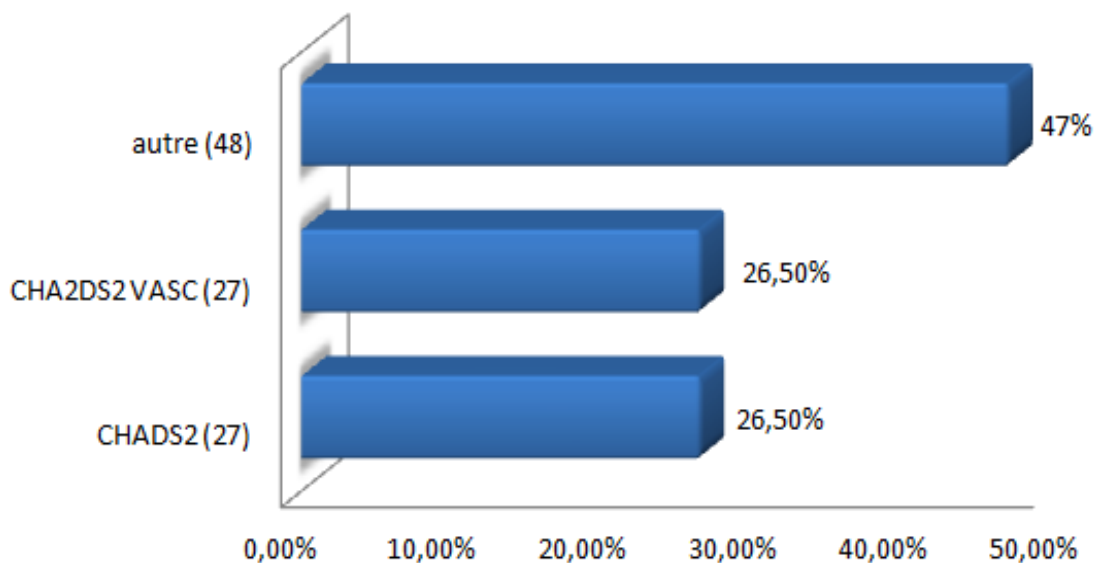


Figure 30: Évaluation du risque thromboembolique par les médecins répondeurs.

L'évaluation du risque hémorragique se fait par le score HAS-BLED pour 24 médecins (23.5%) ; le score ORBI pour 4 médecins (3.9%) ; le score HEMORR2HAGES pour 3 médecins (2.9%). Une autre méthode d'évaluation est utilisée chez 70 médecins, soit 68.6% (**figure 31**).

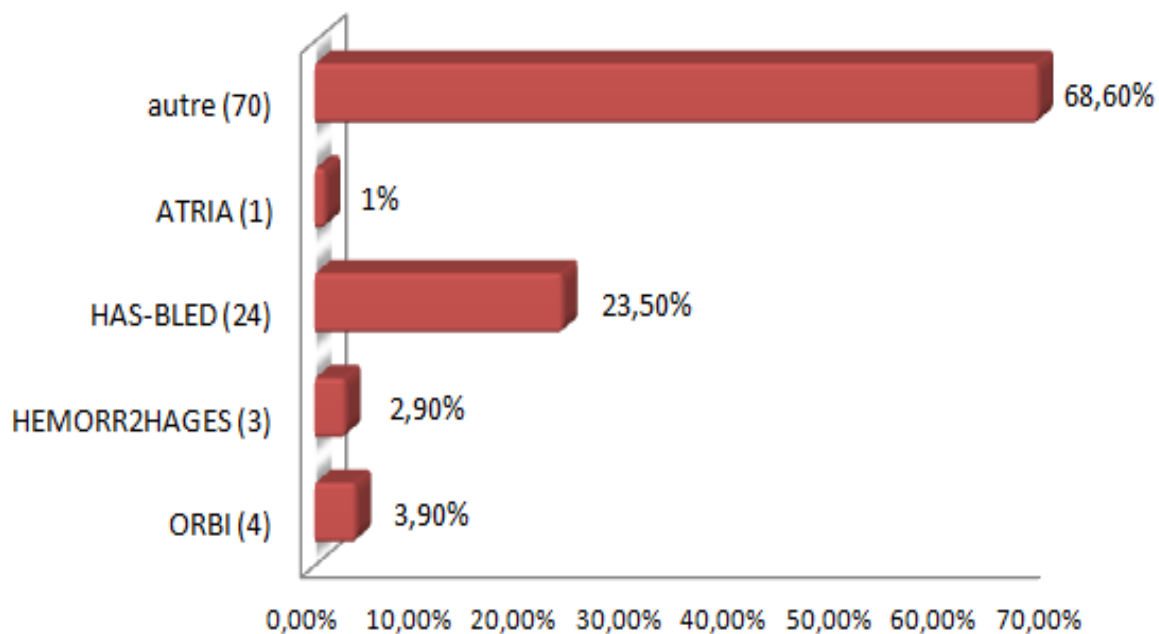


Figure 31: Évaluation du risque hémorragique par les médecins répondants.

La décision d'instaurer ou non un traitement anticoagulant fait l'objet d'une discussion bénéfice-risque chez 95% des médecins interrogés, mais le patient n'est acteur de cette décision que dans 66% des cas.

3.2.3. Utilisation des anti-vitamines K

Sur l'ensemble des médecins interrogés, 98% (n=100) d'entre eux ont des patients sous AVK. A la question " instaurez-vous vous-même les traitements AVK ", 7.8% (n=8) ont répondu " toujours " ; 57.8% (n=59) des médecins ont répondu " souvent " ; 32.4% (n=33) ont répondu " rarement " ; et 2% (n=2) ont répondu " jamais " (**figure 32**).

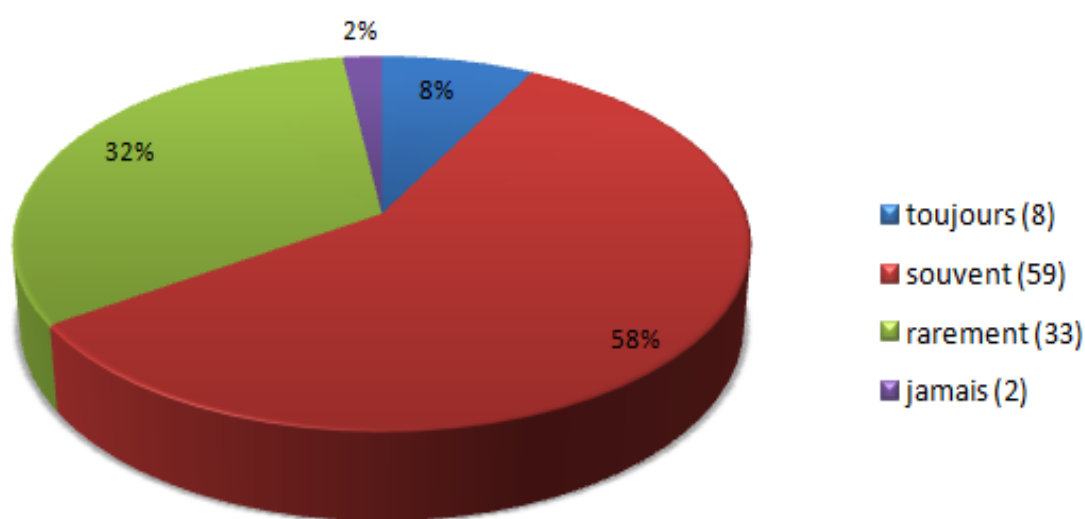


Figure 32: Instauration des AVK par les médecins répondeurs.

Parmi les difficultés liées à l'utilisation des AVK, les médecins ont retenu (**figure 33**):

- la labilité de l'INR, pour 64.7 % d'entre eux (n= 66)
- l'éducation thérapeutique des patients, pour 53 % d'entre eux (n= 54)
- le temps consacré à l'équilibration de l'INR, pour 47 % d'entre eux (n= 48)
- l'observance des patients, pour 39.2 % d'entre eux (n=40)
- les contraintes logistiques, pour 17.6 % d'entre eux (n= 18)

Parmi les 102 médecins répondeurs, 8.8 % (n= 9) ont déclaré n'avoir aucune difficulté avec l'utilisation des AVK.

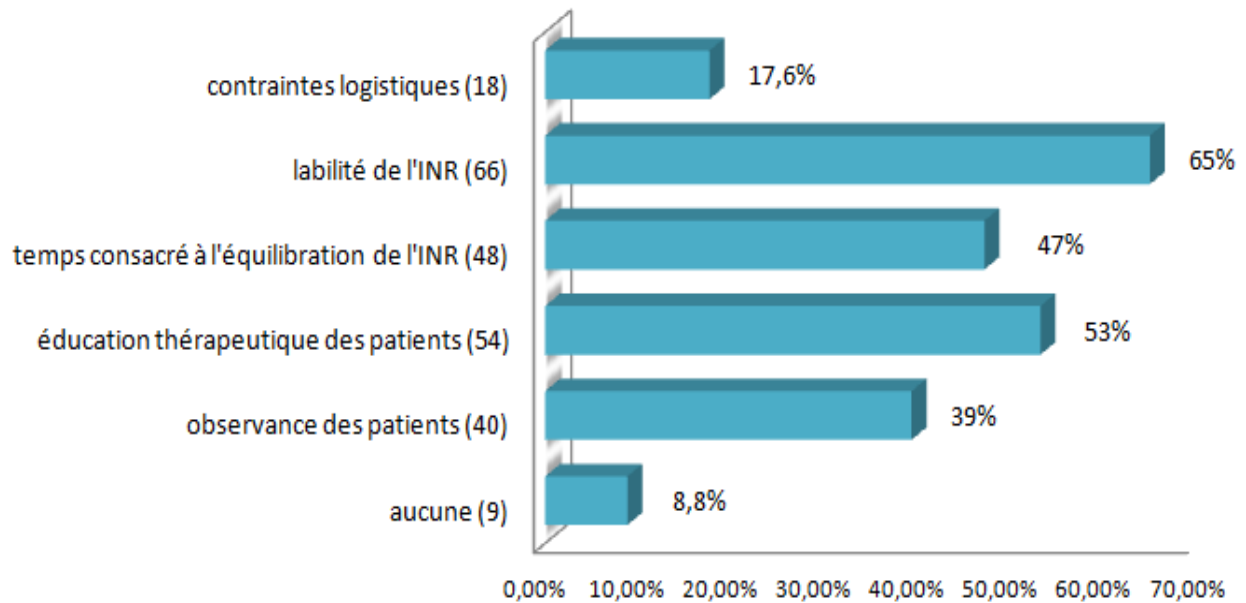


Figure 33: Difficultés perçues par les médecins répondants dans l'utilisation des AVK.

Plus de la moitié des médecins, 57.8% soit 59 médecins interrogés, ont été confrontés à un échec du traitement AVK, c'est-à-dire une complication thromboembolique. Une plus grande part encore, 75.5% soit 77 médecins interrogés, ont été confrontés à des événements hémorragiques graves nécessitant une transfusion, hospitalisation.

Environ un quart des médecins, 23.5%, rapportent des plaintes de la part de leurs patients concernant les contrôles sanguins de l'INR.

En revanche, une grande majorité d'entre eux, soit 86.3% (n=88) estiment que les contrôles biologiques peuvent avoir un impact positif sur le patient, en termes d'observance, d'éducation thérapeutique.

3.2.4. Utilisation des antiagrégants plaquettaires

A la question " prévenez-vous parfois le risque d'AVC par des antiagrégants plaquettaires ? ", 63.7 % des médecins interrogés (n=65) ont répondu " oui " (**figure 34**).

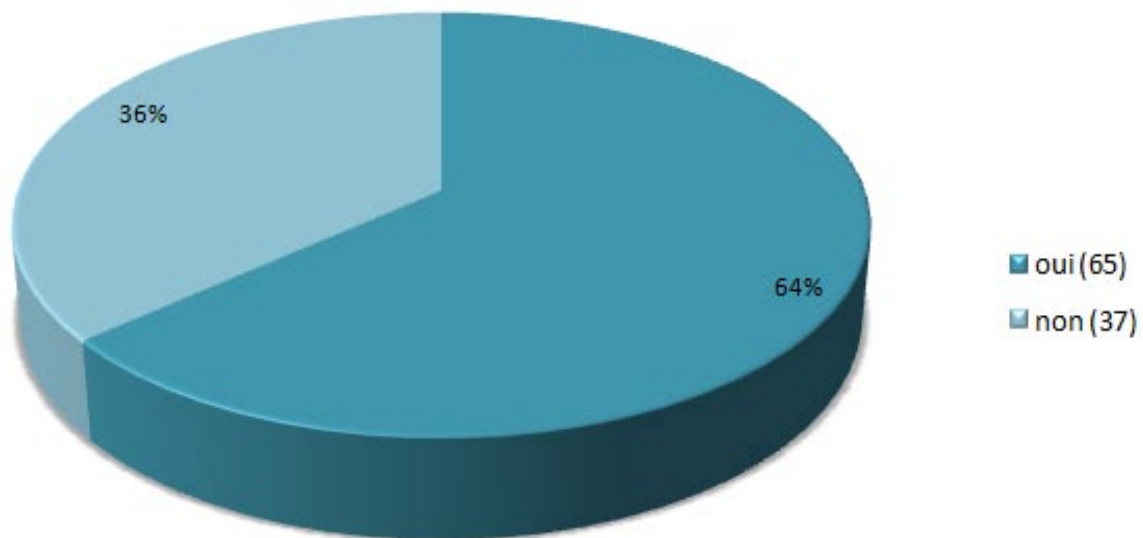


Figure 34: Utilisation des antiagrégants plaquettaires chez les médecins répondants dans la prévention thromboembolique au cours de la FA.

3.2.5. Utilisation des anticoagulants oraux directs

En ce qui concerne les AOD, 57.8% (n=59) des médecins répondants estiment que ces traitements peuvent apporter un bénéfice dans la prise en charge de la FA. Quarante médecins (39.2%) des médecins répondants déclarent être interrogés par leurs patients sur ces AOD, et 59 (57.8%) médecins prennent l'initiative de leur en parler.

Le niveau de formation et d'information ne semble pas optimal, avec 46.1% des médecins (n=47) qui ont répondu par la négative à la question " vous sentez-vous bien formé et informé sur les AOD ?".

Pourtant, aux questions portant sur l'utilisation des AOD:

- 71.5 % (n=73) des médecins estiment avoir une bonne connaissance des molécules, dosages et modalités d'administration,
- 62.7% (n=64) considèrent bien connaître les modalités de chevauchement entre AVK et AOD,
- 62.7% (n=64) déclarent connaître les interactions médicamenteuses avec les AOD.

Les vecteurs de diffusion de l'information et de l'apprentissage concernant les AOD sont (**figure 35**):

- les publications scientifiques, pour 67.6% des médecins répondants (n=69),
- les représentants médicaux, pour 57.8% d'entre eux (n=59),
- les correspondants cardiologues, pour 50% d'entre eux (n=51),
- les congrès, pour 26.5% d'entre eux (n=27),
- les agences gouvernementales, telles que l'HAS, ANSM, pour 20.6% d'entre eux (n=21),
- d'autres moyens de diffusion sont utilisés par 12.7% des médecins interrogés (n=13).

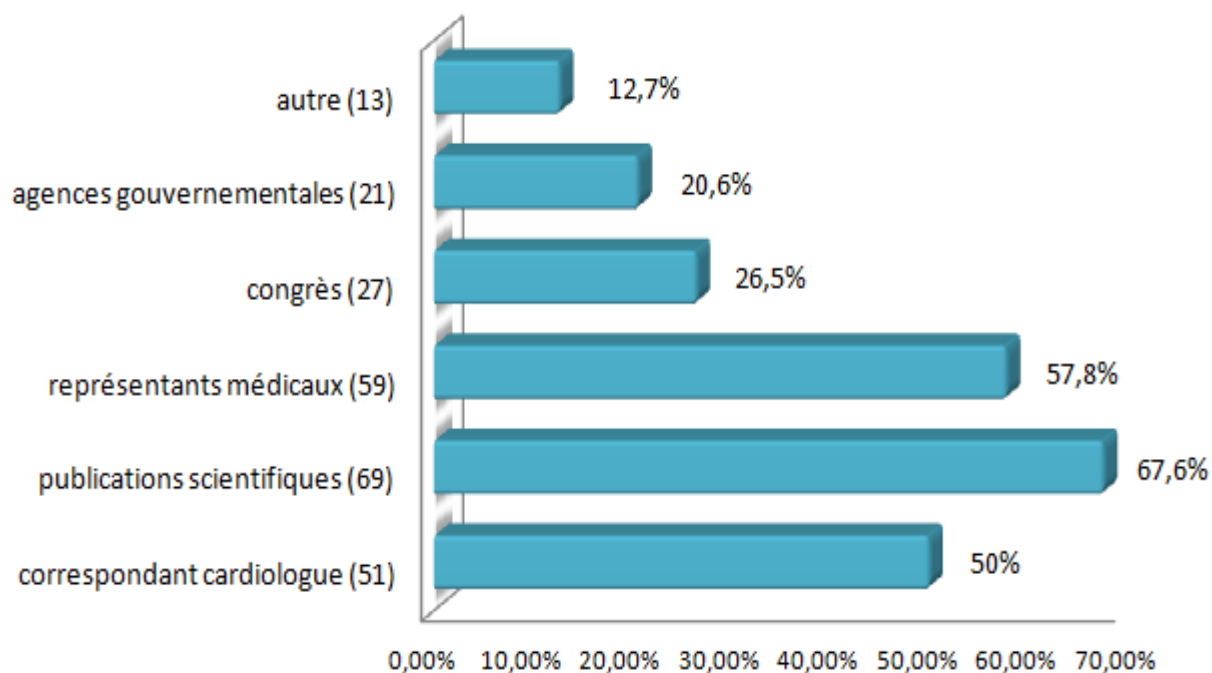


Figure 35: Les vecteurs de diffusion de l'information et de l'apprentissage concernant les AOD chez les médecins répondants.

A la question " avez-vous des patients traités par AOD ? ", 17 médecins ont répondu " non ", soit 16.7%. Les questions suivantes ne concernent donc que les 85 médecins ayant des patients traités par AOD.

Seuls 7 médecins (soit 8.2%) affirment que leurs patients traités par AOD ont un carnet de suivi, soit 91.8% des médecins qui ne fournissent pas de carnet de suivi à leurs patients sous AOD.

Cinquante-sept médecins, soit 67% des médecins répondants, déclarent avoir discuté avec leurs patients de la conduite à tenir en cas d'hémorragie ; 34.1% des médecins (n=29) ont été confrontés à des effets indésirables sous AOD. Sur ces 29 médecins confrontés à des effets indésirables sous AOD, seuls 7 d'entre eux (24.1%) ont fait une déclaration aux autorités de santé.

Parmi les 85 médecins ayant des patients traités par AOD, 87.1% d'entre eux (n=74) n'ont jamais été confronté à un échec de traitement par complication thromboembolique.

En analysant les réponses à la question " par qui les AOD ont –ils été instaurés? ", on constate que les primo-prescripteurs sont (**figure 36**):

- les cardiologues hospitaliers dans 42.9% des cas,
- les cardiologues libéraux dans 32.4% des cas,
- les médecins généralistes libéraux dans 16.5% des cas,
- un autre médecin hospitalier dans 8.2% des cas.

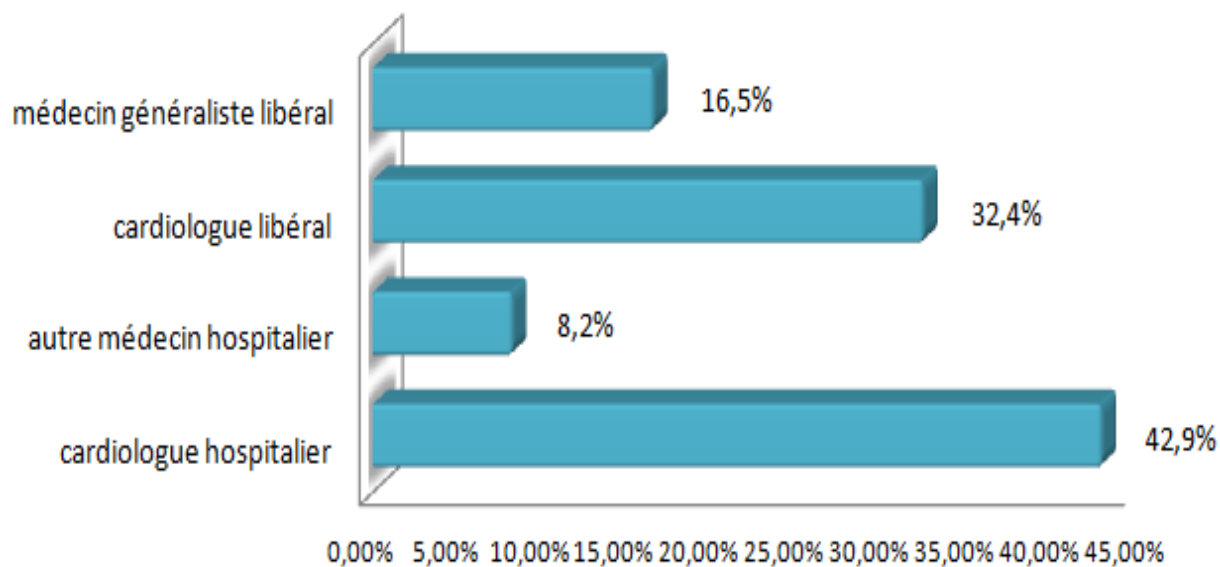


Figure 36: Primo-prescripteurs des AOD selon les médecins répondants.

3.2.6. L'avenir des anticoagulants dans la FA

Le questionnaire comportait 3 questions d'anticipation : " si les AOD étaient indiqués en première intention par la HAS / ANSM dans le traitement de la FA non valvulaire... ? "

- une majorité de médecins (79.4% soit n=81) poursuivraient les AVK chez les patients ayant un INR stable.
- soixante-quinze médecins (73.5%) remplaceraient les AVK par les AOD à la demande des patients.
- quarante sept médecins (46%) considèrent le coût des AOD comme un frein à leur prescription.

3.2.7. Amélioration de nos pratiques

Cinquante-trois médecins (48%) ont estimé que la communication et le partage d'information entre les différents intervenants dans la prise en charge de la FA n'étaient pas satisfaisants.

Le dernier item du questionnaire permettait par une rédaction libre de faire des propositions ayant pour objectif d'améliorer notre pratique dans la prise en charge de la FA:

- 20 médecins (19.6%) sont favorables à l'organisation de réunions de formation accessibles aux médecins généralistes, cardiologues et autres spécialistes afin de discuter des dernières publications, recommandations, scores d'évaluation... et ainsi adapter leur prise en charge.
- 18 médecins (17.6%) sont favorables à une uniformisation des pratiques, ne sachant pas à quelles recommandations se fier dans leur prise en charge.
- 13 médecins (12.7%) ont axé leurs propositions sur la surveillance de l'INR, qui pourrait être facilitée par les appareils d'auto-mesure par exemple.
- 12 médecins (11.8%) demandent à ce qu'il y ait davantage d'études sur les anticoagulants, et tout particulièrement les AOD, ciblant les populations âgées, notamment les patients de plus de 80 ans.
- 12 médecins (11.8%) proposent le développement d'ateliers d'éducation thérapeutique.
- 7 médecins (6.9%) évoquent l'absence d'antidote en cas de surdosage ou hémorragie sous AOD. Le développement d'antidote amènerait une sécurité de prescription bien plus importante.
- 9 médecins (8.8%) demandent une meilleure disponibilité des cardiologues pour des avis téléphoniques, rendez-vous de consultation et réalisation d'examen (Holter-ECG en particulier)
- 6 médecins (5.9%) ont proposé une nouvelle façon de travailler pour les représentants médicaux consistant en un exposé clair et objectif du rapport bénéfice-risque.

4. Analyse statistique

4.1. Cohorte 2012

La population de patients éligibles non traités par anticoagulant est significativement plus à risque d'accident hémorragique, avec un score HAS-BLED moyen de 2.5 (+/- 0.85), contre 1.85 (+/- 0.94) chez les patients traités selon les recommandations ($p = 0.001$). Ces deux échantillons ne présentent en revanche pas de différence significative en ce qui concerne l'âge et le score CHA2DS2-VASC (**tableau 23**).

	Eligibles non traités (n=28)	Eligibles traités (n=92)	p
Age	79.1 (+/- 9.5)	77 (+/- 9.5)	0.3
CHA2DS2-VASC	4.3 (+/- 1.37)	4.13 (+/- 1.42)	0.57
HAS BLED	2.5 (+/- 0.85)	1.85 (+/- 0.94)	0.001

Tableau 23: Comparaison des risques hémorragique et thromboembolique des patients traités ou non par anticoagulant (cohorte 2012).

La population de patients éligibles non traités est plus fréquemment sous antiagrégants plaquettaires (mono-antiagrégation plaquettaire, $p = 0.0017$; bi-antiagrégation plaquettaire, $p < 0.001$) et atteinte de vasculopathies ($p = 0.018$). Les populations éligibles traités ou non sont comparables sur les autres co-morbidités : insuffisance rénale modérée et sévère (respectivement $p = 0.23$ et $p = 0.52$), anémie ($p = 0.45$), HTA ($p = 0.42$), insuffisance cardiaque ($p = 0.44$), diabète ($p = 0.41$) et antécédents d'AVC ou AIT ($p = 0.92$) (**tableau 24**).

	Éligibles non traités		Éligibles traités		p
	n	%	n	%	
Mono-antiagrégation plaquettaire	17	60.1%	26	28.3%	0.0017
Bi-antiagrégation plaquettaire	9	32.1%	5	5.4%	< 0.001
Insuffisance rénale modérée	0	0%	8	8.7%	0.23
Insuffisance rénale sévère	6	21.4%	13	14.1%	0.52
Anémie	7	25%	17	18.5%	0.45
Vasculopathie	19	67.8%	39	42.4%	0.018
HTA	27	96.4%	82	89.1%	0.42
Insuffisance cardiaque	19	67.8%	55	59.8%	0.44
Diabète	6	21.4%	27	29.3%	0.41
AVC/AIT	1	3.6%	5	5.4%	0.92

Tableau 24: Analyse des co-morbidités des patients traités ou non par anticoagulant (cohorte 2012).

4.2. Cohorte 2013

Les patients traités ou non par anticoagulant ne présentent pas de différence statistiquement significative au niveau de l'âge moyen ($p = 0.1$), du score de CHA2DS2-VASC ($p = 0.12$) ou du score HAS-BLED ($p = 0.06$) (**tableau 25**).

	Éligibles non traités (n=42)	Éligibles traités (n=136)	p
Age	82.4 (+/- 11.34)	79.5 (+/- 9.59)	0.1
CHA2DS2-VASC	4.8 (+/- 1.45)	4.4 (+/- 1.49)	0.12
HAS-BLED	2.54 (+/- 1.06)	2.19 (+/- 1.07)	0.06

Tableau 25: Comparaison des risques hémorragique et thromboembolique des patients traités ou non par anticoagulant (cohorte 2013).

Les patients éligibles non traités sont de manière significative plus fréquemment traités par une mono-antiagrégation plaquettaire ($p = 0.0063$). Sinon, les échantillons de patients éligibles traités ou non sont statistiquement comparables en terme de bi-antiagrégation plaquettaire ($p = 0.54$), insuffisance rénale modérée et sévère (respectivement, $p = 0.12$ et $p = 0.66$), anémie ($p = 0.12$), vasculopathies ($p = 0.34$), HTA ($p = 0.28$), insuffisance cardiaque ($p = 0.99$), diabète ($p = 0.84$) et antécédents d'AVC ou AIT ($p = 0.13$) (**tableau 26**).

	Éligibles non traités		Éligibles traités		p
	n	%	n	%	
Mono-antiagrégation plaquettaire	22	52.4%	40	29.4%	0.0063
Bi-antiagrégation plaquettaire	5	11.9%	10	7.3%	0.54
Insuffisance rénale modérée	4	9.5%	27	19.8%	0.12
Insuffisance rénale sévère	6	14.3%	16	11.7%	0.66
Anémie	18	42.8%	41	30.1%	0.12
Vasculopathie	22	52.4%	60	44.1%	0.34
HTA	38	90.5%	114	83.8%	0.28
Insuffisance cardiaque	25	59.5%	81	59.5%	0.99
Diabète	12	28.6%	41	30.1%	0.84
AVC/AIT	10	23.8%	19	14 %	0.13

Tableau 26: Analyse des co-morbidités des patients traités ou non par anticoagulant (cohorte 2013).

4.3. Comparaison des cohortes 2012-2013

4.3.1. Analyse des risques thromboembolique et hémorragique

Les deux cohortes de patients sont comparables en termes d'âge moyen et de risque thromboembolique, avec un indice $p < 5\%$.

La cohorte de 2013 présente un risque hémorragique statistiquement plus important ($p < 0.05$) (**tableau 27**).

	2012 n = 133	2013 n = 186	p
Age	77.6 (+/- 10.3)	79.9 (+/-10.3)	0.053
CHA2DS2-VASC	4.11 (+/-1.7)	4.46 (+/-1.54)	0.056
HAS BLED	2.02 (+/-1.02)	2.29 (+/-1.1)	0.026

Tableau 27: Analyse des risques thromboembolique et hémorragique des deux cohortes.

4.3.2. Analyse des co-morbidités

En terme de co-morbidités (**tableau 28**), l'insuffisance rénale modérée, l'anémie et les antécédents d'AVC/AIT sont statistiquement plus représentés dans la cohorte de 2013 ($p < 0.05$).

Les deux échantillons sont comparables sur la mono et bi-antiagrégation plaquettaire, l'insuffisance rénale sévère, les vasculopathies, l'HTA, l'insuffisance cardiaque et le diabète.

	2012 (n=133)		2013 (n=186)		p
	n	%	n	%	
Mono-antiagrégation plaquettaire	42	31.6%	64	34.4%	0.596
Bi-antiagrégation plaquettaire	15	11.3%	15	8.1%	0.332
Insuffisance rénale modérée	8	6%	31	16.7%	0.0041
Insuffisance rénale sévère	20	15%	25	15.1%	0.996
Anémie	27	20.3%	65	34.9%	0.00441
Vasculopathie	60	45.1%	84	45.2%	0.993
HTA	112	84.2%	157	84.4%	0.961
Insuffisance cardiaque	77	57.9%	109	58.6%	0.899
Diabète	33	24.8%	54	29%	0.404
AVC/AIT	6	4.5%	31	16.7%	<0.001

Tableau 28: Analyse des co-morbidités des deux cohortes.

4.3.3. Analyse de la pratique de l'anticoagulation

Sur la cohorte de 2012, 92 patients sont éligibles traités par anticoagulants selon les recommandations, et 28 patients sont éligibles non traités (**figure 16 et 17**). Ainsi, 23.3% des patients présentant une FA et relevant d'une prévention thromboembolique ne sont pas traités.

Sur la cohorte de 2013, 136 patients sont éligibles traités par anticoagulants selon les recommandations, et 42 patients sont éligibles non traités (**figure 22 et 23**). Ainsi, 23.6% des patients présentant une FA et relevant d'une prévention thromboembolique ne sont pas traités.

	2012 (n=120)		2013 (n= 178)		p
	n	%	n	%	
Éligibles traités	92	76.7	136	76.4	0.95
Éligibles non traités	28	23.3	42	23.6	0.95

Tableau 29: Proportion des patients éligibles et sous anticoagulant dans les deux cohortes.

Le nombre de patients éligibles traités est statistiquement comparable ($p < 0.05$) dans les deux cohortes (**tableau 29**).

4.4. Comparaison des AOD et AVK

L'étude de la cohorte de 2012 a révélé l'utilisation des AOD chez 2 patients seulement, un nombre insuffisant pour comparer la population sous AOD et celle sous AVK. Ce sous-groupe ne prend donc en compte que les patients issus de la cohorte de 2013. Nous avons constaté que 136 patients étaient éligibles traités sur les 186 patients inclus. Parmi ces patients correctement traités, 31 d'entre eux étaient sous AOD (22.8%), et 105 patients étaient sous AVK (77.2%).

L'âge moyen des patients sous AOD est de 72.8 (+/- 11.9) ans. Leur score CHA2DS2-VASC moyen de 3.48 (+/- 1.52). Leur score HAS BLED moyen de 1.67 (+/- 1.1).

L'âge moyen des patients sous AVK est de 81.5 (+/- 7.8) ans. Leur score CHA2DS2-VASC moyen de 4.71 (+/- 1.26). Leur score HAS BLED moyen de 2.34 (+/-1.01).

Les AOD et AVK sont nouvellement prescrits en proportion équivalentes chez les patients en FA inaugurale puisque 34.4% d'entre eux sont traités par AOD et exactement autant le sont par AVK.

Les patients traités par AOD sont clairement moins âgés ($p < 0.001$), ils présentent un risque thromboembolique ($p < 0.001$) et hémorragique ($p = 0.0019$) significativement moins important que les patients traités par AVK (**tableau 30**).

	AVK	AOD	p
Age	81.5 (+/-7.8)	72.8 (+/-11.9)	< 0.001
CHA2DS2-VASC	4.71 (+/-1.26)	3.48 (+/-1.52)	< 0.001
HAS-BLED	2.34 (+/-1.01)	1.67 (+/-1.1)	0.0019

Tableau 30: Comparaison des risques hémorragique et thromboembolique des patients traités par AVK ou AOD (cohorte 2013).

L'analyse des co-morbidités (**tableau 31**) des patients traités par AVK met en évidence une prévalence plus importante de l'insuffisance rénale modérée et sévère (respectivement, $p=0.0016$ et $p=0.036$), mais aussi de l'anémie ($p=0.02$), l'HTA ($p=0.0016$), l'insuffisance cardiaque ($p=0.007$), et, à une moindre mesure, du diabète ($p=0.043$), comparativement aux patients traités par AOD.

L'échantillon de patients traités par AOD présente une prévalence de vasculopathies ($p=0.054$), d'antécédents d'AVC/AIT ($p=0.62$) et d'utilisation associée de la mono ($p=0.39$) ou bi ($p=0.54$) antiagrégation plaquettaire statistiquement comparables à celles des patients traités par AVK.

	AOD		AVK		p
	n	%	n	%	
Mono-antiagrégation plaquettaire	11	35.5%	29	27.6%	0.39
Bi-antiagrégation plaquettaire	1	3.2%	9	8.6%	0.54
Insuffisance rénale modérée	0	0 %	27	25.7%	0.0016
Insuffisance rénale sévère	0	0 %	17	16.2%	0.036
Anémie	4	12.9%	36	34.3%	0.02
Vasculopathie	9	29%	51	48.6%	0.054
HTA	20	64.5%	93	88.6%	0.0016
Insuffisance cardiaque	12	38.7%	69	65.7%	0.007
Diabète	5	16.1%	37	35.2%	0.043
AVC/AIT	3	9.7%	16	15.2%	0.62

Tableau 31: Analyse des co-morbidités des patients traités par AVK ou AOD.

5. Discussion

5.1. Étude hospitalière

5.1.1. Comparaison aux études antérieures

Au cours de notre étude, nous avons constaté que 23.3% des patients éligibles n'étaient pas traités en 2012, et 23.6% en 2013. Sous réserve d'une évaluation différente du risque thromboembolique par le score CHADS₂, nous avons souhaité comparer nos résultats aux précédentes études.

Comparativement à l'étude américaine publiée en 1999 (11), la proportion de patients éligibles traités est significativement plus importante dans la cohorte de 2012 ($p < 0.001$) ainsi que dans la cohorte 2013 ($p < 0.001$). Précisons que les patients de cette étude étaient ambulatoires.

Comparativement à l'étude européenne de 2004 (12), la proportion de patients éligibles traités est significativement plus importante dans la cohorte de 2012 ($p = 0.02$) ainsi que dans la cohorte 2013 ($p = 0.008$).

Nous n'avons pas pu comparer les résultats de notre étude hospitalière à l'étude américaine de 2006 (13). Nous savons que 64.9% des patients à risque intermédiaire et haut risque thromboembolique sont traités par AVK, sans connaître le nombre de ses patients parmi les 16 007 patients de l'étude.

Les résultats de notre étude sont statistiquement comparables à ceux de la méta-analyse (14) publiée en 2010, aussi bien ceux de notre cohorte de 2012 ($p = 0.11$) que ceux de la cohorte de 2013 ($p = 0.065$).

Toutes les études montrent bien que les anticoagulants sont sous-utilisés dans la FA, avec toutefois une tendance favorable à l'amélioration. En effet, environ 1/3 des patients éligibles ne sont pas traités dans les études antérieures à 2004, contre 1/4 environ dans les études après 2010.

5.1.2. Sous-utilisation des anticoagulants oraux

Comparativement aux études antérieures (11–14), la proportion de patients éligibles non traités est en diminution, traduisant une meilleure pratique de la prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire. Pourtant, les patients restent insuffisamment traités avec un taux de patients éligibles non traités aux alentours de 23% pour les deux cohortes de notre étude.

Il a également été constaté que les anticoagulants étaient sous-utilisés chez les patients hospitalisés pour une FA inaugurale, avec 18% de patients éligibles non traités en 2012 et 26.2% en 2013.

Quelles sont les raisons de cette sous-prescription des anticoagulants dans la FA?

5.1.3. Raisons de l'abstention de traitement

Dans notre étude, les deux cohortes recrutées en 2012 et 2013 ont un âge avancé (77.6 +/- 10.3 ans en 2012 et 79.9 +/- 10.3 ans en 2013) avec d'importantes co-morbidités associées. De fait, ces deux populations présentent un risque thromboembolique et hémorragique élevé.

5.1.3.1. Age

Nous avons pu constater que les patients éligibles traités ou non ont un âge moyen (p=0.3 en 2012 et p=0.1 en 2013) statistiquement comparable. La sous-utilisation des anticoagulants n'est donc pas liée à l'âge des patients.

5.1.3.2. Risque thromboembolique

Les patients éligibles traités ou non présentent un risque thromboembolique statistiquement comparables dans les deux cohortes ($p=0.57$ en 2012 et $p=0.12$ en 2013). Les patients éligibles non traités ne sont donc pas moins à risque de complications thromboemboliques que les patients éligibles traités.

5.1.3.3. Risque hémorragique

Le risque hémorragique est également statistiquement comparable entre ces deux populations dans la cohorte 2013 ($p=0.06$). Le score HAS-BLED est en revanche statistiquement plus élevé chez les patients éligibles non traités dans la cohorte 2012 ($p=0.001$). Le risque hémorragique pourrait être un frein à la prescription des anticoagulants.

Il faut toutefois rappeler qu'un score HAS-BLED élevé n'est pas une contre-indication aux anticoagulants, et qu'il existe un bénéfice clinique aux anticoagulants quel que soit le score HAS-BLED (1,16,92,93).

5.1.3.4. Altération de l'état général avec risque de chute

La raison de ne pas traiter les patients pourtant éligibles la plus fréquemment évoquée dans les dossiers médicaux est l'altération de l'état général avec risque de chute. Ce motif représente 36% des abstentions de traitement en 2012 et 32% en 2013.

Pourtant, selon une étude de 1999 (87), le risque de chute sur la survenue d'hémorragies intracrâniennes n'est significatif qu'à partir de 300 chutes par an environ. Toutefois, rappelons que cette étude ne tient pas compte des autres sites hémorragiques.

L'altération de l'état général n'est pas une contre-indication à une anticoagulation, bien que certaines étiologies associées puissent en être une (lésion néoplasique à potentiel hémorragique par exemple).

Dans le cas de nos cohortes, l'altération de l'état général avec risque de chute faisait référence à une personne âgée (âge moyen 85.1 +/- 2.4 ans en 2012 ; âge moyen 88.5 +/- 4.2 ans en 2013) en perte d'autonomie dans 100% des cas. Il n'était pas rapporté dans les dossiers informatisés la notion de chute quotidienne.

5.1.3.5. Antiagrégants plaquettaires

L'utilisation d'une bi-antiagrégation plaquettaire est une raison de ne pas traiter 21% des patients éligibles non traités en 2012 et 17% en 2013. Dans l'évaluation du sur-risque hémorragique, l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en mono ou bithérapie est statistiquement plus représentée chez les patients éligibles non traités de la cohorte de 2012 ($p=0.0017$ pour la monothérapie ; $p< 0.001$ pour la bithérapie). Sur la cohorte de 2013, seule l'utilisation de la mono-antiagrégation plaquettaire est statistiquement plus importante chez les patients éligibles non traités ($p=0.0063$).

Il est important de signaler que sur la cohorte de 2012, parmi les patients éligibles non traités, 9 d'entre eux sont sous bi-antiagrégation plaquettaire dans un contexte de syndrome coronarien aigu, et 17 patients sont sous mono-antiagrégation plaquettaire. Parmi ces 17 patients, 64% d'entre eux sont ainsi traités pour une maladie athéromateuse documentée, tandis que les 36% de patients restants sont sous mono-antiagrégation plaquettaire en prévention primaire ou prévention thromboembolique.

En 2013, 5 patients sont sous bi-antiagrégation plaquettaire dans un contexte de syndrome coronarien aigu, et 22 sont sous mono-antiagrégation plaquettaire. Parmi ces 22 patients, 4.5% sont traités pour une péricardite, 68.2% pour une maladie athéromateuse documentée et 27.3% en prévention primaire ou prévention thromboembolique.

L'ESC (1) recommande la trithérapie (AVK associée à une bi-antiagrégation plaquettaire) en cas de syndrome coronarien aigu, avec utilisation au long cours de l'AVK seul.

Nous constatons que l'utilisation des antiagrégants plaquettaires constitue un frein à la prescription des anticoagulants. Ils constituent un facteur de risque hémorragique pris en compte dans le calcul du score HAS-BLED. Pourtant, l'indication des antiagrégants plaquettaire devrait être réévaluée car ceux-ci pourraient être arrêtés au profit des AVK chez de nombreux patients.

5.1.3.6. Anémie

L'anémie est la raison évoquée pour ne pas traiter par anticoagulants 3% des patients éligibles non traités en 2012 et 12% d'entre eux en 2013. Or nous avons pu constater que l'anémie et les antécédents hémorragiques sont statistiquement comparables chez les patients éligibles traités ou non de la cohorte 2012 ($p=0.45$) et celle de 2013 ($p=0.12$).

L'hémorragie active est une contre-indication à l'utilisation des anticoagulants. Les autres causes d'anémie et les antécédents ne constituent pas quant à eux une contre-indication à leur prescription. Cela incite en revanche à la prudence et donc à une surveillance étroite de la numération formule sanguine et des manifestations hémorragiques.

Nous constatons donc que les principales raisons évoquées de ne pas traiter les patients éligibles, à savoir l'altération de l'état général et risque de chute, la bi-antiagrégation plaquettaire, et l'anémie sont les mêmes dans les deux cohortes. De même, le cas de nombreux patients n'ont pas été discutés dans les dossiers médicaux dans ces deux cohortes. En synthèse, la crainte du risque hémorragique (risque de chute, antiagrégant plaquettaire, anémie) est la principale raison de ne pas traiter par anticoagulant.

Au cours de cette étude, les raisons de ne pas traiter par anticoagulants ne sont pas toujours justifiées. Les patients présentant une contre-indication aux anticoagulants ne sont pas traités à raison. En revanche, les patients éligibles non traités pourraient être mieux pris en charge :

- en se référant aux bilans d'anémie : le patient présente-il réellement une anémie sur hémorragie active ?
- le risque de chute et donc d'hémorragie intracrânienne ou autre hémorragie grave surpasse-t-il le risque d'AVC ?
- l'utilisation des antiagrégants plaquettaires est-elle justifiée, ne pourrait-on pas les substituer par un anticoagulant oral ?

La mise en place d'un traitement anticoagulant doit toujours s'accompagner d'une réflexion sur les antécédents du patient, ses traitements et leur pertinence, la situation actuelle.

5.1.4. Apport des AOD

Nous avons pu constater que parmi les patients éligibles traités de la cohorte de 2013, 22.8% d'entre eux étaient traités par AOD. La primo-prescription se faisait par AOD ou AVK dans une proportion strictement identique, soit 34.4% des patients pour les deux traitements.

Les AOD sont donc en moyenne moins fréquemment utilisés que les AVK dans la FA, mais sont nouvellement prescrits en proportion équivalente. Les AOD concernent donc une part importante des patients éligibles traités et qui tendrait à augmenter avec le temps. Nos résultats correspondent à la tendance observée lors de l'étude de l'Assurance Maladie publiée en 2013 (**figure 13 et 14**) (71,94).

En dépit de ce constat, la proportion de patients éligibles traités dans les cohortes de 2012 et 2013 est statistiquement comparable ($p=0.95$), et les principales raisons de ne pas initier de traitement anticoagulant sont retrouvées dans ces deux cohortes. En d'autres termes, les patients éligibles non traités lorsque seuls les AVK étaient utilisés en 2012 ne le sont pas davantage en 2013 lorsque les AOD représentent une part importante des anticoagulants oraux prescrits.

Pourquoi les AOD, avec leur bénéfice clinique et leur plus grande facilité d'utilisation ne permettent-ils pas une amélioration de nos pratiques dans la prescription d'anticoagulants oraux dans la FA? Comment pouvons-nous donc améliorer notre prise en charge de la prévention thromboembolique dans la FA?

Nous avons pu observer que sur la cohorte de 2013, les patients traités par AVK et ceux traités par AOD sont très différents.

En effet, les patients traités par AOD, âgés en moyenne de 72.8 +/- 11.9 ans sont significativement moins âgés que les patients traités par AVK ($p < 0.001$). Le risque thromboembolique est également moindre, avec un score CHA2DS2-VASC moyen de 3.48 +/- 1.52 ($p < 0.001$). La population traitée par AOD présente un risque hémorragique significativement inférieur, avec un score HAS-BLED moyen de 1.67 +/- 1.1 ($p=0.0019$).

En termes de co-morbidités, la prévalence de l'insuffisance rénale modérée et sévère est significativement moindre chez les patients traités par AOD (respectivement, $p=0.0016$ et $p=0.036$). En effet, nous n'avons retrouvé dans cette étude aucun patient présentant une insuffisance rénale, quelle que soit son degré de sévérité, traité par AOD. Or nous savons que l'apixaban et le dabigatran sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère, seul le rivaroxaban pouvant être utilisé à ce stade. Il est en revanche possible d'utiliser les trois AOD en cas d'insuffisance rénale modérée. Cela traduit clairement une réticence à l'utilisation des AOD dans le contexte d'une insuffisance rénale, nécessitant des précautions d'emploi et une adaptation posologique des traitements.

De même, la prévalence significativement moindre de l'anémie et des antécédents hémorragiques chez les patients sous AOD ($p=0.02$) tendrait à montrer une réticence à leur utilisation dans ce contexte. Cela pourrait être dû notamment à l'absence de contrôle de routine de l'activité anticoagulante ainsi qu'à l'absence d'antidote en cas de complications hémorragiques.

Donc les AOD ne semblent pas avoir amélioré nos pratiques dans la prévention thromboembolique au cours de la FA non valvulaire. Cela est-il dû au fait qu'il s'agisse d'une nouvelle classe thérapeutique ? Les AOD sont-ils méconnus dans la pratique quotidienne ? Leur utilisation pourrait-elle être facilitée par une FMC ?

Notre étude ne permet pas de répondre clairement à cette question, même si des éléments de réponse semblent apparaître. En ce sens, le questionnaire destiné aux médecins libéraux de Dordogne est susceptible d'apporter un complément de réponse.

5.1.5. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle quantitative rétrospective. Les patients ont été inclus dans les deux cohortes sur une courte période, entre le 1^{er} mai 2012 et le 30 juillet 2012, puis entre le 1^{er} mai 2012 et le 30 juillet 2013.

Du fait de la faible taille des échantillons (133 patients en 2012 et 186 patients en 2013), cette étude possède un pouvoir statistique faible.

Les patients ont été inclus de manière consécutive, ils n'ont pas été « sélectionnés ». Tout patient hospitalisé dans le service de cardiologie durant ces périodes pour une fibrillation atriale non valvulaire a donc été inclus. Les périodes et durées de recrutement ont été définies arbitrairement. Cette étude représente bien une réalité sur les pratiques actuelles d'un service de cardiologie.

Le recueil des données a pu être réalisé de manière fiable grâce à l'informatisation des données médicales. Le score CHA2DS2-VASC a pu être rigoureusement calculé. Toutefois, en ce qui concerne le score HAS-BLED, le critère « INR labile » attribuant 1 point supplémentaire au score, ne peut pas être évalué de manière fiable au cours d'une étude hospitalière (durée de séjour insuffisante). Seuls les patients dont il en était fait mention dans le dossier médical ont eu ce critère attribué, soit 4 patients sur les 319 patients recrutés.

5.2. Questionnaire destiné aux médecins

Bien que ce type de questionnaire soit d'interprétation délicate, et ne permette pas de conclure formellement, il peut apporter un certain nombre d'éléments de réponse à la sous-utilisation des anticoagulants oraux dans la FA et l'utilisation des AOD. Cette enquête est le témoin d'une pratique médicale. Toutefois, nous n'avons recueilli que 102 réponses, soit 23.5% des médecins contactés par le Conseil de l'Ordre des Médecins de Dordogne.

Sont concernés principalement des médecins généralistes forts d'une grande expérience puisque la durée moyenne d'exercice est de 20.8 +/- 10.9 années et tous sont confrontés à la fibrillation atriale.

5.2.1. Évaluation des risques

Malgré la forte expérience de nos médecins répondants, nous avons pu constater une sous-utilisation des scores de risque thromboembolique et hémorragique. Seuls 26.5% des médecins répondants utilisent le score CHA2DS2-VASC, recommandé par les différentes sociétés savantes de cardiologie (1,16,51–53), et seulement 53% des médecins répondants utilisent les scores CHA2DS2-VASC ou CHADS2. Les 47% restants évaluent le risque thromboembolique d'une manière autre, non validée.

En ce qui concerne l'évaluation du risque hémorragique, le score HAS-BLED recommandé (1,16,78) n'est utilisé que par 23.5% des médecins. En somme, 76.5% des médecins ne peuvent évaluer le risque hémorragique de façon fiable et validée.

5.2.2. Gestion des AVK

5.2.2.1. Prescription des AVK

La majorité des médecins, soit environ 65%, débutent eux-mêmes les traitements AVK, témoin d'une pratique ancienne et habituelle. L'utilisation des AVK pose toutefois des problèmes à la majorité des médecins, puisque seuls 8.8% d'entre eux ont déclaré n'avoir aucune difficulté avec ces traitements.

5.2.2.2. Difficultés liées aux AVK

La labilité de l'INR est au premier plan (64.7%), témoin d'une grande variabilité intra-individuelle. Le temps consacré à l'équilibration de l'INR est un problème rencontré par près de la moitié des médecins répondeurs, soit 47% d'entre eux.

L'éducation thérapeutique pose problème à 53% des patients, or il a été montré qu'une bonne éducation thérapeutique permettait une nette réduction des complications hémorragiques, en particulier chez les sujets âgés (79). La mauvaise observance des patients, qui entre également dans le cadre de l'éducation thérapeutique, est également une difficulté majeure puisque rapportée par 39.2% des médecins.

Par ailleurs, une grande majorité des médecins, soit 86.3% d'entre eux, pensent que le contrôle de l'INR peut avoir un impact positif sur le patient en termes d'observance et d'éducation. Cela est tout de même à nuancer avec le fait que près d'un quart des médecins, 23.5%, rapportent des plaintes de leurs patients au sujet de ces contrôles.

5.2.2.3. Vers une simplification des AVK

Afin de réduire les difficultés liées à la gestion des AVK, il serait envisageable de revoir nos modalités de surveillance des AVK, comme cela a été évoqué par Le Heuzey (59) et certains médecins interrogés. Cela permettrait de simplifier la gestion des AVK mais également d'améliorer nos pratiques.

La mesure de l'INR capillaire offre plusieurs possibilités de prise en charge, en fonction du profil de patient (97):

- L'autogestion implique que le patient effectue son INR et adapte lui-même la posologie des AVK. Permettre à certains patients de gérer leur anticoagulation peut les responsabiliser par rapport à leur traitement et améliorer leur qualité de vie. Il a été observé que les patients effectuent des contrôles plus fréquents de leur INR, n'ayant pas besoin de se rendre dans un laboratoire ou chez leur médecin. De plus, cela permet une adaptation rapide en cas d'INR hors de la zone thérapeutique. Ce type d'appareil permet aussi des contrôles plus faciles de l'INR en cas de voyage, de problème de santé intercurrent ou de modification de l'alimentation. Ces appareils d'auto-mesure ne doivent être proposés qu'à des patients rigoureusement sélectionnés (nécessitant une anticoagulation au long cours, motivés, etc.).
- L'autocontrôle implique que le patient effectue son INR à domicile et contacte son médecin pour adapter la posologie des AVK. Les avantages sont de pouvoir rapprocher les contrôles et d'éviter des déplacements au cabinet médical.
- Un contrôle capillaire de l'INR au cabinet médical permet une gestion plus rapide et moins invasive de l'anticoagulation. En effet, le résultat et les modifications de posologie des AVK peuvent être discutés immédiatement avec le patient et le médecin peut profiter de ce moment pour améliorer les connaissances du patient. Cette méthode est également adaptée aux patients ayant des difficultés à adapter eux-mêmes la posologie des AVK ou effectuer leurs contrôles.

La prescription d'un appareil d'auto-mesure doit s'accompagner d'un enseignement dispensé par des médecins et des infirmières formés (maniement de l'appareil, compréhension de la gestion de l'anticoagulation, etc.) (97).

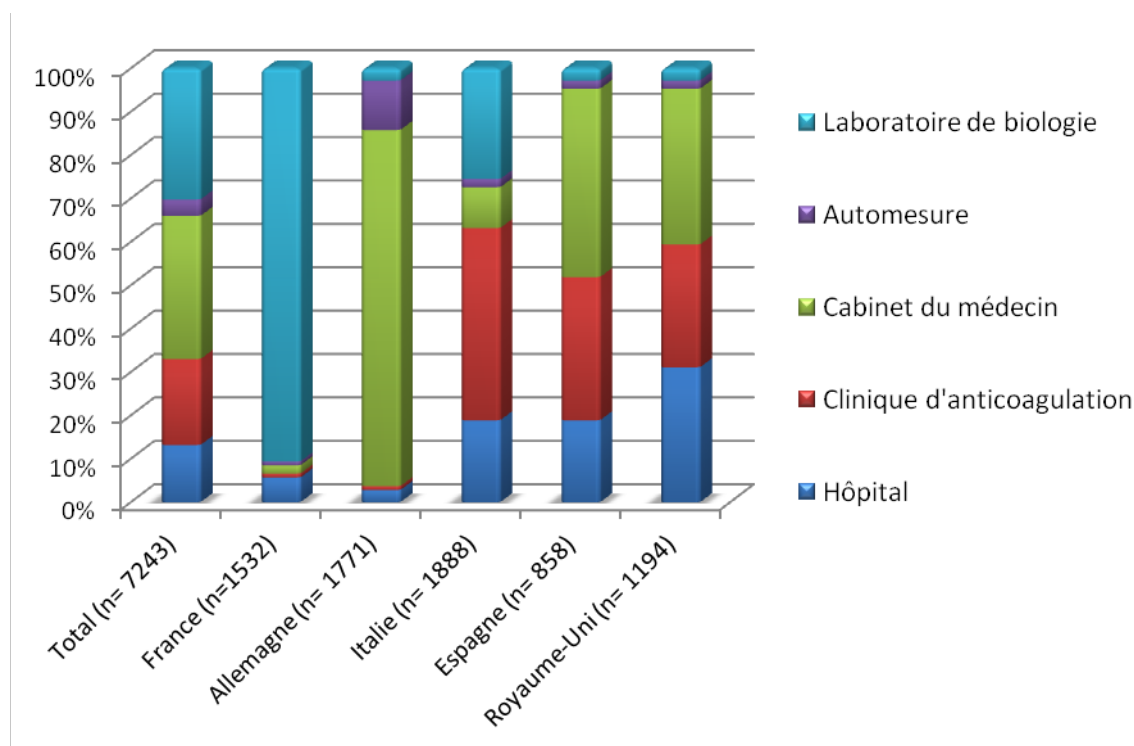


Figure 37: Lieux de mesure de l'INR dans les 5 pays d'Europe de l'Ouest les plus peuplés (59).

Dans cette étude de Le Heuzey (59) comparant l'anticoagulation dans les 5 pays d'Europe de l'Ouest les plus peuplés, nous pouvons constater que la gestion des AVK en France repose quasi-exclusivement sur la mesure de l'INR dans les laboratoires de biologie (**figure 37**).

Plusieurs études ont été réalisées mettant en évidence le bénéfice de l'autogestion comparativement aux contrôles classiques réalisés en laboratoire.

Ainsi, une étude allemande publiée en 1999 par Sawicki (98) réalisée sur 179 patients a montré que la variabilité de l'INR était significativement moindre chez les patients en

autogestion ($p < 0.01$). Le temps passé dans la zone thérapeutique était plus important également dans ce groupe ($p < 0.01$), avec une qualité de vie jugée meilleure.

Une étude publiée en 2001 par Körtke et Körfer (99) a comparé les complications thromboemboliques et hémorragiques chez 1200 patients ayant reçu une valve prothétique et traités par AVK. Le contrôle de l'INR était fait par le médecin traitant dans un groupe et par autogestion dans le deuxième groupe. Le temps passé dans la zone thérapeutique était de 60% dans le premier groupe et de 78% dans le deuxième groupe ($p < 0,001$). La survenue de complications thromboemboliques et hémorragiques sévères était significativement moins fréquente dans le groupe 2 (4,7% contre 2,9%, soit $p=0,04$).

L'amélioration de l'utilisation des AVK pourrait donc passer par une modification de son monitoring. L'autogestion chez les patients autonomes et formés à l'adaptation posologique, l'autocontrôle à domicile et l'INR capillaire au cabinet du médecin pourrait permettre une simplification dans la gestion des AVK et une amélioration du temps passé dans la zone thérapeutique. En ce sens, la France devrait pouvoir harmoniser ses pratiques avec ses voisins européens.

5.2.3. Évènements liés aux AVK

Plus de la moitié des médecins répondants, 57.8% précisément, ont été confrontés à une complication thromboembolique sous AVK, et 75.5% des médecins ont été confrontés à des évènements hémorragiques graves. L'efficacité des AVK n'apparaît donc pas optimale dans la prévention thromboembolique, et la mise au point de nouveaux traitements semble effectivement nécessaire.

5.2.4. Utilisation des AOD

Les AOD semblent progresser dans le paysage de l'anticoagulation dans la FA (71,94). En effet, les médecins sont assez fréquemment questionnés sur ces traitements par leurs patients (39.2%), et eux-mêmes prennent l'initiative de leur en parler pour 57.8% d'entre eux.

Malgré cela, la tendance observée à l'analyse des résultats tend plutôt vers une méconnaissance des AOD par les médecins. Bien qu'environ 70% d'entre eux estiment avoir une bonne connaissance de ces produits, et que 62% estiment bien connaître leurs modalités d'utilisation, il apparaît qu'à peine plus de la moitié des médecins, 54%, se sent bien formé et informé sur ces traitements. Seuls 8.2% des médecins déclarent que leurs patients sous AOD ont un carnet de suivi, alors que cela est préconisé par l'ANSM, l'ESC et l'EHRA (65,73). De plus, seuls 24% des médecins confrontés à des effets indésirables liés aux AOD ont fait une déclaration aux autorités de santé.

L'analyse des vecteurs de diffusion de l'information sur les AOD met en évidence le rôle mineur de nos institutions en France telles que l'HAS ou l'ANSM, puisque seuls 20% des médecins sont informés par elles. Les publications scientifiques concernent 67.6% des médecins, et ont donc un rôle majeur dans la diffusion de l'information. Malgré cela, 17.6% des médecins ne parviennent pas à dégager de ces publications une pratique uniforme. De plus, près de 12% des médecins répondent dans l'attente de davantage d'études sur les AOD.

Il convient toutefois de préciser un élément: la taille de la cohorte des différentes études. En effet, les études sur les AVK (AFASAK, BAATAF, SPAF1, CAFA, SPINAF, EAFT, SPAF2, SPAF3) (35–42) ayant fait de ce traitement la référence dans la prévention thromboembolique étaient réalisées sur des cohortes comprenant entre 388 et 1330 patients. Les cohortes des études sur les AOD (46,48,50) (RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE) étaient nettement plus conséquentes (respectivement 18 113 patients, 14 264 patients, 18 201 patients).

La majorité des médecins répondent, soit 83.3% d'entre eux, ont des patients traités par AOD. Nous avons déjà constaté que ces médicaments progressaient dans le paysage des anticoagulants oraux. Malgré cela, les médecins généralistes n'en sont les primo-prescripteurs

que dans 16.5% des cas, alors que les cardiologues en sont les primo-prescripteurs dans 75% des cas. Cela met clairement en évidence la réticence des médecins généralistes à la prescription des AOD, surtout lorsque l'on constate que 65% d'entre eux initie des traitements par AVK.

En réponse à cette tendance, les médecins mettent en avant différents arguments:

- L'absence d'antidote et de moyen de routine de contrôle de l'activité anti-Xa et IIa. Les antidotes sont en cours de développement, aussi bien pour les inhibiteurs directs de la thrombine que pour les anti-Xa (77). Les moyens de contrôle de l'activité anti-Xa et IIa existent mais ne peuvent être utilisés dans la pratique quotidienne (65,70).
- Un manque de recul et d'expérience vis-à-vis de ces traitements est également mis en avant par des médecins, l'arrivée des AOD sur le marché ne datant que de 2008.
- Un manque d'objectivité de la part des laboratoires pharmaceutiques et des délégués médicaux, qui représentent pourtant un important vecteur d'information pour 57.8% des médecins répondeurs.

En ce qui concerne les complications sous AOD, 34.1% des médecins ayant des patients sous AOD ont été confrontés à des effets indésirables. Une grande majorité de ces médecins, soit 87.1%, n'ont pas été confrontés à des complications thromboemboliques sous AOD. Cela peut-être attribué à un meilleur rapport bénéfice-risque des AOD comparativement aux AVK, mais traduit surtout une expérience des médecins et un recul limités vis-à-vis des AOD.

Il apparaît prématuré de conclure que les AOD ont changé nos pratiques. Ils ne sont actuellement prescrits que chez patients, jeunes, à faible risque hémorragique et thromboembolique, principalement par des cardiologues.

Il est cependant probable que l'amélioration des connaissances sur la pratique des AOD permettra une plus large utilisation de ces thérapeutiques. De même, l'amélioration de nos pratiques dans la FA passera par une meilleure gestion des AVK pour une plus large utilisation chez les patients éligibles.

5.3. Concept Evidence-Based Medicine

Le concept d'Evidence-Based Medicine (EBM) (100) a été développé par les épidémiologistes canadiens de la McMaster Medical School au début des années 80 en réponse à l'accroissement constant des données publiées à assimiler et intégrer à la pratique. Dans cette approche, la décision s'appuie sur des faits, et non sur des opinions ou des sentiments. Les données de qualité ne reposent plus sur la physiopathologie ou sur l'expérience, mais répondent aux critères de l'épidémiologie clinique.

L'EBM est une approche qui s'efforce de fonder, autant que possible, les décisions cliniques sur les données actuelles les plus probantes en termes de preuves issues de la recherche médicale. Par preuves, on entend les études cliniques systématiques, en particulier les essais contrôlés randomisés et les méta-analyses. Une approche décisionnelle exclusivement intuitive conduit à des conséquences délétères : croire que son opinion a la même valeur que les résultats d'une étude méthodologiquement correcte, prendre son ignorance pour les réelles limites de la connaissance médicale (100). Cette conception de l'EBM tend toutefois à minimiser l'expérience clinique du praticien.

Ainsi, Sackett propose en 2000 (101) une nouvelle définition du concept EBM, soit l'intégration des meilleures données de la recherche à la compétence clinique du soignant et aux valeurs du patient.

En aucun cas ces preuves ne peuvent remplacer le jugement ou l'expérience du médecin. Dans le cadre de cette démarche, les décisions cliniques peuvent être définies comme un modèle à trois composantes : les circonstances de soin et la situation clinique, les meilleures données actuelles de la recherche clinique et les préférences du malade en matière de soins (**figure 37**) (102).

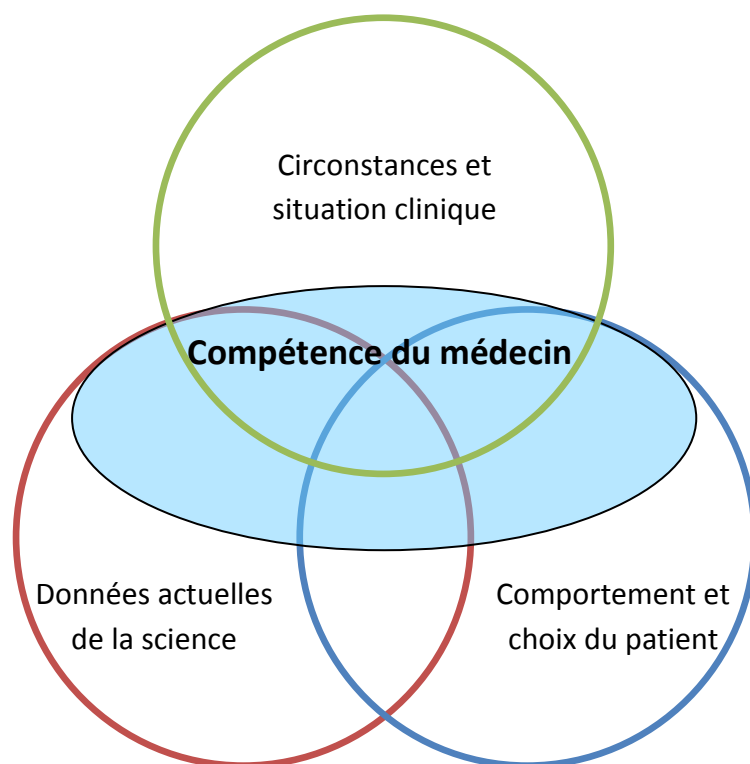


Figure 38: Le modèle à trois composantes du concept Evidence-Based Medicine (102).

La pratique de l'EBM implique l'utilisation de standards de qualité dans la recherche et l'évaluation de l'information pertinente correspondant au problème clinique rencontré. Elle nécessite une évaluation des avantages et inconvénients des résultats obtenus en fonction des caractéristiques propres à chaque patient. Cette approche de la médecine a pour finalité d'améliorer la qualité des soins apportés aux patients, en améliorant la qualité des jugements cliniques (100,103).

Nous avons pu constater dans les réponses à notre questionnaire quelques discordances avec ce concept.

Ainsi, les risques thromboembolique (chez 47% des médecins) et hémorragique (chez 68.6% des médecins) ne sont pas évalués à l'aide de score validés dans cette indication. Les données actuelles de la science ne sont donc pas connues des médecins ou simplement pas utilisées.

De même, une part importante des médecins répondants, 63.7% précisément, utilisent parfois les antiagrégants dans la prévention thromboembolique au cours de la FA. Pourtant,

les données actuelles recommandent leur utilisation chez les patients présentant une contre-indication aux anticoagulants ou chez ceux refusant les anticoagulants (1,16).

Par ailleurs, l'instauration d'un traitement anticoagulant fait l'objet d'une discussion bénéfice-risque chez 95% des médecins répondants, mais le patient n'est acteur de cette décision chez seulement 66% des médecins. Or le patient et ses préférences est une des trois composantes fondamentales de l'EBM (100,103).

Plusieurs médecins ayant répondu à notre questionnaire proposaient, dans le but d'améliorer nos pratiques, une uniformisation des pratiques. Cela passerait par le partage de nos expériences, et une meilleure diffusion de l'information des recommandations des sociétés savantes concernées, éléments clés du concept de l'EBM. Un peu moins de la moitié des médecins, soit 48%, estiment que le partage d'information et la coopération, entre les différents intervenants dans la prise en charge de la FA, ne sont pas satisfaisants.

6. Conclusion

La fibrillation atriale est une pathologie fréquente et grave, dont la prévalence augmente avec l'âge. Cette arythmie expose à un risque important de complications thromboemboliques, notamment l'accident vasculaire cérébral. La FA a donc un lourd retentissement en termes de morbi-mortalité et de coût socio-économique.

La prévention de ces complications thromboemboliques repose principalement sur l'utilisation des AVK, mais également depuis quelques années sur les AOD. En dépit de toutes les études ayant montré un bénéfice clinique net à l'utilisation de ces anticoagulants oraux dans la prévention thromboembolique au cours de la FA, ceux-ci restent sous utilisés dans cette indication. Cela a été montré dans de nombreuses études et méta-analyses, ainsi qu'au cours de notre étude au Centre Hospitalier de Périgueux au cours de laquelle environ 23% de patients éligibles ne sont pas traités.

Les raisons de la sous-utilisation des anticoagulants oraux sont principalement le sur-risque hémorragique. Notre étude tend à montrer qu'il serait surtout lié à l'anémie, quelle que soit son étiologie, l'utilisation concomitante d'antiagrégants plaquettaires, le risque de chute. Tous ces éléments ne constituent cependant pas des contre-indications à l'utilisation des anticoagulants oraux. L'âge, évoqué comme raison de ne pas traiter dans les anciennes études, constitue un facteur de risque thromboembolique supplémentaire.

Nous avons également pu mettre en évidence d'autres éléments participant à cette sous-utilisation des anticoagulants oraux en fonction des réponses des médecins de Dordogne à notre questionnaire. Les scores de risque thromboemboliques et hémorragiques ne sont pas utilisés malgré les recommandations diffusées par les sociétés savantes. Les médecins décrivent des difficultés dans l'utilisation des AVK comme la gestion de l'INR, l'éducation thérapeutique des patients pourtant primordiale dans la prise en charge d'une pathologie chronique. Des améliorations pourraient être apportées, d'ailleurs réclamées par de nombreux médecins, comme l'auto-mesure de l'INR et la réalisation de séances d'éducation thérapeutique des patients par du personnel formé.

Les AOD sont de plus en plus prescrits depuis leur arrivée sur le marché des anticoagulants oraux, avec une efficacité au moins aussi grande que celle des AVK, pour une utilisation plus simple. Pourtant, nous avons pu constater au cours de notre étude hospitalière que cela n'a permis d'améliorer la prévention thromboembolique dans la FA. Les AOD sont prescrits chez des patients aux risques hémorragiques et thromboemboliques moindres que ceux sous AVK.

Les AOD sont principalement prescrits par les cardiologues, et sont plutôt méconnus des médecins généralistes. De fait, il existe une certaine réticence à leur utilisation. Cela est expliqué par l'absence d'antidote en cas de complication hémorragique grave, l'absence de possibilité de mesure de l'activité anticoagulante en routine, le manque de recul. Les médecins interrogés sont demandeurs d'une information claire et objective des indications et non-indications de ces AOD. Une meilleure coopération entre les différents intervenants dans la prise en charge de la FA est également souhaitée par de nombreux médecins. Nous pourrions envisager la création de réunions entre médecins hospitaliers et libéraux, toutes spécialités confondues, afin de mettre en place un réseau sur la fibrillation auriculaire.

Nier que les AOD apportent un progrès est déraisonnable, de même que penser que les AVK ne gardent pas toute leur place dans la prise en charge des patients en FA. Les bons résultats des études sur les AOD ne peuvent être retrouvés en vie réelle que si les indications, contre-indications et modalités de surveillance sont scrupuleusement respectées, comme pour les AVK d'ailleurs. Les AVK gardent toute leur place, en particulier chez les patients n'ayant jamais présenté ni accident thromboembolique, ni accident hémorragique. Ils sont toujours également indiqués chez les patients ayant une FA dite valvulaire, c'est-à-dire avec une prothèse valvulaire mécanique ou une valvulopathie rhumatismale.

Il serait intéressant de réaliser une étude similaire à celle que nous avons menée en comparant l'année 2012 aux années à venir, afin de mieux constater les progrès amenés par les AOD, ainsi que ceux engendrés par une meilleure utilisation des AVK.

Références bibliographique

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 ; 31(19):2369–429.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart Br Card Soc*. 2001; 86(5):516–21.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110 (9):1042–6.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98(10):946–52.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002; 113(5):359–64.
6. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke J Cereb Circ*. 2001; 32(11):2559–66.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12):857–67.
8. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. 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; 370(9586):493–503.
9. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc*. 2002; 288(19):2441–8.
10. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367 (9526): 1903-12.

11. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med.* 1999; 131(12):927–34.
12. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2005; 26(22):2422–34.
13. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke J Cereb Circ.* 2006; 37(4):1070–4.
14. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010; 123(7):638–45.e4.
15. Haute Autorité de santé (HAS). Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitaminé K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®); 2013.
16. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33(21):2719–47.
17. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Feb;104(2):115–24.
18. De Peretti C, Grimaud O. Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne: apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, 2008-2009. 2012; 1–6.
19. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide - Affection de longue durée. Accident vasculaire cérébral. 2007.
20. Hohnloser SH, Duray GZ, Baber U, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *Eur Heart J.* 2008; Supplement 10:4–10.
21. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010; 31(8):967–75.
22. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(1):183–7.

23. Wong CX, Brooks AG, Lau DH, Leong DP, Sun MT, Sullivan T, et al. Factors associated with the epidemic of hospitalizations due to atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012; 110(10):1496–9.
24. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2009; 11(4):423–34.
25. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* 2008; 29(17):2125–32.
26. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006; 119(5):448.e1–19.
27. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30(6):473–83.
28. Le Heuzey J-Y, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J.* 2004; 147(1):121–6.
29. Schved J. MB7: Hématologie. Physiologie de l'hémostase. H3-Hémostase [Internet]. 2007. Available from: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf
30. Pollock BE. Clinical experience with warfarin (coumadin) sodium, a new anticoagulant. *J Am Med Assoc.* 1955; 159(11):1094–7.
31. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire: ce qu'il faut savoir [Internet]. 2012. Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/41141/535629/version/1/file/Point-Info-Nouveaux+AnticoagulantsOraux+250412.pdf>
32. VIDAL Hoptimal. Monographie du Préviscan [Internet]. 2014. Available from: <http://www.vidal.fr/recherche/index/q:previscan/>
33. VIDAL Hoptimal. Monographie Coumadine [Internet]. 2014. Available from: <http://www.vidal.fr/recherche/index/q:coumadine/>
34. VIDAL Hoptimal. Monographie Sintrom [Internet]. 2014. Available from: <http://www.vidal.fr/Medicament/sintrom-15070.htm>
35. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989; 1(8631):175–9.

36. Singer DE, Hughes RA, Sauvigne AE, Stockman M, et al. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation.. *N Engl J Med.* 1990; 323(22):1505–11.
37. Cairns JA. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991; 84(2):527–39.
38. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18(2):349–55.
39. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327(20):1406–12.
40. Koudstaal PJ. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993; 342(8882):1255–62.
41. Connolly S. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet.* 1994; 343(8899):687–91.
42. Mc Bride R. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996; 348(9028):633–8.
43. VIDAL Hoptimal. Monographie Pradaxa [Internet]. 2014. Available from: <http://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196.htm>
44. VIDAL Hoptimal. Monographie Xarelto [Internet]. 2014. Available from: <http://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-113989.htm>
45. VIDAL Hoptimal. Monographie Eliquis [Internet]. 2014. Available from: <http://www.vidal.fr/Medicament/eliquis-124227.htm>
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12):1139–51.
47. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010; 363(19):1875–6.
48. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10):883–91.
49. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364(9):806–17.

50. 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):981–92.
51. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001; 285(22):2864–70.
52. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342:d124.
53. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137(2):263–72.
54. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke J Cereb Circ*. 2010; 41(12):2731–8.
55. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):257S – 298S.
56. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004; 141(10):745–52.
57. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(8):1231–6.
58. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009; 102(2):268–78.
59. Le Heuzey J-Y, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost*. 2014; 111(5):833–41.
60. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011; 4(1):22–9.

61. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(1):e000067.
62. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H-F, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007 Feb; 167(3):239–45.
63. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) [Internet]. 2012. Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/6187/59989/version/12/file/Bon+usage+AVK+actualis%C3%A9+juillet+2012.pdf>
64. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10):1095–106.
65. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
66. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. 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 [Internet]. 2007. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
67. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES). Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins (ENEIS). Description des résultats 2009 Rapport final [Internet]. 2011. Available from: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/serieetud110.pdf>
68. Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse des recommandations professionnelles. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. 2008. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-synthese_des_recommandations_v2.pdf
69. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. 2014 . Available from: <http://lecrat.org/sommaireFR.php3>
70. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2013; 15(5):625–51.

71. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Nouveaux anti-coagulants oraux: une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation [Internet]. 2013. Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>
72. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012; 163(6):931–7.e1.
73. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013; 34(27):2094–106.
74. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(3):326–43.
75. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitaminé K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch Etude NACORA-Switch [Internet]. 2014. Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/64711/828903/version/4/file/NACORA+-etude+ANSM juillet2014.pdf>
76. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Étude “en vie réelle” du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitaminés K Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés) [Internet]. 2014. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/64713/828917/version/3/file/NACORA_CNAMTS juillet2014.pdf
77. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013; 19(4):446–51.
78. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011; 106(6):997–1011.
79. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med.* 2004; 164(18):2044–50.

80. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005; 149(4):650–6.
81. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012; 126(7):860–5.
82. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med*. 2004; 19(8):879–86.
83. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med*. 2005; 165(2):189–92.
84. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013; 127(5):634–40.
85. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(9):891–900.
86. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(20):2141–7.
87. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998; 105(2):91–9.
88. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998; 105(2):91–9.
89. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006; 151(3):713–9.
90. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138(5):1093–100.

91. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(4):395–401.
92. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a “real world” nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011; 106(4):739–49.
93. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a “real world” atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2012; 107(3):584–9.
94. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 [Internet]. 2013. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/56121/722465/version/1/file/Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf
95. Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ*. 2014; 17(8):587–98.
96. Williams A. QALYS and ethics: a health economist’s perspective. *Soc Sci Med* 1982. 1996; 43(12):1795–804.
97. Camp-Wachsmuth M, Humair J-P, Boehlen F. Avantages du contrôle de l’anti-coagulation orale par INR capillaire. *Rev Med Suisse*. 2009; 5:1864–7.
98. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA*. 1999; 281(2):145–50.
99. Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg*. 2001; 72(1):44–8.
100. Delvenne C, Pasleau F. How to practically solve diagnostic or therapeutic problems in an EMB process? *Rev Médicale Liège*. 2000; 55(4):226–32.
101. Sackett DL, St Raus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. 2d ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
102. Haynes RB, De Vereaux PJ, Guyatt GH. La compétence du clinicien à l’ère de la médecine fondée sur les niveaux de preuve et de la décision partagée avec les patients. *EMB Journal (édition française)* 2003; 34 ; 5-8.

103. Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124(3):982–8.

Annexe 1

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

1- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente ___ Très bonne ___ Bonne ___ Satisfaisante ___ Mauvaise___

2- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui?

Bien meilleure qu'il y a un an ___ Un peu meilleure qu'il y a un an ___

A peu près comme il y a un an ___ Un peu moins bonne qu'il y a un an ___

Pire qu'il y a un an ___

3- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

___ ___ ___ ___

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

___ ___ ___ ___

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

___ ___ ___ ___

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

_____ _____ _____ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

_____ _____ _____ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

_____ _____ _____ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

_____ _____ _____ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

_____ _____ _____ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

_____ _____ _____ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

_____ _____ _____ _____

Oui, très limité

oui, plutôt limité

pas limité du tout

4- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ? oui / non

Faire moins de choses que vous ne l'espérez ? oui / non

Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ? oui / non

Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort ? oui / non

5- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).

Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ? oui / non

Faire moins de choses que vous n'espérez ? oui / non

Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ? oui / non

6- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental a perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

_____ _____ _____ _____ _____

Pas du tout très peu assez fortement énormément

7- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

_____ _____ _____ _____ _____

Pas du tout très peu assez fortement énormément

8- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?

_____ _____ _____ _____ _____ _____

Pas du tout un peu modérément assez fortement énormément

9- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

_____ _____ _____ _____ _____

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

_____ _____ _____ _____ _____

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

_____ _____ _____ _____ _____

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc. ?

_____ _____ _____ _____ _____

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

11- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

_____ _____ _____ _____ _____

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

_____ _____ _____ _____ _____

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

_____ _____ _____ _____ _____

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

_____ _____ _____ _____ _____

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

Annexe 2

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	ASC + 60%		Augmentation mineure ASC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 70 à 140%	Données limitées	
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp	ASC + 50%		Augmentation mineure ASC
Vérapamil	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	ASC + 20 à 150% (réduire posologie)		Augmentation mineure ASC
AINS (traitement prolongé)		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel		ASC + 30%	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel			Pas de données	
Ticagrelor		ASC + 46 à 56%	Pas de données	
Héparines de bas poids moléculaire		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté

Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Diltiazem	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	Pas d'effet		Augmentation mineure ASC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Pas d'effet	
Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Pas de données	ASC + 50%	ASC + 100%
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 20%	ASC +50%	
Erythromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		ASC + 30%	
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4		ASC + 40%	
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Kétoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition	ASC + 140 à 160%	ASC +160%	ASC+100%

	CYP3A4			
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC-66%	ASC-50%	ASC-54%
Ciclosporine	Compétition P-gp	Pas de données		
Tacrolimus	Compétition P-gp	Pas de données		
Inhibiteurs de la pompe à protons		Pas d'effet	Pas d'effet	
Ranitidine		Pas d'effet		
Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
IRSMA		Risque hémorragique augmenté		
ISRS		Risque hémorragique augmenté		

Interactions médicamenteuses avec les AOD (61). Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique.

Annexe 3

Il s'agit d'un questionnaire anonyme destiné à tous les médecins susceptibles d'utiliser dans leur pratique les anticoagulants.

1- Quelle est votre spécialité ?

- médecin généraliste
- cardiologue
- urgentiste / réanimateur
- interniste
- gériatre
- neurologue
- autre

2- Quelle est votre type d'exercice ?

- libéral
- hospitalier
- salarié
- mixte
- autre

3- Quel est votre lieu de pratique?

- ville
- rural
- semi-rural

4- En quelle année avez-vous soutenu votre thèse ?

5- Avez-vous des patients en fibrillation auriculaire (FA)?

- oui
- non

6- Expliquez-vous à vos patients ce qu'est la fibrillation auriculaire?

- oui
- non

7- Expliquez-vous les complications de la FA, le lien entre FA et accident vasculaire cérébral?

- oui
- non

8- Vos patients comprennent-ils pourquoi ils doivent être sous anticoagulants?

- oui
- non

9- Comment évaluez-vous le risque thromboembolique?

- CHADS2
- CHA2DS2-VASC
- autre

10- Comment évaluez-vous le risque hémorragique?

- ORBI
- HEMORR2HAGES
- HAS-BLED
- ATRIA
- autre

11- La décision d'un traitement anticoagulant font-elles systématiquement l'objet d'une réflexion bénéfice-risque?

- oui
- non

12- Si oui le patient est-il acteur de cette décision?

- oui
- non

13- Avez-vous des patients sous Anti-Vitamine K (AVK)?

- oui
- non

14- Instaurez-vous vous-même les traitements anticoagulants ?

- toujours
- souvent
- rarement
- jamais

15- Rencontrez-vous certaines difficultés à l'utilisation des AVK dans la FA? (plusieurs réponses possibles)

- aucune
- observance des patients
- éducation thérapeutique des patients
- temps consacré à l'équilibration de l'INR
- labilité de l'INR (moins de 60% du temps dans la zone thérapeutique)
- contraintes logistiques (éloignement du laboratoire, IDE à domicile...)

16- Avez-vous déjà constaté un échec du traitement anticoagulant, à savoir une complication thromboembolique chez un patient sous AVK?

- oui
- non

17- Avez-vous été confrontés à des événements hémorragiques graves (transfusion, hospitalisation)?

- oui
- non

18- Globalement, vos patients se plaignent-ils du contrôle sanguin de l'INR?

- oui
- non

19- Pensez-vous que le contrôle de l'INR peut avoir un impact positif sur le suivi des patients (observance, éducation thérapeutique)?

- oui
- non

20- Prévenez-vous parfois le risque d'AVC dans la FA par des antiagrégants plaquettaires?

- oui

- non

21- Estimez-vous que les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) apportent d'une manière générale un bénéfice dans la prise en charge de la FA?

- oui

- non

22- Les patients vous interrogent-ils sur les NACO?

- oui

- non

23- Prenez-vous l'initiative de leur en parler?

- oui

- non

24- Vous sentez-vous bien formé et informé sur les NACO?

- oui

- non

25- Par quel(s) moyens l'avez vous été? (plusieurs réponses possibles)

- correspondant cardiologue
- publications scientifiques
- représentants médicaux
- congrès
- agence gouvernementale (HAS, ANSM...)
- autres

26- Connaissez-vous les différentes molécules, dosages et modalités d'administration?

- oui
- non

27- Connaissez-vous les modalités de chevauchement entre AVK et NACO?

- oui
- non

28- Connaissez-vous les interactions médicamenteuses avec les NACO?

- oui
- non

29- Avez-vous des patients traités par NACO?

- oui
- non

30- Si oui, par qui a-t-il été instauré ? (plusieurs réponses possibles)

- cardiologue hospitalier
- autre médecin hospitalier
- cardiologue libéral
- médecin généraliste
- vous-même

31- Les patients sous NACO ont-ils un carnet de suivi?

- oui
- non

32- Avez-vous discuté avec le patient de la conduite à tenir en cas d'accident, d'hémorragie?

- oui
- non

33- Avez-vous été confrontés à des effets indésirables sous NACO?

- oui
- non

34- Si oui avez-vous fait une déclaration aux autorités de santé?

- oui
- non

35- Avez-vous déjà été confrontés à un échec de traitement, à savoir une complication thromboembolique chez un patient sous NACO?

- oui
- non

36- Si les NACO étaient indiqués en 1ère intention par la HAS / ANSM dans le traitement de la FA non valvulaire, laisseriez-vous les patients avec un INR stable sous AVK?

- oui
- non

37- Si les NACO étaient indiqués en 1ère intention par la HAS / ANSM dans le traitement de la FA non valvulaire, procéderiez-vous au switch à la demande des patients?

- oui
- non

38- Si les NACO étaient indiqués en 1ère intention par la HAS / ANSM dans le traitement de la FA non valvulaire, le coût serait-il pour vous un frein?

- oui
- non

39- Estimez-vous que la communication et le partage d'information entre les différents intervenants dans la FA soient satisfaisants?

- oui
- non

40- Selon vous, quels moyens pourraient être mis en œuvre afin d'améliorer nos pratiques dans la prise en charge de la FA?

Introduction :

La fibrillation atriale est une pathologie fréquente et grave associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral. Malgré leur efficacité reconnue, les anti-vitamines K (AVK) restent sous utilisés chez les patients les plus à risque. Nous avons cherché à connaître les pratiques de l'anticoagulation au Centre Hospitalier de Périgueux dans la fibrillation atriale (FA) et évaluer l'impact de l'arrivée des anticoagulants oraux directs (AOD).

Méthode :

Deux cohortes de patients en FA ont été incluses en 2012 et 2013 dans cette étude observationnelle quantitative rétrospective, la 1^{ère} cohorte exclusivement traitée par AVK, la 2^{ème} traitée par AVK et AOD. Nous avons étudié les caractéristiques et traitements de chaque cohorte et comparé les patients éligibles aux anticoagulants en fonction du CHA2DS2-VASC et ceux effectivement traités.

Résultat :

Les patients éligibles traités et ceux non traités sont statistiquement comparables dans les deux cohortes sur l'âge ($p=0.3$ en 2012, $p=0.1$ en 2013) et le CHA2DS2-VASC ($p=0.57$ en 2012, $p=0.12$ en 2013). La proportion de patients éligibles traités est comparable entre les deux cohortes, environ 77% ($p=0.95$), malgré l'utilisation des AOD chez 22.8% des patients éligibles traités en 2013. Les patients sous AOD sont statistiquement plus jeunes ($p<0.001$), à moindre risque hémorragique ($p=0.0019$) et thromboembolique ($p<0.001$). L'anémie et antécédents hémorragiques, le risque hémorragique évalué par HAS-BLED, les antiagrégants plaquettaires, et le risque de chute sont les principales raisons de ne pas traiter.

Conclusion :

La proportion de patients éligibles traités est satisfaisante comparativement aux études antérieures mais les causes d'abstention de traitement ne sont pas toujours justifiées. Avec 1 an de recul, les AOD n'ont pas permis d'améliorer nos pratiques.

Mots-clés : fibrillation atriale, anticoagulant oral direct, anti-vitamine K, accident vasculaire cérébral, CHA2DS2-VASC, HAS-BLED, évaluation de pratiques.

Introduction:

The Atrial Fibrillation (AF) is a common and serious pathology associated to a high risk of stroke. Despite their effectiveness, Vitamin K Antagonists (VKA) are underused with high-risk patients. We tried to understand anticoagulation practice at the Perigueux's hospital in the AF and assess the impact of the use of Novel Oral Anticoagulants (NOACs).

Method:

Two groups of patients in AF has been involved in 2012 and 2013 in the quantitative retrospective observational study, the first one cured by VKA only, the second by both VKA and NOAC. We studied characteristics and treatments according to CHA2DS2-VASC and those cured effectively.

Results:

Eligible cured and non-cured patients are statically comparable in the two groups for their age ($p=0.3$ in 2012, $p=0.1$ in 2013) and the CHA2DS2-VASC ($p=0.57$ in 2012, $p=0.12$ in 2013). The proportion of cured eligible patients is comparable between the two groups, around 77 % ($p=0.95$), despite the use of NOACs to 22.8% of eligible patients cured in 2013. Patients with NOAC are statically younger ($p<0.001$), lower bleeding risk ($p=0.0019$) and thrombo-embolism ($p<0.001$). The anemia, previous bleeding history, bleeding risk assessed by HAS-BLED, antiplatelet therapy and falling risk are the main reasons to not cure.

Conclusion:

There is a satisfactory proportion of eligible cured patients compared to the previous studies but the choice of non-curing is not always justified. After only one year, NOACs did not improve our practice.