



HAL
open science

Évaluation des pratiques des médecins généralistes sur la prescription des anticoagulants oraux directs (dabigatran pradaxa®, rivaroxaban xarelto® et apixaban eliquis®) chez les personnes âgées de plus de 75 ans sur le secteur sanitaire palois

Marina Carrier

► **To cite this version:**

Marina Carrier. Évaluation des pratiques des médecins généralistes sur la prescription des anticoagulants oraux directs (dabigatran pradaxa®, rivaroxaban xarelto® et apixaban eliquis®) chez les personnes âgées de plus de 75 ans sur le secteur sanitaire palois. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01239373

HAL Id: dumas-01239373

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01239373>

Submitted on 7 Dec 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°161

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2015

Par **CARRIER Marina**
Née le 9 Août 1986 à Epinal

**Evaluation des pratiques des médecins généralistes sur la
prescription des anticoagulants oraux directs (dabigatran
PRADAXA®, rivaroxaban XARELTO® et apixaban ELIQUIS®)
chez les personnes âgées de plus de 75 ans sur le secteur
sanitaire palois**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur ALBERT Didier

Jury :

Monsieur le Professeur GAY Bernard
Monsieur le Professeur BONNET Jacques
Madame le Professeur SALLES Nathalie
Monsieur le Docteur DAYRAUT Jean
Monsieur le Docteur ALBERT Didier

Président
Rapporteur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bernard GAY

Médecin généraliste, Professeur des Universités, Directeur du Département de Médecine générale. Université de Bordeaux

Vous me faites le grand honneur de présider mon jury.
Je vous remercie de votre soutien dans le choix de ce sujet de thèse et de vos conseils.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jacques BONNET

Praticien Hospitalier, Professeur des Universités
Chef de service Cardiologie et maladies vasculaires, CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger et de rapporter ce travail.
Je vous remercie grandement de l'intérêt que vous y avez porté.
J'ai eu la chance d'être interne dans votre service. Vous prenez le temps de transmettre vos connaissances avec une grande simplicité. Que ce travail soit le témoin de ma grande reconnaissance.

A Madame le Professeur Nathalie SALLES

Praticien Hospitalier, Professeur des Universités
Chef du Pôle de Gériatrie Clinique, CHU Bordeaux

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie de l'intérêt immédiat que vous avez porté à ce sujet.

A Monsieur le Docteur Didier ALBERT

Praticien Hospitalier, Gériatre, Rhumatologue
Chef du pôle Gériatrie, Hôpital François Mitterrand Pau

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail de thèse. Je veux par ces mots simples vous remercier infiniment pour votre disponibilité, vos conseils et votre soutien. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir accordé votre confiance dès le départ. Merci pour votre temps consacré aux corrections.
Vous m'avez appris une pratique rigoureuse et humaine de la médecine.

A Monsieur le Docteur Jean DAYRAUT

Médecin généraliste, Maître de stage

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail. L'honneur que tu me fais d'être membre du jury est l'occasion de te témoigner mon profond respect.
Tu m'as fait partager ta manière d'exercer la médecine générale, une pratique proche du patient, honnête et juste.

A Monsieur le Docteur PUCHEU,

Je te remercie d'avoir pris le temps de m'aider pour ce travail de thèse.

Aurora et Christel, Bibliothèque Hôpital de Pau

Je vous remercie grandement pour votre serviabilité, vos recherches actives pour trouver des documents pertinents à mon travail de thèse.

Madame Julie FRANCE

Attachée de Recherche Clinique au Département d'information médicale,
Hôpital François Mitterrand à Pau

Merci pour votre aide si précieuse pour l'analyse statistique. Soyez assurée de ma reconnaissance.

Aux médecins généralistes du secteur palois

Merci d'avoir participé à ce travail et d'avoir pris le temps de répondre au questionnaire. Sans vous rien n'aurait été possible.

A mes maîtres de stages,

De Bergerac, Pau, Gelos, Bordeaux, Agen. Vous m'avez appris tant de choses. Ma pratique est le reflet de la vôtre.

A mes parents,

Ces quelques phrases ne peuvent suffire pour vous remercier de tout ce que vous m'avez apporté durant mes années d'études. Je vous remercie pour votre patience, pour vos conseils, pour vos bons soins, pour votre présence à mes côtés. Je vous remercie pour votre éducation et pour les valeurs que vous m'avez inculquées. Je n'en serais jamais arrivée là sans vous.

A mon frère,

Nono, merci pour tout ce que tu fais pour moi. Tu as su m'épauler dans mon parcours et je t'en suis profondément reconnaissante. Le chemin n'était pas simple avec moi. Je te remercie pour ton écoute, tes encouragements et tes conseils. Notre lien est unique à mes yeux.

A Stéphanie,

Merci pour tes encouragements, ton écoute et ta patience. De beaux moments s'offrent à nous, profitons en.

A ma poupée Fanny,

Ma Baby, merci infiniment pour ton amitié. Je te remercie pour ton soutien, pour ta présence, pour ton écoute, pour tes conseils, pour nos grands délires que seulement nous comprenons. Que cela dure encore. Merci à JB pour son soutien dans les moments difficiles. Tu es une personne extraordinaire. Garde ta bonne humeur et ta spontanéité. Notre amitié est essentielle pour moi.

A Marlène,

Merci pour ton amitié fidèle. De nos petites soirées du mardi soir, beaucoup de choses se sont passées... Je te remercie pour ta présence à mes côtés, pour ton soutien, pour ton réconfort. Merci ma chattoune pour tous ces bons moments.

Merci à Mika pour ses bons petits plats et son soutien. Vous avez une famille magnifique.

A Caro,

Merci ma poupounne pour ton amitié. Que toutes ces rigolades autour d'un ortolan, d'un apéro, d'une piscine durent encore longtemps. Merci d'être présente à mes côtés.

A mes amis jurassiens, Jean, David, Stef, Gaël, Dave,

Une amitié depuis plus de 10 ans, merci à chacun d'entre vous de m'avoir soutenue durant toutes ces années pour devenir doc Bibi ! Que tous ces bons moments continuent.

A Sylvie, Eric et Maxime,

Je vous remercie pour votre présence à mes côtés. Merci Sylvie pour nos longues discussions autour d'un bon petit café. Maxime, je suis si fière de toi et d'être ta marraine. Un grand merci également au 110, à Micheline et à Jean pour votre soutien et pour tous ces bons moments.

A toute ma famille, ma Dodadi, Dominique,

Je vous remercie pour votre soutien. Merci marraine d'être présente aujourd'hui.

A Jen,

Mon Bichon, merci pour cette belle rencontre. Tu es vraiment une belle personne qui m'a tant apporté. Je te remercie pour ton soutien, pour ta gentillesse, pour ton écoute et ta compréhension. Je te souhaite tout le meilleur.

A mes amis palois, Caro, Franko, Coco, Jeff, Léa, Noémie, Toto, Audrey, Diane,

Merci pour ces belles rencontres. Des chouettes weekends avec vous pour découvrir le 64, remplis de bons délires !

A Jean-Philippe, qui m'a accueillie lors de mon débarquement en Aquitaine.

A mes colocs,

Bichon, Alex, Géraud, Simon, Chloé, les Agenaises, sans qui la vie d'interne n'aurait pas été si sympa.

A mes co-internes,

Aux équipes paramédicales qui m'ont appris tant de choses.

Un merci particulier à mes infirmières préférées **Marie, Diane, Carole**. Je vous remercie pour votre travail dans une ambiance détendue, merci pour nos belles rigolades.

A toutes ces belles rencontres pendant mon internat,

Marion, Aïda, Aurélie, Christelle, Inès, Quentin, Emeline, Marine, Olivia...

A Thomas,

Je tiens à te remercier pour avoir supporté mes humeurs au gré de cette thèse, pour ton aide et tes conseils si précieux dans ce travail. Tu as fait preuve d'une véritable patience et tu as su m'encourager jusqu'au bout. Je te remercie de faire partie de ma vie et de m'apporter autant quotidiennement.

A toutes celles et ceux que j'oublie à cet instant.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
A. Rappels des connaissances	13
1. Physiologie de la coagulation.....	13
2. Les anticoagulants oraux.....	15
2.1 Les anti Vitamines K (AVK).....	15
2.1.1 Historique	15
2.1.2 Pharmacologie.....	15
2.1.3 Indications	16
2.1.4 Contre indications et précautions d'emploi	17
2.1.5 Facteurs influençant l'efficacité des AVK	18
2.1.6 Effets indésirables	21
2.1.7 Initiation et suivi d'un traitement anticoagulant par AVK.....	24
2.1.8 Antidote et gestion d'un surdosage et des hémorragies.....	26
2.1.9 Coût d'un traitement par AVK.....	27
2.2 Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD).....	27
2.2.1 Historique	27
2.2.2 Pharmacologie.....	29
2.2.3 Essais cliniques.....	31
2.2.4 Indications et posologies (tableau 8).....	34
2.2.5 Contre indications et précautions d'emploi	39
2.2.6 Interactions médicamenteuses (tableaux 10 et 11).....	40
2.2.7 Effets indésirables	42
2.2.8 Introduction d'un traitement par AOD.....	48
2.2.9 Surveillance d'un patient sous AOD.....	49
2.2.10 Antidote et gestion d'un surdosage et des hémorragies graves.....	52
2.2.11 Coût des anticoagulants oraux directs (tableau 13).....	54
2.3 Comparaison AVK/AOD (tableau 14).....	55
2.4 Recommandations	55
2.4.1 La FA.....	55
2.4.2 La MTEV.....	57

B. Particularités de la prescription chez la personne âgée	59
1. La iatrogénie médicamenteuse	59
2. Processus de vieillissement.....	60
2.1 Altération de la pharmacocinétique médicamenteuse	60
2.2 Altération de la pharmacodynamie médicamenteuse.....	62
2.3 Handicaps physiques et psychiques.....	62
2.4 Poly pathologies.....	62
2.5 Facteurs environnementaux et sociaux.....	62
2.6 Poly médication.....	63
2.7 L'observance.....	64
2.8 La prescription chez la personne âgée.....	64
2.8.1 Les prescriptions inappropriées	64
2.8.2 Les outils d'aide à la prescription	65
2.9 Anticoagulation chez la personne âgée.....	66
2.9.1 Les AVK	66
2.9.2 Les AOD	67
2.9.3 Recommandations chez la personne âgée	69
 MATERIELS ET METHODES.....	 70
1. Type d'étude	70
2. Echantillon.....	70
2.1 Définition	70
2.2 Mode de recrutement	70
2.3 Calcul de l'échantillon.....	71
3. Outil de l'enquête	71
3.1 Elaboration du questionnaire	71
3.2 Validation.....	72
4. Déroulement de l'enquête.....	73
4.1 Protocole de prise de contact avec les médecins généralistes	73
4.2 Recueil des questionnaires.....	73
5. Outils d'analyses statistiques.....	73
 RESULTATS.....	 74
1. Participation.....	74
2. Caractéristiques des médecins généralistes.....	74
3. Pratique des médecins généralistes sur la prescription des AOD.....	76
3.1 Introduction d'un AOD	76

3.1.1	Proportion des AOD en fonction de la molécule prescrite.....	77
3.1.2	Indications des AOD.....	77
3.1.3	Prescripteurs des AOD.....	78
3.1.4	Réalisation d'un bilan biologique lors de l'introduction d'un traitement par AOD.....	78
3.1.5	Adaptation posologique.....	79
3.1.6	Education thérapeutique.....	79
3.1.7	Prescription initiale d'un traitement anticoagulant.....	79
3.1.8	Comparaison des médecins généralistes non primo-prescripteurs et médecins généralistes primo-prescripteurs.....	80
3.2	Surveillance des patients âgés sous AOD.....	81
3.2.1	Réalisation d'un bilan de surveillance.....	81
3.2.2	Changement d'un AOD par un anticoagulant traditionnel.....	82
3.2.3	Effets indésirables.....	82
3.2.4	Répartition des effets indésirables en fonction de la mise en place du traitement et de la surveillance réalisée.....	83
3.2.5	Modification du traitement après la survenue d'un effet indésirable.....	83
4.	Opinion des médecins généralistes sur les AOD.....	83
4.1	Equilibre du TP-INR.....	84
4.2	Prise en charge d'un patient présentant une difficulté d'équilibration du TP-INR.....	84
4.3	Préférence entre AVK et AOD.....	84
5.	Opinion des patients âgés sur les AOD.....	85
5.1	Observance au traitement anticoagulant.....	85
5.2	Demandeurs d'informations à propos des AOD.....	86
5.3	Modification d'un traitement par AVK par un AOD.....	86
5.4	Modification d'un traitement par AOD par un AVK.....	86
6.	Remarques personnelles.....	86
	DISCUSSION.....	87
1.	Représentativité de l'échantillon.....	87
2.	Prescription des AOD par les médecins généralistes chez la personne âgée.....	87
2.1	Une proportion plus importante de Rivaroxaban Xarelto® prescrite.....	87
2.2	La FA non valvulaire est l'indication des AOD la plus représentée.....	88
2.3	Les médecins généralistes sont rarement primo-prescripteurs des AOD.....	88
2.4	Caractéristiques générales des médecins généralistes primo-prescripteurs... ..	90
2.5	Initiation d'un traitement par AOD.....	90
2.5.1	Réalisation d'un bilan biologique avant l'introduction d'un traitement par AOD.....	90
2.5.2	Adaptation posologique.....	92
2.5.3	Calcul de la clairance de la créatinine avec la formule MDRD.....	92
2.5.4	Un manque d'éducation thérapeutique.....	93

2.5.5	Introduction d'un AOD chez la personne âgée chez les médecins primo-prescripteurs	94
2.6	Surveillance biologique des patients âgés sous AOD	94
2.7	Changement d'un AOD par un AVK par les généralistes après une primo-prescription par un spécialiste.....	95
2.8	Effets indésirables rencontrés par les généralistes.....	97
2.9	Répartition des effets indésirables en fonction de la mise en place du traitement et de la surveillance réalisée	99
3.	Perception des traitements anticoagulants oraux par les médecins généralistes	100
3.1	Difficulté d'équilibration du TP-INR sous AVK.....	100
3.2	Préférence des AVK pour les médecins généralistes	101
3.3	Peu de généralistes préférant les AOD.....	102
4.	Perception des patients âgés sur les anticoagulants oraux.....	102
5.	Remarques personnelles	103
6.	Limites de l'étude	104
	CONCLUSION.....	105
	ANNEXES.....	107
	Annexe 1 : Essais cliniques de phase 3 dabigatran.....	107
	Annexe 2 : Essais cliniques de phase 3 rivaroxaban	109
	Annexe 3 : Essais cliniques de phase 3 apixaban.....	111
	Annexe 4 : Essais cliniques edoxaban.....	113
	Annexe 5 : Essais cliniques betrixaban.....	114
	Annexe 6 : Questionnaire.....	115
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	120

ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Antivitamines K
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AOD : Anticogulants Oraux Directs
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CYP : Cytochrome P
DDJ : Doses Définies Journalières
dTT : Temps de Thrombine dilué
ECT : Temps Ecarine
ESC : European Society of Cardiology
EMA : Agence Européenne du Médicament
ENEIS : Enquête Nationale sur les Effets Indésirables liés aux Soins
EP : Embolie Pulmonaire
FA : Fibrillation Atriale
FDA : Food and Drug Administration
GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
HAS : Haute Autorité de Santé
INR : International Normalized Ratio
ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis
MDRD : Modified Diet in Renal Disease
MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
PAS : Pression Artérielle Systolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
P-GP : Glycoprotéine P
PGR : Plan de Gestion des Risques
PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'information
PTG : Prothèse Totale de Genou
PTH : Prothèse Totale de Hanche
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SMR : Service Médical Rendu
TCA : Temps de Céphaline Activé
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TT : Temps de Thrombine
TVP : Thrombose Veineuse Profonde

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux occupent une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du médecin. Ils ont plusieurs indications comme le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires ou en prévention de la maladie thromboembolique chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale (FA) ou bénéficiant d'une prothèse valvulaire.

Les personnes âgées sont particulièrement concernées par les prescriptions d'anticoagulants. En effet, selon l'Agence Nationale de sécurité du médicament (ANSM), l'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,7% des plus de 65 ans ont été exposés au moins une fois à un traitement anticoagulant en 2013 (1).

De plus, l'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) augmente avec l'âge, plus de 60% de l'ensemble des événements thromboemboliques survenant chez des sujets de plus de 70 ans (2). Il en est de même pour la prévalence et l'incidence de la fibrillation atriale avec des risques d'embolies systémiques et d'accident vasculaire cérébral (AVC) plus sévères chez le sujet âgé (3).

Les anticoagulants classiques comme les anti vitamines K (AVK) sont utilisés depuis plusieurs décennies. Malgré leur effet reconnu, ils présentent de nombreux inconvénients. Ces molécules ont un délai d'action long, leur marge thérapeutique est étroite et ils présentent une variabilité intra- et interindividuelle en raison d'interactions médicamenteuses et alimentaires et par polymorphisme génétique. Les AVK sont par ailleurs responsables d'effets indésirables, notamment hémorragiques et ils sont la première classe pharmacologique en France responsable d'accidents iatrogènes graves (31% en 2009) (4), plus particulièrement chez les sujets âgés.

Le médecin généraliste est donc fortement impliqué dans la surveillance de ce type de traitement, notamment par l'équilibration de l'International Normalized Ratio (INR) qui doit être réalisé au moins une fois par mois.

C'est dans ce contexte que les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été développés il y a plusieurs années, présentés comme les anticoagulants idéaux du fait de leur délai d'action rapide, de leurs posologies fixes et de l'absence de suivi biologique.

Les choses ne sont pourtant pas si simples dans la « vraie vie » surtout chez le sujet âgé souvent poly-pathologique, polymédiqué, porteur d'une insuffisance rénale, ou présentant des syndromes gériatriques. Le médecin généraliste peut être en position délicate face à l'arrivée des AOD dont la pérennité n'est pas encore bien établie avec, de plus à ce jour, aucun essai randomisé contrôlé évaluant le rapport bénéfice/risque de ces molécules comparativement aux AVK spécifiquement chez le sujet âgé.

L'objectif de notre étude est de décrire les modalités de prescription et de surveillance de ces nouvelles options thérapeutiques par les généralistes chez les sujets âgés de plus de 75 ans : molécules prescrites, indications, médecins prescripteurs, bilan biologique, effets indésirables, ainsi que de recueillir l'opinion et le ressenti des médecins généralistes vis-à-vis de ces molécules.

ETAT DES LIEUX

A. Rappels des connaissances

1. Physiologie de la coagulation

Lors d'une brèche vasculaire, un processus d'hémostase s'enclenche. Tout d'abord, une agrégation plaquettaire se met en place afin d'arrêter l'hémorragie et d'obturer la brèche. Les facteurs mis en jeu lors de l'hémostase primaire sont l'endothélium, le sous-endothélium du vaisseau, les plaquettes et les facteurs plaquettaires (facteur de Willebrand et fibrinogène). Cette phase aboutit à la formation d'un thrombus blanc de nature plaquettaire qui va colmater la brèche vasculaire. Secondairement un fin réseau fibrineux va venir consolider ce thrombus pendant la phase de coagulation. Elle correspond à une cascade d'activations enzymatiques transformant le fibrinogène soluble en fibrinogène insoluble. Après réparation de la paroi du vaisseau, cette masse fibrino-plaquettaire va être résorbée pendant la phase de fibrinolyse dont les facteurs sont le plasminogène et la plasmine (5).

Etapas de la coagulation (6)(7)(figure 1)

Les différents facteurs de la coagulation plasmatique sont synthétisés par le foie et sont des zymogènes inactifs. Ils doivent subir une protéolyse pour devenir fonctionnels. La vitamine K joue également un rôle en participant à la synthèse de quatre activateurs (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation : la protéine C et la protéine S. Deux molécules ont un rôle de catalyseur : les facteurs V et VIII (8).

- Génération de la prothrombinase

Historiquement, deux voies ont été mises en évidence. En fait, ces deux voies ne sont pas indépendantes et la voie tissulaire est essentielle à la mise en route de la cascade de la coagulation.

La voie extrinsèque débute par l'activation du facteur VII en facteur VII activé (VIIa) par le facteur tissulaire et en présence de calcium. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa va ensuite activer directement et indirectement, via l'activation du facteur IX, le facteur X.

Par la voie intrinsèque, toujours en présence de calcium, le facteur XII activé (XIIa) agit sur le facteur XI qui va activer le facteur IX (IXa). Le facteur IXa va se fixer aux phospholipides de la membrane plaquettaire et va participer avec le facteur VIIa et le facteur VIII activé (VIIIa), à l'activation du facteur X. Les facteurs VIII et IX sont les facteurs anti-hémophiliques A et B.

- Formation de la thrombine

Il se constitue ensuite le complexe prothrombinase constitué de facteur Xa, de facteur Va, de calcium et d'un phospholipide. Ce complexe va cliver la prothrombine (facteur II) pour générer la thrombine active (facteur IIa).

- Formation de la fibrine

La thrombine permet une hydrolyse partielle du fibrinogène et une formation de monomères de fibrine. Un polymère de fibrine se constitue et sera ensuite renforcé par le facteur XIII activé (XIIIa).

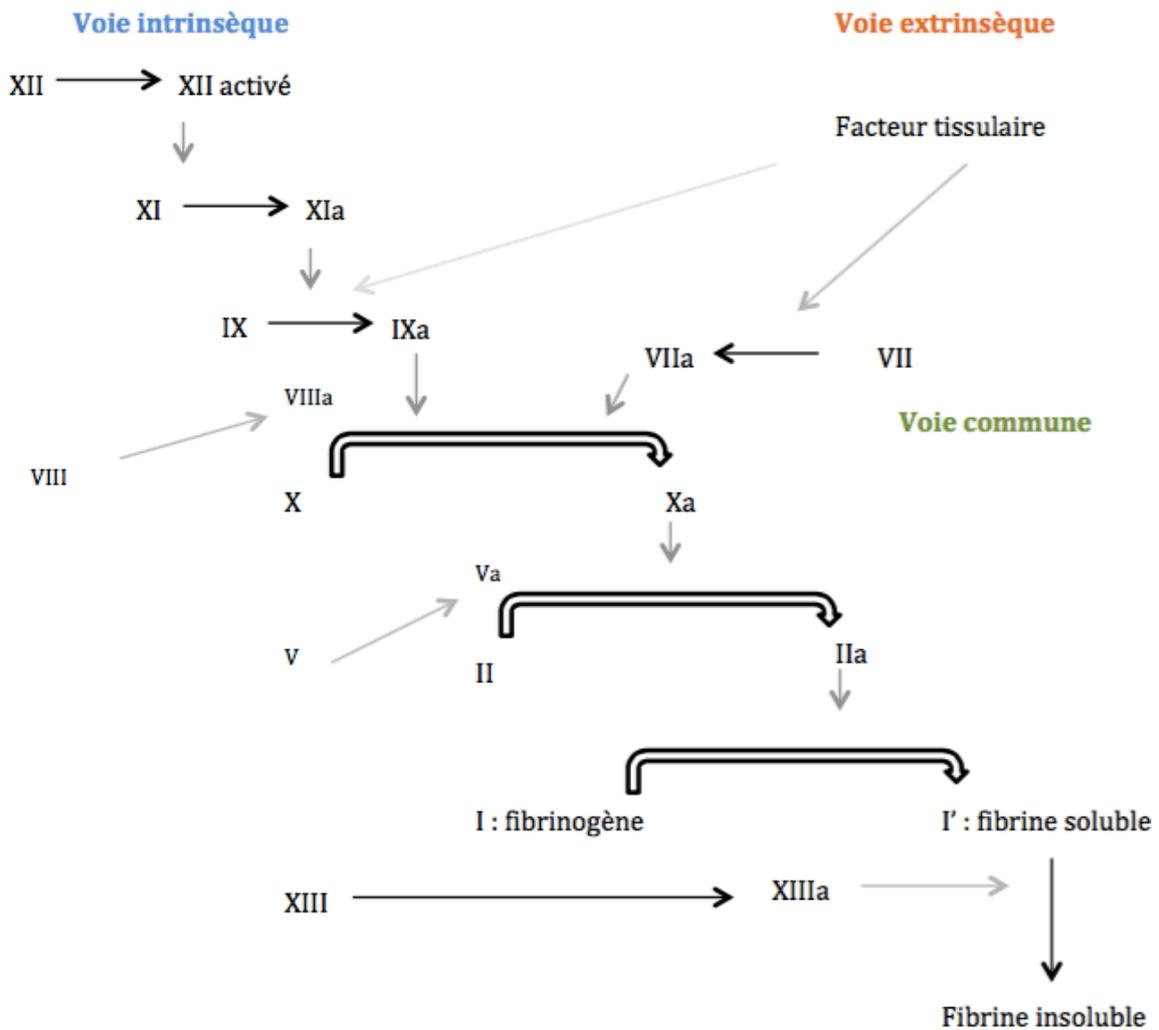


Figure 1 : physiologie de la coagulation (9)

2. Les anticoagulants oraux

2.1 Les anti Vitamines K (AVK)

2.1.1 Historique

Les AVK sont le pilier des traitements anticoagulants oraux depuis plus de 60 ans (10).

Ils ont été découverts grâce à leurs effets indésirables (11). En effet, en 1920, des veaux ayant ingérés du trèfle doux avarié développent une maladie hémorragique intestinale. Des années plus tard, Quick remarqua une diminution du taux de prothrombine chez les porteurs de cette maladie. Par la suite, Link mis en évidence la présence de dicoumarol dans le trèfle doux avarié, qu'il réussit ensuite à synthétiser. Les premiers essais cliniques ont été publiés en 1948.

Selon un rapport publié par l'ANSM, en 2012 plus de 1% de la population était traitée par AVK (1). Les AVK ont été longtemps le traitement de référence pour des pathologies fréquentes telles que la FA, les valvulopathies et les thromboses veineuses. Entre 2000 et 2012, les ventes ont doublé (1). 195 millions de doses définies journalières (DDJ) en 2000 contre 361 millions en 2012. *Etablie par l'OMS, la DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule.* Les ventes ont ensuite commencé à chuter avec 313 millions de DDJ en 2013 avec parallèlement une augmentation de l'utilisation des anticoagulants oraux directs.

2.1.2 Pharmacologie

2.1.2.1 Pharmacodynamie

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. Ils bloquent le cycle d'oxydation-réduction de la vitamine K par inhibition de deux enzymes : la vitamine K époxydoréductase et la vitamine K réductase (12). La Vitamine K réduite est le cofacteur de la carboxylase qui assure la gammacarboxylation des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S (13). Les AVK conduisent donc à la formation de facteurs pro coagulants non fonctionnels PIVKA (protein induced by vitamine k antagonists) (14).

Ils entraînent donc une hypo coagulation indirecte dont la mise en place prend plusieurs jours. En effet, les facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K possèdent une demi-vie variable, allant de 6h (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II) (15). L'équilibre du traitement prend donc plusieurs jours.

2.1.2.2 Pharmacocinétique (tableau 1)

Les AVK sont rapidement absorbés par le tube digestif. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (plus de 97%), notamment à l'albumine (16). Seule la forme libre est activée et métabolisée par le foie principalement par le cytochrome P450 notamment par les enzymes CYP2C9, 1A2, 3A4, C19 (10). Secondairement la forme liée à l'albumine va s'en dissocier et devenir active, ce qui explique en partie l'effet prolongé des AVK (13).

L'élimination des AVK s'effectue après conjugaison au niveau des mono-oxydases hépatiques, puis excrétion au niveau rénal et hépatique.

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial	durée d'action	demi - vie (h)	délai d'action (h)
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4mg quadrisécable	courte	8	18-24
		Minisintrom® 1mg sécable			
	Warfarine	Coumadine® 2mg sécable	longue	36-42	36
		Coumadine® 5mg sécable			
Indanedione	Fluindione	Previscan® 20mg quadrisécable	moyenne	31	24-48

Tableau 1 : Caractéristiques des AVK utilisés en France (16)

2.1.3 Indications

Les indications validées sont les suivantes (4)(15) :

- Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes.
 - o troubles du rythme supra-ventriculaires : fibrillation atriale et flutter atrial

La décision d'introduire un traitement anticoagulant dans la fibrillation atriale en prévention du risque thrombotique repose depuis 2010 sur le score CHA2DS2 VASC (tableau 2) validé par la European society of Cardiology (ESC). (17) En 2014, l'American Heart Association (AHA), l'American College of Cardiology (ACC) et la Heart Rythm Society (HRS) le recommandent (grade I)(18).

	Critères cliniques	Points
C	Insuffisance cardiaque	1
H	Hypertension	1
A2	Age >= 75 ans	2
D	Diabète	1
S2	AVC/AIT ou embolie périphérique	2
V	Pathologie vasculaire (IDM, artériopathie périphérique, plaque aortique)	1
A	Age 65-74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1
	Score maximal	9

Tableau 2 : Score CHA2DS2VASC, en vigueur depuis 2010 (18)

L'introduction d'un traitement anticoagulant est recommandée devant un score CHA2DS2VASC supérieur ou égal à 2.

- Valvulopathies mitrales
- Prothèses valvulaires mécaniques et biologiques
- Prévention des complications thromboemboliques des syndromes coronariens aigus compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène
- Traitement des MTEV, prévention de leurs récives, en relais de l'héparine

2.1.4 Contre indications et précautions d'emploi

Les AVK sont contre indiqués dans les situations suivantes (15) :

- hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés des coumariniques, ou à l'un des excipients
- insuffisance hépatique sévère
- association à certains médicaments
 - acide acétylsalicylique
 - doses anti-inflammatoires (>1g par prise et/ou >3g par jour)
 - doses antalgiques ou antipyrétiques (>500mg par prise et/ou <3g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal
 - miconazole par voie générale ou en gel buccal
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pyrazolés : phénylbutazone
 - millepertuis
 - hypersensibilité ou intolérance au gluten pour le previscan

La gravité potentielle des effets indésirables des AVK oblige à prendre plusieurs précautions. En effet dans certaines situations, une évaluation de la balance bénéfique/risque sera nécessaire (13) :

- existence d'un trouble acquis ou congénital de la coagulation
- lésion organique susceptible de saigner
- hypertension sévère, non contrôlée
- varices oesophagiennes
- chirurgie récente
- accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique (excepté en cas d'embolie systémique)
- ulcère gastroduodéal récent ou en évolution
- fibrome utérin hémorragique
- en cas d'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min)
- associations médicamenteuses
 - o acide acétylsalicylique
 - pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (>500mg par prise et/ou <3g par jour) en l'absence d'antécédents d'ulcère gastroduodéal
 - pour des doses anti-agrégantes (50 mg à 375mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal
 - o AINS
 - o 5-fluoro_uracile, tégafur et capecitabine

2.1.5 Facteurs influençant l'efficacité des AVK

Plusieurs facteurs influencent l'activité des AVK. En effet, par ses liaisons importantes aux protéines plasmatiques, dans les situations où le niveau plasmatique de l'albumine est abaissé (patient âgé ou dénutri), la quantité d'AVK nécessaire à l'équilibre thérapeutique est moindre. Le même effet se produit lors de la co-médication par des molécules modifiant la liaison à l'albumine. Par ailleurs une alimentation riche en vitamine K peut entraîner une résistance au traitement.

2.1.5.1 Facteurs environnementaux

2.1.5.1.1 Alimentation

Il est important de respecter un équilibre entre la vitamine K et l'AVK afin d'optimiser l'effet des AVK (13). Les facteurs pouvant interférer cet équilibre sont (19) :

- carence en vitamine K :
 - o défaut d'apport alimentaire

- par malabsorption (maladie coeliaque, maladie de crohn, pancréatite, mucoviscidose)
- nutrition parentérale non supplémentée
- antibiothérapie prolongée (réduction de la synthèse endogène par destruction de la flore intestinale)
- apport augmenté par l'alimentation riche en vitamine K (laitue, épinards, choux, choucroute, chou-fleur, choux de Bruxelles, tomates, carottes, avocats, brocolis, foie)
- risque de surdosage en AVK avec le cranberry, ginseng, pamplemousse, compléments alimentaires à base d'oméga-3 issus d'huile de poisson ou de glucosamine (20)
- le millepertuis à l'inverse réduit l'effet des AVK ainsi que la consommation régulière d'alcool

Il est conseillé de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps.

2.1.5.1.2 Interactions médicamenteuses (tableau 3)

Les médicaments contre indiqués avec les AVK ont été développés plus haut. Par divers mécanismes, plusieurs associations sont à réaliser avec précautions. Cette liste est non exhaustive (1).

Les différents mécanismes possibles sont (15) :

- augmentation de l'effet anticoagulant
 - réduction du métabolisme hépatique par les inhibiteurs enzymatiques
 - augmentation de la fraction libre du médicament
- réduction de l'effet anticoagulant
 - augmentation du métabolisme hépatique par les inducteurs enzymatiques
 - diminution de l'absorption digestive

La liste complète des interactions médicamenteuses est disponible sur le site de l'ANSM (21).

mécanisme	augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique	diminution de l'effet de l'anticoagulant
médicaments	allopurinol amiodarone androgènes Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine statines, fibrates proguanil céphalosporines antifongiques colchicine cyclines fluoroquinolones HBPM et HNF Hormones thyroïdiennes glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) macrolides nitro-5-imidazolés paracétamol (doses maximales pendant au moins 4 jours) ritonavir tamoxifène tramadol antiagrégants plaquettaires	rifampicine anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) azathioprine colestyramine griséofulvine névirapine, efavirenz ritonavir sulfaméthoxazole

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses avec les AVK

2.1.5.2 Facteurs héréditaires

Des facteurs génétiques ont été mis en évidence, certains sujets présentent (12)(13) :

- un polymorphisme au niveau des enzymes du cytochrome P450 entraînant une hypersensibilité aux AVK en raison d'une diminution de son catabolisme
- une résistance héréditaire aux AVK définie par l'impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité pour des doses trois fois supérieures à la dose habituellement utilisée pour atteindre un équilibre thérapeutique

2.1.5.3 Facteurs physiopathologiques

La dose d'AVK nécessaire décroît avec l'âge pour plusieurs raisons, notamment par dénutrition (hypo protidémie et hémococoncentration), altération de la fonction rénale, modification du volume de distribution. Ces changements physiologiques

s'accompagnent de multiples pathologies aggravées par des événements aigus intercurrents (22).

2.1.6 Effets indésirables

2.1.6.1 Risque hémorragique

Les AVK tiennent une place importante dans la iatrogénie médicamenteuse.

En 1998 et en 2007, deux études coordonnées par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, ont montré que 3,6% des hospitalisations étaient liées à des effets indésirables des médicaments. 13% en 1998, confirmé en 2007 (12,3%) de ces effets indésirables étaient dues aux AVK (23).

Les enquêtes nationales sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) réalisées en 2004 et 2009 sont convergentes (24).

Les AVK sont responsables d'environ 5000 accidents mortels par an. (1)

2.1.6.1.1 Définition et classification du risque hémorragique

Plusieurs définitions sont utilisées pour classer les événements hémorragiques dus aux AVK (10). En 2001, Makris et al ont proposé une classification standardisée dissociant les saignements fatals (entraînant la mort du patient, démontrée par une autopsie), des saignements majeurs (intracrânien, rétro-péritonéal, intraoculaire, hématomes musculaires, nécessitant un geste hémostatique invasif, saignement actif associé à une hypotension systolique < 90mmHg, à une oligurie, à une chute de 2 points de l'hémoglobine) et des saignements mineurs (25).

En 2005, l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) reprend une partie de cette définition du saignement majeur et se base sur des critères objectifs :

- saignement fatal et/ou
- saignement symptomatique dans un organe critique tel que intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, rétro péritonéal, intra articulaire ou péricardique ou intramusculaire avec syndrome compartimental, et/ou
- saignement responsable d'une baisse d'hémoglobine de 20g/L ou plus, ou nécessitant une transfusion d'au moins deux culots globulaires.

Les essais cliniques des AOD se sont basés sur cette définition (26).

En 2008, la Haute autorité de santé (HAS) dissocie l'hémorragie grave de l'hémorragie non grave par la présence d'au moins un des critères suivant (27) :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- instabilité hémodynamique : pression artérielle systolique (PAS) < 90mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mmHg, ou tout signe de choc

- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- nécessité de transfusion de culots globulaires
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragies intracrânienne et intra spinale, intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémato et rétro péritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome des loges, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose

Cette définition est également reprise en 2011 par l'Afssaps (4).

2.1.6.1.2 Facteurs de risque hémorragique

Plusieurs facteurs majorent le risque hémorragique des AVK (25) :

- âge avancé
- sexe féminin
- intensité du traitement, taux d'INR
- comorbidité (insuffisance rénale, anémie, hypertension artérielle, maladie hépatique) (10)
- antécédents de saignements (notamment gastro-intestinaux)
- antécédent d'AVC
- premiers jours suivant l'introduction du traitement
- alcoolisme chronique
- association à un traitement antiagrégant, anticoagulant, AINS

Selon les études, le taux d'hémorragies dues aux anticoagulants est variable. Tout d'abord, la définition d'une hémorragie majeure n'est pas toujours la même. De plus, les caractéristiques des patients varient, ainsi que le niveau d'anticoagulation. Le risque augmente dès que l'INR dépasse 3 avec une nette augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne lorsqu'il dépasse 4. Le risque est également plus élevé chez les patients plus âgés (>75ans) (28)(29).

2.1.6.1.3 Evaluation du risque hémorragique (tableaux 4 et 5)

Avant d'instaurer un traitement par AVK dans la fibrillation auriculaire, il est nécessaire d'en évaluer la balance bénéfice/risque. En effet, le risque hémorragique dû à l'introduction d'un anticoagulant doit être évalué par rapport au bénéfice de la prévention d'un accident vasculaire cérébral.

Pour cela, ils existent plusieurs scores validés, dont HEMOR2RAGES et HAS-BLED (30).

	Caractéristiques cliniques	points
H	Hypertension (incontrôlée, systolique>160mmHg)	1
A	Anomalie fonction rénale (dialyse, transplantation, créatinine ≥ 200 micromol/L)	1
	Anomalie de la fonction hépatique (cirrhose, bilirubine > 2 fois la normale (N), ASAT/ALAT > 3N)	1
S	Stroke : antécédents d'AVC	1
B	Bleeding : antécédents de saignement ou prédisposition (anémie)	1
L	INR labiles (temps en zone cible < 60%)	1
E	Elderly : âge > 65 ans	1
D	Drugs : éthylisme, médicaments (AINS, antiagrégants plaquettaires)	1
		1
	Score maximal	9

Tableau 4 : Score HAS-BLED (30)

Le score HAS-BLED est un acronyme, facile à retenir, son utilisation est recommandée par l'ESC dans le guideline 2012 (grade IIa)(17). Un taux supérieur ou égal à 3 représente un haut risque hémorragique. Il ne doit pas forcément proscrire la prescription d'un anticoagulant. Le clinicien doit l'utiliser afin de corriger les facteurs de risques modifiables du patient pour améliorer la balance bénéfique/risque (31).

	Caractéristiques cliniques	points
H	atteinte hépatique ou rénale	1
E	Ethylisme	1
M	Malignité	1
O	âge > 75 ans	1
R	Diminution du nombre ou de la fonction plaquettaire	1
R2	Risque de resaignement	1
H	Hypertension artérielle incontrôlée	1
A	Anémie	1
G	Facteurs prédisposants génétiques	1
E	Risque de chute excessif	1
S	AVC	1
	Score maximal	12

Tableau 5 : Score HEMORR2AGES (32)

Score / Nombre d'hémorragies pour 100 patients-années (33) :

0->1,9 1->2,5
2->5,3 3->8,4
4->10,4 Supérieur ou égal à 5->12,3

Le score HEMORR2AGES a été étudié chez des personnes âgées en moyenne de 80 ans et est plus adapté dans cette population (34).

2.1.6.1.4 Actions de l'ANSM pour limiter les risques hémorragiques

Devant une forte iatrogénie médicamenteuse induite par les AVK depuis plusieurs années, l'ANSM a élaboré plusieurs recommandations afin de limiter ce risque hémorragique (1).

Plusieurs documents ont été publiés :

- *Médicaments antivitamine K : conseils pratiques pour le personnel soignant* Mai 2009
- *Schéma commun Antivitamines K* Afssaps Juillet 2011
- *Bon usage des médicaments antivitamine K* ANSM Actualisation Juillet 2012

Afin d'optimiser l'observance et de sensibiliser les patients, d'autres conseils ont été publiés :

- *Vous suivez un traitement anticoagulant par antivitamine K – les 7 règles d'or* Septembre 2008
- *Questions/réponses concernant les AVK* Mai 2009
- *Carnet de suivi AVK* actualisation 2011

2.1.6.2 Autres effets indésirables

Plusieurs autres effets indésirables sont décrits (10)(4)(1) :

- Réactions immuno-allergiques, plus fréquentes avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques, notamment peuvent survenir une fièvre, une hyper éosinophilie, un œdème de Quincke, un prurit, un urticaire, une toxidermie, une vascularite, une cytopénie, des atteintes rénale, hépatique ou pulmonaire. Ces réactions sont réversibles et sans séquelles à l'arrêt du traitement
- Atteintes de la peau et des tissus sous cutanés avec de rares cas d'alopecie, de nécroses cutanées pouvant être liées à un déficit congénital en protéine C ou son cofacteur protéine S
- Diarrhée avec ou sans stéatorrhée
- Affections musculo squelettiques et systémiques avec de rares cas d'arthralgies isolées

2.1.7 Initiation et suivi d'un traitement anticoagulant par AVK

2.1.7.1 Evaluation initiale

L'administration des AVK se fait par voie orale, en dose unique, de préférence le soir. La posologie sera unique, individuelle et adaptée à l'INR (1)(4).

Avant l'introduction du traitement, un bilan biologique est nécessaire afin de réaliser un bilan d'hémostase (taux de prothrombine TP, temps de céphaline activé TCA) et d'évaluer les fonctions rénale et hépatique.

Chez les sujets âgés (plus de 75 ans ou plus de 65 ans si présence de comorbidités), ou ayant un poids inférieur à 50 kg, ou présentant une insuffisance rénale ou hépatique, la posologie sera réduite et la surveillance INR sera plus rapprochée.

2.1.7.2 Surveillance

Le premier contrôle biologique avec dosage de l'INR sera réalisé après la 3^{ème} prise (c'est à dire le matin du 4^{ème} jour) afin de rechercher une hypersensibilité individuelle. En effet, si l'INR est supérieur à 2 cela correspond à un surdosage, la posologie sera donc diminuée. Le deuxième contrôle sera réalisé 3 à 6 jours après le premier contrôle. Puis les bilans biologiques seront espacés progressivement afin d'arriver à un rythme de contrôle mensuel.

Si un changement de posologie est effectué, ou si contexte d'un événement intercurrent (fièvre, déshydratation, interaction médicamenteuse), l'INR sera contrôlé 3 jours après. Les fonctions hépatique et rénale seront contrôlées régulièrement.

Cette surveillance biologique s'accompagne d'une surveillance clinique avec recherche de saignements extériorisés et de signes évocateurs d'une hémorragie (anémie, asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension).

2.1.7.3 Education thérapeutique

A l'introduction d'un traitement anticoagulant par AVK, une éducation thérapeutique est primordiale. Le professionnel de santé devra informer son patient sur le but du traitement, son indication, ses risques, les principes de l'INR, le régime alimentaire, les interactions médicamenteuses ainsi que les conduites à tenir en cas d'urgence (4).

Le patient sera porteur d'un carnet de surveillance. Il devra également signaler à tous professionnels de santé son traitement par AVK (35).

En 2008, la HAS refuse la prise en charge des dispositifs d'auto-mesure de l'INR par l'assurance maladie, dans le cadre d'une auto surveillance des patients adultes traités par AVK (36). En effet, diverses études françaises montrent un manque d'éducation thérapeutique des patients concernant le traitement. En 2003, l'Afssaps réalise une enquête épidémiologique sur 450 laboratoires tirés au sort et montre qu'un quart des patients en phase d'équilibre ne bénéficie pas d'une mesure une fois par mois. En 2000 et en 2003, l'association française des CRPV montre que la moitié des patients interrogés dans leurs études ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage et ne savent pas que l'association AVK et AINS est déconseillée. Le pourcentage de temps passé avec une valeur de l'INR dans la zone thérapeutique est au mieux de 60% (37).

2.1.8 Antidote et gestion d'un surdosage et des hémorragies

La prise en charge des surdosages en AVK et des accidents hémorragiques est bien codifiée par les recommandations de l'HAS publié en 2008 (27).

Un surdosage asymptomatique est une situation fréquente (15 à 30%). La prise en charge sera majoritairement ambulatoire, il faudra bien informer le patient et son entourage du risque hémorragique et rechercher la cause de surdosage.

INR mesuré	Mesures correctrices	
	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 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 INR < 10	arrêt du traitement par AVK 1 à 2mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme pédiatrique) grade A	saut d'une prise avis spécialisé pour traitement éventuel par vitamine K
INR ≥ 10	arrêt du traitement par AVK 5mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) grade A	avis spécialisé sans délai ou hospitalisation

Tableau 6 : Mesures correctrices recommandées par la HAS en cas de surdosage en AVK (27)

L'INR sera contrôlé le lendemain, s'il se trouve dans la zone cible, la surveillance sera identique à un changement de dose (cf chapitre 2.1.7.2).

Dans le cadre d'une hémorragie non grave (cf chapitre 2.1.6.1.1), la prise en charge sera également ambulatoire si l'environnement médico-social et l'hémorragie le permettent. Une mesure de l'INR immédiate est indispensable, le traitement sera adapté selon le tableau précédent s'il existe un surdosage.

Face à une hémorragie grave, l'hospitalisation est primordiale afin de mettre en place les mesures hémostatiques, de prendre en charge une éventuelle hémorragie massive. Le traitement par AVK sera arrêté, une mesure de l'INR en urgence sera réalisée et sans attendre les résultats, le traitement médicamenteux antagoniste sera mis en place. Les moyens les plus appropriés sont la vitamine K et les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP ou PPSB, par exemple Kaskadil® ou Octaplex®). L'objectif est un INR inférieur à 1,5.

Chez le patient victime d'un traumatisme crânien, l'hospitalisation pour surveillance neurologique et réalisation d'un scanner cérébral est recommandée.

2.1.9 Coût d'un traitement par AVK

Selon l'Assurance Maladie, le coût d'un traitement mensuel par Previscan® 20mg est de 3,90€ (6,75€ pour la coumadine 5mg). Le coût moyen d'un dosage de l'INR par mois (1 dosage) est de 8,60€. Il faudra ensuite ajouter le coût dû au préleveur (acte isolé ou non, frais de déplacement, qualité du préleveur, biologiste ou infirmière) (38). La prise en charge éventuelle des accidents hémorragiques sera envisagée.

2.2 Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

2.2.1 Historique

2.2.1.1 A la recherche de l'anticoagulant idéal

Depuis plusieurs décennies, les agents anticoagulants et antiplaquettaires constituent la base du traitement des maladies cardiovasculaires et thromboemboliques veineuses. Mais ils ne possèdent pas toutes les caractéristiques de l'anticoagulant idéal (39)(40) :

- inhibition rapide de la progression du thrombus
- administration par voie orale
- élimination rapide
- large marge thérapeutique
- pharmacocinétique et relation dose-réponse prévisibles
- inhibition des facteurs de coagulation circulants et liés au thrombus
- faible taux de liaison non spécifique aux protéines plasmatiques
- absence de monitoring de laboratoire
- absence d'ajustement posologique
- peu de complications hémorragiques
- peu d'effets secondaires
- peu d'interactions médicamenteuses ou avec l'alimentation

Les anticoagulants oraux directs ont été développés dans l'espoir de répondre à ces critères.

2.2.1.2 Melagatran/ximelagatran

En 2003, une autorisation de mise sur le marché est accordée au laboratoire Astra-Zeneca pour le Mélagatran (solution injectable) et le Ximélagatran (comprimé pelliculé) dans la « prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée pour prothèse de hanche et de genou ». Sur le plan pharmacologique, ces deux molécules étaient des inhibiteurs de la thrombine. En février 2006, ces deux spécialités ont été retirées du marché (41). En effet un cas d'hépatite grave a été

identifié au cours d'un essai clinique (Etude EXTEND) évaluant le traitement sur une durée prolongée.

2.2.1.3 À ce jour

Depuis 2008, une nouvelle classe d'anticoagulants oraux à action directe est disponible. Il s'agit d'un antithrombine (anti-IIa), le dabigatran etexilate et de plusieurs anti-Xa : le rivaroxaban et l'apixaban (39).

Le dabigatran etexilate est commercialisé sous le nom de Pradaxa® depuis fin 2008, le rivaroxaban (Xarelto®) depuis 2009 et l'apixaban (Eliquis®) depuis 2012.

L'edoxaban initialement développé au Japon, a reçu récemment la validation par la Food and Drug Administration (FDA) (42) puis par l' European Medicines Agency (EMA) (43) dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients en FA non valvulaire, ainsi qu'en traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire après 5 à 10 jours de traitement parentéral.

Le Bétrixaban est en cours d'évaluation phase III (44).

L'utilisation des anticoagulants n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes entre 2000 et 2012 avec une croissance plus marquée depuis 2011. Les ventes des AOD ont progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009 (1 million de DDJ en 2009 et 117 millions en 2013) (figure 2) (1).

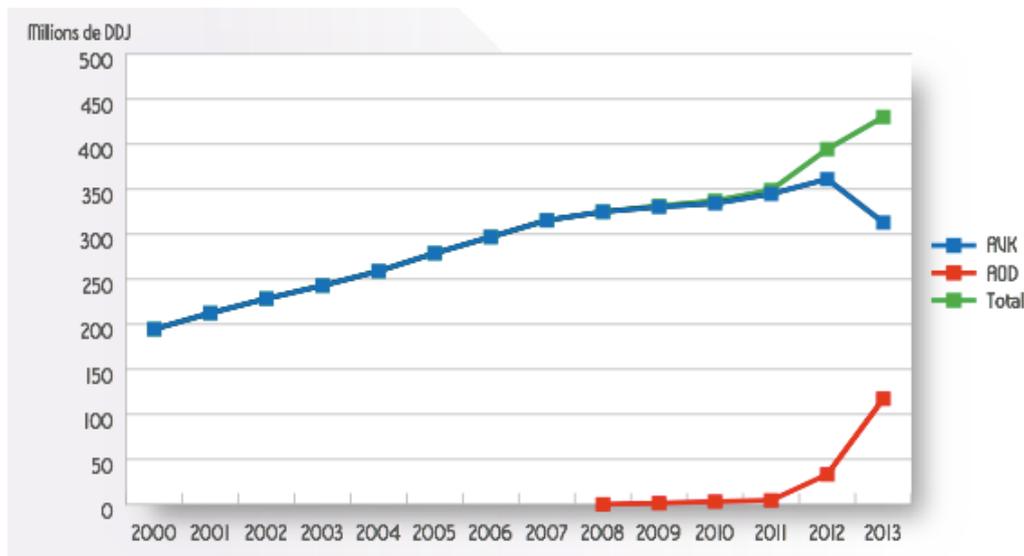


Figure 2 : évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM 2014 (1)

2.2.2 Pharmacologie

2.2.2.1 Pharmacodynamie

Contrairement aux anticoagulants traditionnels, les anticoagulants oraux directs exercent une activité spécifiquement dirigée contre une seule cible au sein du phénomène de la coagulation plasmatique, soit le facteur Xa, soit la thrombine (ou facteur IIa) (39).

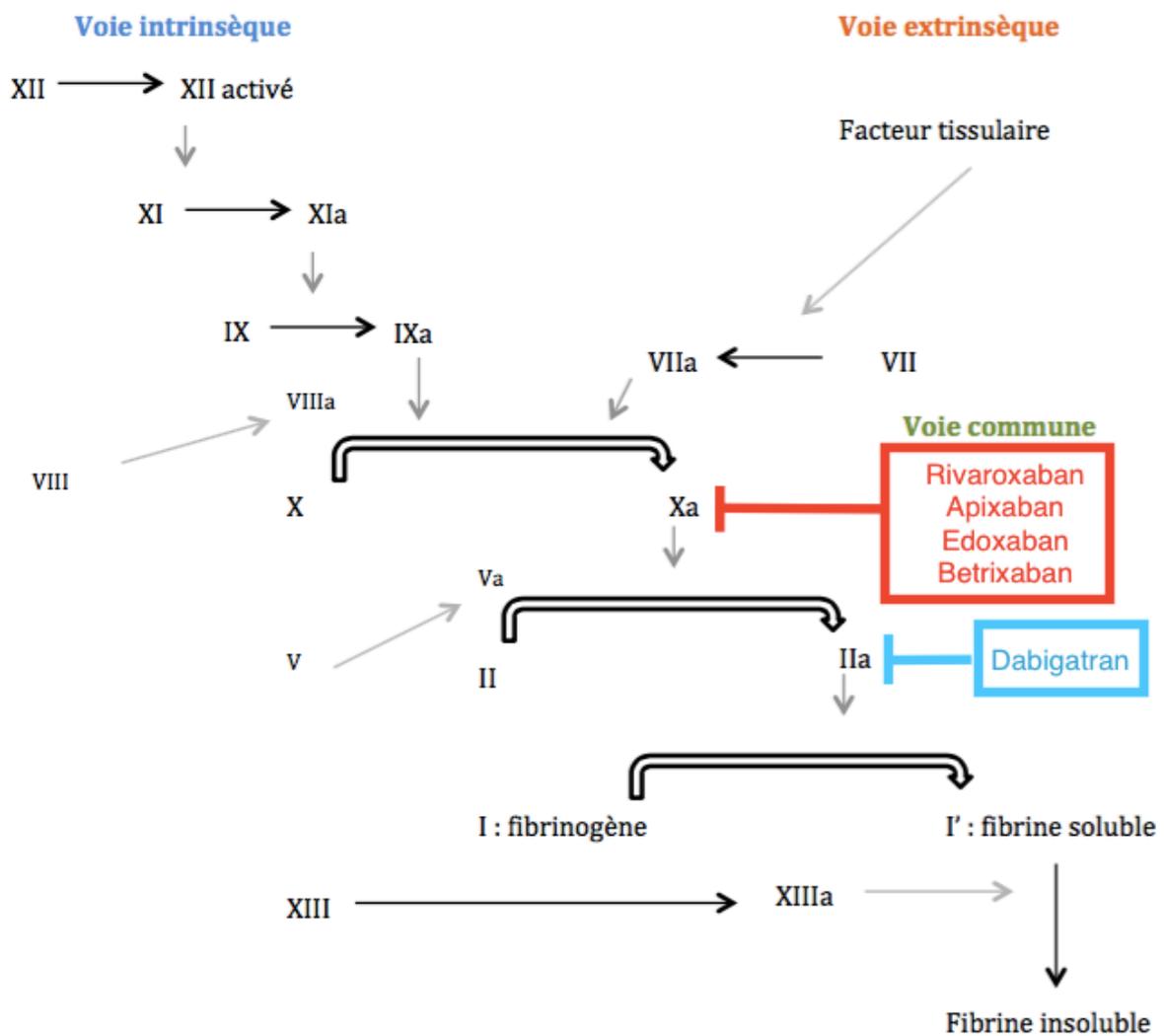


Figure 3 : Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs

2.2.2.1.1 Inhibiteur direct de la thrombine : dabigtran

Le dabigatran étexilate, après administration orale, est rapidement transformé en dabigatran. Il est un inhibiteur sélectif et réversible de la thrombine libre ou fixée à la fibrine, empêchant ainsi la formation du caillot. Il ne se lie pas aux protéines plasmatiques ni au facteur 4 plaquettaire (44)(45).

2.2.2.1.2 Inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban

Ces molécules sont des inhibiteurs directs, réversibles et sélectifs du facteur Xa dont le rôle est de catalyser la conversion de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) dans la physiologie de la coagulation. Ils sont actifs par voie orale. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (44)(45).

2.2.2.2 Pharmacocinétique (tableau 7)

2.2.2.2.1 Dabigatran étexilate

Il possède une faible biodisponibilité. Il se caractérise par une activité anticoagulante dose-dépendante prédictible, une demi-vie plus courte que celle de la warfarine (9-11 heures versus 35-45 heures) et une absence d'interaction médicamenteuse avec le système enzymatique du cytochrome P450 et avec les aliments. Il est métabolisé par le foie. Devant une élimination élevée par voie rénale, ce n'est pas la molécule à privilégier face une insuffisance rénale. L'absorption du dabigatran dépend du pH gastrique, elle est diminuée en cas de traitement par inhibiteur de la pompe à protons (40)(46)(47).

2.2.2.2.2 Rivaroxaban

Il est absorbé par voie intestinale et ne nécessite aucune activation métabolique. Il possède une action rapide avec un pic de concentration 2 à 4 heures après l'administration. Il possède une biodisponibilité élevée et est influencé par l'alimentation. Il est donc recommandé de le prendre avec des aliments. Il est non seulement un des substrats de la glycoprotéine P (P-GP) mais est aussi métabolisé par l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (comme tous les -xabans). L'élimination rénale est importante. La pharmacocinétique non linéaire du rivaroxaban reflète la difficulté potentielle d'équilibration des patients (40)(46)(48).

2.2.2.2.3 Apixaban

Il est absorbé par l'intestin et ne nécessite pas de conversion hépatique. Sa biodisponibilité n'est pas influencée par l'alimentation. Cette molécule possède un pic de

concentration environ 3 à 4 heures après l'administration. (40)(46)(49) La majorité du médicament est éliminée sous forme inchangée. Il a une élimination rénale plus limitée que les autres anti-Xa directs. Le CYP3A4/5 ne joue qu'un petit rôle dans l'élimination du médicament, sous forme de métabolites inactifs par voie biliaire.

2.2.2.2.4 Edoxaban

Il est absorbé par l'intestin. Son pic de concentration est atteint 1 à 2 heures après l'administration.(40) L'élimination se fait à 35% par voie rénale. Le volume de distribution est de 120L et donc supérieur à celui de l'apixaban et du rivaroxaban.

2.2.2.2.5 Betrixaban

Il possède une longue demi-vie. Il est principalement excrété par l'intestin (82-89%) par la voie hépatobiliaire, via la glycoprotéine. Il se caractérise surtout par une excrétion rénale la plus faible (6 à 13%) et par un métabolisme hépatique minime (50).

	dabigatran étéxilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban	betrixaban
cible pharmacologique	facteur IIa	facteur Xa	facteur Xa	facteur Xa	facteur Xa
biodisponibilité	6,50%	80-100%	50%	62%	34%
fixation protéique	35%	95%	87%	55%	60%
volume distribution	60-70L	50L	21L	120L	
Cmax	0,5-2h	2-4h	3-4h	1-2h	3/4h
pharmacocinétique linéaire	oui	non	oui	oui	
élimination	80% rénale	1/3 rénale métabolite inactif 1/3 rénale forme inchangée 1/3 fécale	27% rénale et 50% fécale	35% rénale et 65% fécale	6-13% rénale 82-89% fécale
demi-vie	12-14h	5 à 9h, 11 à 13h chez les personnes âgées	12h	8-10h	37h
métabolisme	hépatique (très faible)	CYP 3A4 et CYP 2J2	hépatique via CYP 3A5/4	hépatique	via CYP450 < 1%

Tableau 7 : Caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux

2.2.3 Essais cliniques

Les anticoagulants oraux directs ont été étudiés dans des études de phase III (40)(46). (Annexes 1 à 5)

2.2.3.1 Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique.

- Dabigatran etexilate : RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-NOVATE 2, RE-MOBILIZE
- Rivaroxaban : RECORD, RECORD-2, RECORD-3, RECORD-4
- Apixaban : ADVANCE 1, ADVANCE 2, ADVANCE 3
- Edoxaban : STARS E3, STARS J-5
- Betrixaban : EXPERT (phase II)

Ces différentes études ont montré leur non-infériorité par rapport à l'énoxaparine pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse après la mise en place d'une prothèse de genou (PTG) ou de hanche (PTH).

2.2.3.2 Traitement et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

- Dabigatran etexilate : RE-COVER I et II, extension RE-SONATE montrant une non-infériorité par rapport à la warfarine, et extension RE-MEDY montrant une non-infériorité par rapport à l'énoxaparine.
- Rivaroxaban : EINSTEIN-PE, EINSTEIN-DVT montrant une non-infériorité par rapport au traitement standard, EINSTEIN-ext montrant une efficacité supérieure à celle du placebo, dans la réduction de récurrence d'évènements thromboemboliques veineux.
- Apixaban : AMPLIFY-EXT a montré qu'un traitement prolongé par apixaban versus placebo réduisait les récurrences d'évènements thromboemboliques veineux symptomatiques ou les décès qui leurs sont associés dans le cadre de thromboses veineuses profondes précédemment traités par 6 à 12 mois de traitement anticoagulant.
- Edoxaban : HOKUSAI-VTE a montré une non-infériorité par rapport à l'énoxaparine.

2.2.3.3 Prévention des AVC dans la FA non valvulaire

- Dabigatran : RE-LY

Selon la commission de transparence du 17 Décembre 2014, dans cette étude ouverte le dabigatran a été non-inférieur à la warfarine, en termes d'efficacité et supérieur sur les hémorragies majeures pour la dose de 110mg x2/j, et supérieur en termes d'efficacité et non-inférieur en termes d'hémorragies majeures à la dose de 150mg x2/j. Le bénéfice net, évalué sur un critère composé de la prévention des évènements ischémiques et hémorragiques, n'a pas différencié significativement entre les deux traitements. Aux deux posologies évaluées, le dabigatran par rapport à la warfarine entraîne moins d'hémorragies intracrâniennes mais plus d'hémorragies digestives. Il entraîne également une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu (SCA).

Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran n'est donc pas clair quelque soit la dose, notamment dans certaines populations de patients à haut risque digestif et coronarien, comme les sujets les plus âgés.

- Rivaroxaban : ROCKET-AF

Cette étude a établi la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en termes de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. L'incidence des hémorragies majeures et/ou "non majeures mais cliniquement significatives" a été similaire dans les deux groupes. Par contre le taux d'hémorragies gastro-intestinales a été supérieur sous rivaroxaban (1,13%) par rapport à la warfarine (0,84%).

- apixaban : ARISTOTLE

Cette étude a montré la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine en termes de réduction de survenue d'AVC ou d'une embolie systémique dans la population en intention de traiter selon l'analyse séquentielle hiérarchisée. L'incidence des hémorragies majeures ainsi que des hémorragies gastro-intestinales a été plus faible dans le groupe apixaban.

Une seconde étude a été réalisée AVERROES comparant l'apixaban et l'aspirine chez des patients considérés comme non-éligibles à un traitement par AVK. Elle montre que l'apixaban réduit l'incidence du critère AVC ou embolie systémique. Elle est à interpréter avec prudence devant son arrêt prématuré après la 2ème analyse intermédiaire prévue au protocole.

- edoxaban : ENGAGE AF-TIMI 48

L'edoxaban est non-inférieur à la warfarine sur le critère AVC ou embolie systémique.

- betrixaban : EXPLORE-Xa (phase II)

2.2.3.4 Prévention secondaire des SCA

Selon les recommandations, au décours d'un SCA nous prescrivons en prévention secondaire une double anti-agrégation plaquettaire.

Cependant, le risque d'un nouvel accident thrombotique, même après revascularisation persiste, provenant en partie de la production prolongée de thrombine.

Les trois nouveaux AOD ont été évalués dans cette situation mais à ce jour, les recommandations des sociétés savantes et les experts ne préconisent pas l'ajout d'un anticoagulant à la double anti-agrégation plaquettaire.

- dabigatran : étude de phase II RE-DEEM

En comparaison au placebo, le dabigatran augmentait le risque de saignements majeurs ou mineurs sans réduire le risque de décès, SCA ou AVC.

- rivaroxaban : étude de phase III ATLAS ACS-2 TIMI 51

Cette étude a montré que l'ajout du rivaroxaban au traitement médical recommandé a réduit significativement la mortalité cardiovasculaire mais avec une augmentation du risque d'évènements hémorragiques majeurs et d'hémorragies intracrâniennes.

- apixaban : étude de phase II APRAISE et de phase III APRAISE-2.

La première a comparé les différentes posologies. La seconde étude a été arrêtée prématurément devant une augmentation majeure des saignements.

La commission européenne du médicament a validé la prescription du rivaroxaban dans la prévention d'évènements athéro-thrombotiques après un SCA, chez les patients présentant des bio marqueurs cardiaques élevés, à la dose de 2 comprimés de 2,5mg par jour (51).

2.2.3.5 Prévention des MTEV au décours d'une pathologie médicale aigue

L'essai MAGELLAN, a évalué le bénéfice du rivaroxaban en prévention des accidents thrombo-emboliques chez des patients hospitalisés pour une pathologie médicale. Comparé au traitement par enoxaparine, le rivaroxaban satisfait le critère de non-infériorité en matière d'efficacité mais avec un risque de saignement augmenté ($p < 0,001$) (52).

Dans cette indication, l'apixaban a été testé (étude ADOPT) versus l'enoxaparine. L'apixaban, à une posologie de 2,5 mg deux fois par jour n'a pas réduit les décès dus à des évènements thromboemboliques veineux, les embolies pulmonaires, les thromboses veineuses profondes symptomatiques ou les évènements thromboemboliques veineux proximaux asymptomatiques.

Pour le betrixaban l'étude APEX est actuellement en cours.

2.2.4 Indications et posologies (tableau 8)

2.2.4.1 Dabigatran étexilate

Il existe des gélules de 75mg, 110mg et 150mg. Deux indications sont recommandées (53).

2.2.4.1.1 Prévention des MTEV en chirurgie programmée pour PTG et pour PTH (AMM Mars 2008, ASMR V)

La dose recommandée de dabigatran Pradaxa® est de 220mg par jour, soit deux gélules de 110mg en une fois par jour.

Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de dabigatran Pradaxa® est de 150mg, soit deux gélules de 75 mg en une prise :

- patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50ml/min)
- patients traités de façon concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine
- patients âgés de 75 ans ou plus

Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de deux gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours pour une PTG et de 28 à 35 jours pour une PTH.

2.2.4.1.2 Prévention des AVC/emboles systémiques chez les patients ayant une FA non valvulaire (AMM Août 2011, ASMR V)

Il est recommandé de prescrire une dose quotidienne de dabigatran Pradaxa® de 300mg, soit une gélule de 150mg deux fois par jour, au long cours.

Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de dabigatran Pradaxa® est de 220mg par jour, soit une gélule de 110mg deux fois par jour :

- patients âgés de 80 ans ou plus
- patients traités de façon concomitante par vérapamil

2.2.4.2 Rivaroxaban

Trois dosages se trouvent sur le marché : 10mg, 15mg et 20mg. Il possède trois indications (54). Une 4ème dose de 2,5mg pouvant être utilisé dans la prévention d'évènements anti thrombotiques dans les suites d'un SCA a été validé par l'EMA (48).

2.2.4.2.1 Prévention des MTEV en chirurgie programmée (AMM Septembre 2008, ASMR IV)

La dose recommandée de rivaroxaban Xarelto® après une intervention chirurgicale est de 10mg en une prise orale quotidienne. La première dose est administrée 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.

Une durée de traitement de 5 semaines est recommandée après une chirurgie majeure de la hanche, 2 semaines après une chirurgie majeure du genou.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban Xarelto®. Chez ces patients, il doit être utilisé avec prudence. Il n'est cependant pas recommandé de le prescrire lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min.

2.2.4.2.2 Prévention des AVC et des embolies systémiques liés à la FA non valvulaire (AMM Décembre 2011, ASMR V)

La dose recommandée est de 20mg en une seule prise par jour, poursuivie aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), la dose recommandée est de 15mg par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la personne âgée.

2.2.4.2.3 Traitement et prévention des récurrences de thromboses veineuses profondes (AMM Décembre 2011, ASMR V) et des embolies pulmonaires (AMM Décembre 2012, ASMR V)

Durant les 21 premiers jours, la dose prescrite sera de deux prises par jour de 15mg avec une dose maximale quotidienne de 30 mg puis à partir du 22^{ème} jour le patient prendra une seule dose par jour de 20 mg.

La durée de traitement se basera sur l'évaluation du bénéfice par rapport au risque de saignement et sur la présence ou non de facteurs de risque.

2.2.4.2.4 Prévention des événements athérombotiques chez des patients adultes suite à un SCA

Dans cette indication, le rivaroxaban Xarelto® est prescrit à la dose de 2,5mg deux fois par jour en association avec de l'aspirine seul ou avec de l'aspirine plus du clopidogrel ou de la ticlopidine. Cette indication a été validée également par l'ANSM (55).

2.2.4.3 Apixaban

Il existe deux dosages : 5mg et 2,5mg. Il est prescrit dans deux indications.

2.2.4.3.1 Prévention des MTEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH et PTG (AMM Mai 2011, ASMR IV)

La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 2,5mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale.

Pour une chirurgie de hanche la durée recommandée est de 32 à 38 jours, pour le genou elle sera de 10 à 14 jours (56).

2.2.4.3.2 Prévention de AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire (AMM Novembre 2012, ASMR IV)

Dans cette situation, la dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 5mg.

La dose recommandée d'apixaban Eliquis® est de 2,5mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FA non valvulaire et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge supérieur ou égal à 80 ans, poids corporel inférieur ou égal à 60 kg, ou créatinine sérique supérieure ou égale à 133 micromoles/L.

2.2.4.4 Edoxaban

En Avril 2015, après validation par la FDA en Janvier 2015 (42), l'EMA a émis un avis positif concernant l'edoxaban (Lixiana®) dans deux indications (43):

- prévention de l'AVC et des embolies systémiques chez le patient présentant une FA non valvulaire
- traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et prévention des récurrences

Le bénéfice/risque a été jugé favorable pour une posologie de 60mg, avec une dose réduite à 30mg devant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance créatinine entre 15 et 50 ml/min), un poids inférieur à 60kg ou un traitement concomitant avec certains inhibiteurs de la glycoprotéine P (ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole). Aucun ajustement en fonction de l'âge n'est nécessaire.

Il existe plusieurs dosages : 15mg, 30mg et 60mg (57).

2.2.4.4.1 Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique

La dose recommandée d'edoxaban est de 60mg en une seule prise par jour.

2.2.4.4.2 Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP

La dose recommandée d'edoxaban est de 60mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

INDICATION	PRADAXA Dabigatran			XARELTO Rivaroxaban				ELIQUIS Apixaban	
	75	110	150	2,5	10	15	20	2,5	5
Prévention des MTEV post-chirurgie programmée pour PTH ou PTG	1 à 2 gélules/J pour les situations à risque hémorragique	2 gélules en 1 prise/J	/	/	1 cp/J	/	/	1 cp 2 fois/J	/
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	/	1 gélule 2 fois/J pour les situations à risques hémorragiques	1 gélule 2 fois/J	/	/	1 cp/J pour les situations à risque hémorragique	1 cp/J	1 cp 2 fois/J pour les situations à risque hémorragique	1 cp 2 fois/J
Traitement de la thrombose veineuse profonde et des embolies pulmonaires - Prévention des récurrences	/	/	/	/	/	1 cp 2 fois/J pendant 21J puis 20mg/J	1 cp/J à partir de J22	/	/
Prévention des événements athéro-thrombotiques suite à un SCA en association à l'acide acétylsalicylique plus du clopidogrel ou à la ticlopidine	/	/	/	1 cp 2 fois /J	/	/	/	/	/

Tableau 8 : indications et posologies des anticoagulants oraux directs utilisables en France (55)

2.2.5 Contre indications et précautions d'emploi

2.2.5.1 Communes

Les AOD ont en commun les contre-indications suivantes (1)(58) :

- Saignement évolutif cliniquement significatif
- patients à risque hémorragique :
 - syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis
 - hypertension artérielle sévère non contrôlée
 - maladie gastro-intestinale pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (exemple maladie inflammatoire chronique des intestins, ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, varices oesophagiennes connues ou suspectées)
 - tumeurs malignes à haut risque de saignement
 - lésion cérébrale ou rachidienne récente
 - chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente
 - hémorragie intracrânienne récente
 - malformations artérioveineuses
 - anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales
 - rétinopathie vasculaire
 - bronchestasie ou antécédents de saignement pulmonaire
 - traitement concomittant avec tout autre agent anticoagulant
- atteinte hépatique associée à une coagulopathie
- patients porteurs de prothèses valvulaires
- chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min

Les AOD sont en effet non autorisés dans la prévention des évènements thrombo-emboliques de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. L'étude Re-Align avait pour objectif de comparer le dabigatran etexilate (150mg deux fois par jour ou 300mg deux fois par jour) et la warfarine chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de remplacement de valve cardiaque mécanique. Les résultats ont montré un risque plus important d'évènements thrombo-emboliques (AVC ou thrombose de valve) et hémorragiques, en particulier graves, chez les patients sous dabigatran. L'essai a été arrêté de façon prématurée à la fin de l'année 2012 (59)(60).

2.2.5.2 Par médicaments (tableau 9)

		Dabigatran	Rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Insuffisance rénale	ClCr < 15	contre indiqué	contre indiqué	contre indiqué	contre indiqué
	15 < ClCr < 30	contre indiqué	prudence	prudence, adaptation dans la FANV	adaptation posologique
	30 < ClCr < 50	adaptation posologique			adaptation posologique
	Cr>133 micromoles/L +âge>80 ans ou poids<60kg			prudence et adaptation	
insuffisance/maladie hépatique	sévère	contre indiqué		à éviter	contre indiqué
	légère à modérée			précaution	prudence
enzymes hépatiques > 2N		contre indiqué		précaution	précaution
atteinte hépatique + coagulopathie + risque de saignement			contre indiqué	contre indiqué	contre indiqué
patients âgés > 75 ans		adaptation posologique	RAS	adaptation si Cr>133 micromoles/L	RAS
poids	< 50kg ou > 110kg	surveillance	RAS	+âge>80 ans ou poids<60kg	adaptation si poids < 60kg

ClCr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault

FANV : FA non valvulaire

2N : deux fois la normale

Tableau 9 : Contre-indications des anticoagulants oraux (47)(48)(49) (53)(54) (61)(57)

2.2.6 Interactions médicamenteuses (tableaux 10 et 11)

Comme tout médicament à risque hémorragique, l'association des AOD avec un autre médicament faisant saigner sera prudente et réfléchi (46).

La pharmacocinétique des AOD peut être modifiée par les traitements concomitants (40)(62).

La P-glycoprotéine (P-gp) est une protéine de transport située sur les membranes cellulaires et détermine les taux cellulaires et intracellulaires du médicament. Ces transporteurs présents dans le foie et les tubules rénaux facilitent l'élimination des médicaments.

Les inhibiteurs de la P-gp (amiodarone, vérapamil, quinidine, kétoconazole et clarithromycine) peuvent augmenter les concentrations des médicaments et les inducteurs de la P-gp (rifampicine, millepertuis et carbamazépine) peuvent diminuer les niveaux de médicament et leur efficacité. Mais il est important de noter qu'un même médicament n'a pas toujours le même effet sur tous les AOD.

Le système hépatique joue également un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments notamment via les enzymes appartenant à l'ensemble des cytochromes P450. Les médicaments inhibiteurs d'enzymes CYP (dronédarone, agents antifongiques azolés, atorvastatine) diminuent la clairance des AOD métabolisés dans le foie, et ainsi augmentent le degré d'anticoagulation et donc le risque hémorragique. Les inducteurs d'enzymes CYP présentent donc le mécanisme inverse (phénytoïne).

		dabigatran
inhibiteur de la P-gp	ciclosporine kétoconazole idraconazole dronédarone tacrolimus	contre indiqué
	amiodarone quinidine vérapamil ticagrelor posaconazole	adaptation posologique
	clarithromycine	surveillance
inducteur de la P-gp	rifampicine millepertuis carbamazépine phénytoïne	à éviter
inhibiteur de protéase	ritonavir	à éviter

Tableau 10 : Interactions médicamenteuses dabigatran (47)(62)

		rivaroxaban	apixaban
inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp	kétoconazole itraconazole voriconazole posaconazole ritonavir	à éviter	à éviter
	dronédarone	à éviter	
	érythromycine fluconazole	aucune recommandation	
inducteurs du CYP 3A4	rifampicine phénytoïne carbamazépine phénobarbital millepertuis	à éviter	association à éviter dans la prévention des MTEV en chirurgie et contre-indiquée dans le traitement des MTEV

Tableau 11 : Interactions médicamenteuses rivaroxaban (48) et apixaban (49)(62)

Edoxaban

Un traitement concomitant par edoxaban Lixiania® et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole impose une adaptation posologique de edoxaban Lixiania® à 30mg en une seule prise par jour.

2.2.7 Effets indésirables

2.2.7.1 Risque hémorragique

Tout d'abord, il existe des facteurs de risque de saignement indépendamment des AOD : (47)(48)(49)(63) (Annexes 1 à 3)

- insuffisance rénale sévère
- âge supérieur à 75 ans
- poids faible
- traitement concomitant avec des médicaments affectant l'hémostase tels que acide acétylsalicylique, AINS, antiagrégant plaquettaire
- pathologies ou interventions associées à des risques hémorragiques particuliers

2.2.7.1.1 Prévention des AVC lors de la FA non valvulaire

- Dabigatran

Dans l'essai RE-LY (26), le taux de saignements majeurs sous warfarine est de 3,36% par an, de 2,71% par an sous dabigatran 110mg (p=0,003) et de 3,11% par an sous dabigatran 150mg (p=0,31). Le nombre d'accidents vasculaires hémorragiques est moindre dans le groupe dabigatran par rapport au groupe warfarine de manière statistiquement significative. Par contre, dans le groupe dabigatran 150mg, nous noterons une augmentation significative de saignements gastro-intestinaux (risque relatif 1,50 (1,19-1,89) p<0,001) par rapport au groupe warfarine.

Un lien a été établi entre le risque d'hémorragies majeures et l'âge du patient.

Parmi les patients inclus, seulement 16% avaient plus de 80 ans alors que la FA non valvulaire ainsi que le risque d'AVC augmentent avec l'âge. De plus, l'essai n'a inclus que 117 patients français (1% de l'effectif global) ce qui entraîne un problème d'extrapolation des résultats à la population française (64).

- Rivaroxaban

L'essai ROCKET AF a montré des résultats similaires (65), en effet les auteurs ont constaté un nombre réduit d'hémorragies fatales (HR de 0,50 (IC 95% 0,31-0,79) p=0,003) ou concernant des organes critiques (HR de 0,69 (IC 95% 0,53-0,91) p=0,007) et moins d'hémorragies intracrâniennes (HR 0,67 (IC 95% 0,49-0,91)p=0,019) dans le bras rivaroxaban.

Il a par contre été observé un taux de transfusions plus important dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe warfarine (HR 1,25 (IC 95% 1,01-1,55)p=0,044). Le taux d'hémorragies gastro-intestinales est également plus élevé avec le rivaroxaban (3,2%) par rapport à la warfarine (2,2% avec p<0,001) (66).

- Apixaban

L'essai ARISTOTLE notait également moins d'hémorragies majeures (2,13% par an) par rapport à la warfarine (3,09% par an) (67). Le pourcentage d'AVC hémorragique était également plus faible. Moins de saignements gastro-intestinaux étaient également observés avec l'apixaban (0,76% par an) par rapport à la warfarine (0,86% par an, p=0,37).

Dans les caractéristiques des patients, seulement 13,4% de l'effectif de la population avait plus de 80 ans.

2.2.7.1.2 Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique

Pour le dabigatran, le taux de saignements majeurs ne différait pas de manière significative entre les groupes (dabigatran 150mg, dabigatran 220mg et enoxaparine) (68)(69)(70)(71).

Le risque de survenue d'une hémorragie entre le rivaroxaban et l'énoxaparine a été similaire dans les différentes études (72)(73)(74)(75).

L'apixaban entraînait moins d'hémorragies, mais de façon non significative (56)(76)(77)(78).

2.2.7.1.3 Lors du traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

Dans l'étude RE-COVER des saignements majeurs ont été notés chez 1,6% des patients du groupe dabigatran versus 1,9% dans le groupe warfarine (hazard ratio 0,82 IC 95% 0,45-1,48). Dans le groupe warfarine, l'INR se trouvait en zone cible pour 60% des patients. Les résultats sont comparables dans l'essai RE-COVER II (46)(79)(80)(81).

Dans l'indication « TVP symptomatique aiguë sans embolie pulmonaire », le rivaroxaban a été comparé à l'énoxaparine puis AVK dans l'étude EINSTEIN DVT. 57,7% des patients sous AVK avaient un INR cible en zone thérapeutique durant l'étude (66)(82). Cette étude a mis en évidence un taux d'hémorragies majeures et « non majeures mais cliniquement significatives » identique dans les deux groupes (HR 0,966 IC 95% 0,763 à 1,222).

L'étude EINSTEIN PE a comparé le rivaroxaban à l'énoxaparine puis AVK dans l'indication « embolie pulmonaire symptomatique ». Elle a mis en évidence un taux d'hémorragies similaires dans les deux groupes (10,3% pour le groupe rivaroxaban et 11,4% pour le groupe enoxaparine/AVK (risque relatif 0,90 IC 95% 0,76-1,07 p=0,23). Mais pour le taux de saignements majeurs, 1,1% dans le groupe rivaroxaban et 2,2% dans le groupe enoxaprine/AVK ont été mis en évidence (RR 0,49 IC 95% 0,31-0,79 p=0,003).

2.2.7.1.4 Actions de l'ANSM

L'ANSM a réalisé plusieurs actions afin de limiter le risque hémorragique notamment des notes d'informations adressées aux prescripteurs. En effet, ils doivent tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient et ainsi respecter la posologie, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. L'ANSM rappelle également l'importance de déclarer tout évènement indésirable suspecté au CRPV (58).

2.2.7.1.5 Edoxaban

Au cours des essais cliniques, des saignements des muqueuses ont été rapportés ainsi que des anémies avec une fréquence plus importante pour l'edoxaban que pour les AVK, avec notamment des épistaxis, des saignements gastro-intestinaux et des saignements génito-urinaires (57).

2.2.7.2 Autres effets indésirables

2.2.7.2.1 Dabigatran

Les effets indésirables propres au dabigatran sont (1)(47)(64) :

- anémie
- thrombopénie
- épistaxis
- troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, diarrhée, nausée, douleurs abdominales
- ulcère de l'oesophage par mauvaise administration du produit (ouverture des gélules, administration avec une faible quantité d'eau)
- atteinte hépatique, augmentation des transaminases plus rares
- SCA : dans l'essai RELY, le nombre total de SCA a été statistiquement plus élevé avec le dabigatran (0,72% par an pour la dose de 110mg p=0,07, 0,74% par an pour la dose de 150mg p=0,048) par rapport à la warfarine (0,53% par an). Ce résultat est apparu dès 3 mois de traitement.
- Rares cas d'angioedèmes et de réactions anaphylactiques

2.2.7.2.2 Rivaroxaban

Le rivaroxaban peut entraîner plusieurs effets indésirables (48)(66) :

- nausées
- atteinte hépatique, augmentation des transaminases
- thrombopénie
- prurit/éruption cutanée peu fréquent

2.2.7.2.3 Apixaban

L'apixaban peut être responsable de (49)(56) :

- épistaxis, contusions
- nausées
- atteinte hépatique, augmentation des transaminases plus rares
- thrombopénie

2.2.7.2.4 Edoxaban

Les effets indésirables fréquents, en dehors du risque hémorragique cité plus haut, liés à la prise d'edoxaban sont (57) :

- nausées
- élévation de la bilirubinémie
- élévation des gamma-glutamyl-transférases
- rash
- prurit

2.2.7.3 Pharmacovigilance

Depuis le début de la commercialisation de ces nouveaux produits en France, un troisième point de suivi de pharmacovigilance a été réalisé (83).

2.2.7.3.1 Dabigatran

Pour chaque molécule, un plan de gestion des risques (PGR) européen est mis en place. Concernant le dabigatran, les effets hémorragiques, les troubles digestifs, l'hypersensibilité et l'utilisation chez les patients porteurs de valve cardiaque correspondent à des risques clairement identifiés. Les atteintes hépatiques, le SCA et les embolies pulmonaires sont des risques potentiels. Le PGR inclut une surveillance des interactions médicamenteuses et des populations à risque (insuffisants rénaux sévères, patients avec une atteinte hépatique, femmes enceintes et allaitant, patients mineurs, patients de faible poids).

Les données nationales ont été relevées de décembre 2008 à août 2013, 1624 cas ont été retenus. Elles rapportent 175 cas de décès (66% contexte hémorragique, 12,5% d'évènements thrombotiques), des hémorragies (52% avec un âge moyen de 79,1 ans +/- 10 ans), des effets indésirables cardiovasculaires (25%, âge moyen de 71 ans), hépatiques (6%); hématologiques (5%), digestifs (3%), rénaux (2%), cutanés (2%), neuropsychiatriques (2%), généraux (2%) et pulmonaires (1%).

Dans presque la moitié des cas, les hémorragies sont d'origine digestive, dans les autres cas, il est noté des hématomes musculaires ou hémorragies non précisées, des hématuries, des hémorragies du système nerveux central, des épistaxis. Dans un quart des cas, une interaction médicamenteuse avec des antiagrégants, AINS, des anticoagulants est trouvée.

Concernant les effets indésirables cardiovasculaires, la part importante est représentée par les évènements veineux (187 cas dont 61 embolies pulmonaires) dans l'indication chirurgie orthopédique dans 77% des cas. 168 cas d'évènements artériels ont été mis en évidence (99 AVC ou accident ischémique transitoire, 30 SCA).

Les effets mis en évidence sont ceux exposés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Un suivi plus spécifique doit être mis en place pour les personnes âgées, pour les patients prenant un traitement concomitant modifiant l'hémostase, ainsi que pour les patients présentant une atteinte rénale.

Des effets cutanés graves ont également été mis en évidence dont 2 cas de DRESS syndrome et 7 cas de vascularite.

2.2.7.3.2 Rivaroxaban

Le PGR européen assure une surveillance rapprochée des saignements, effets indésirables hépatiques, rénaux et pancréatiques. Des études de cohorte ouvertes observationnelles sont également en cours afin de comparer la sécurité du rivaroxaban versus un traitement standard dans ses différentes indications. Des études d'utilisation sont également en place.

Dans le cas du rivaroxaban, le recueil des données s'est effectué de mai 2009 à août 2013, avec 1566 cas totalisant 1689 effets indésirables. On retrouve 127 décès (24 associés à un événement thromboembolique, 82 à un cas d'hémorragie majeure), une grande part d'hémorragies (52%, dont 46% d'hémorragie majeure), puis des effets thromboemboliques (21%), hématologiques (6%, majorité d'anémies), cutanés, hépatobiliaires (4%), divers (4%), cardiovasculaires (2%), digestifs (2%), neurologiques (2%), urinaires (2%), et généraux (1%).

Il est important de noter que dans un quart des hémorragies un facteur de risque peut être mis en évidence (insuffisance rénale, interaction médicamenteuse, posologie excessive).

Les événements thromboemboliques sont considérés comme des effets inattendus, 267 cas d'origine veineuse ont été relevés dont 42% considérés comme majeurs, principalement des embolies pulmonaires.

Les effets indésirables mis en évidence sont en accord avec ceux exposés dans le RCP.

Il faut noter que leur nombre a diminué par rapport aux deux périodes de suivi précédentes.

2.2.7.3.3 Apixaban

Le PGR européen comporte une surveillance des hémorragies et des anomalies du bilan hépatique, un suivi des interactions médicamenteuses et une surveillance des populations particulières : femmes enceintes ou allaitantes, chirurgie orthopédique non programmée, FA valvulaire et autres indications cardiologiques d'anticoagulation, atteinte hépatique, insuffisance rénale sévère, enfants. Des études d'utilisation sont également en cours (84).

Le comité national de pharmacovigilance relève sur une période allant de juillet 2012 à décembre 2013, 63 cas dont 39 cas graves dont 2 décès. La répartition des effets indésirables note 38% d'hémorragies (29,2% graves) avec une majorité d'hémorragies digestives, 27% d'effets thromboemboliques, 19% d'effets cutanés, 9,5% d'effets digestifs, 3,2% d'atteintes hépatiques, 1 cas de pancytopenie. Tous ces effets étaient attendus selon le RCP.

19 cas d'évènements thromboemboliques veineux ont été mis en évidence dont 12 embolies pulmonaires, avec un âge moyen de 72,5 ans +/- 8 ans. Le comité technique de pharmacovigilance souligne l'importance d'une surveillance plus rapprochée et plus détaillée de ces cas.

2.2.7.4 Erreurs médicamenteuses

L'ANSM a établi une liste d' « évènements qui ne devraient jamais arriver » ou « never events » afin de sécuriser le circuit du médicament. Plusieurs cas d'erreurs et de risques d'erreurs avec les anticoagulants oraux directs ont été signalés ayant conduit parfois à des complications hémorragiques. Les erreurs d'administration et de prescription sont liées pour une part aux professionnels de santé en lien avec la complexité des indications et des posologies en fonction des populations traitées (patients âgés, fonction rénale) (83).

2.2.8 Introduction d'un traitement par AOD

2.2.8.1 Evaluation initiale

Avant la prescription d'un AOD, il est nécessaire de bien revoir l'indication, d'évaluer le risque hémorragique (âge, poids corporel, comorbidités, interactions médicamenteuses), afin d'évaluer la balance bénéfique/risque. Le choix du traitement sera également discuté avec le patient (1)(85).

Une co-prescription par un inhibiteur de la pompe à protons peut être ajoutée.

2.2.8.2 Bilan biologique avant introduction

Il est recommandé avant introduction du traitement de réaliser (63)(1) :

- une fonction rénale avec calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault
- une fonction hépatique
- dosage hémoglobine

2.2.8.3 Education thérapeutique

A chaque visite, une éducation thérapeutique sera réalisée rappelant la nécessité de la prise quotidienne du traitement, l'importance de ne pas arrêter le traitement sans avis médical. L'observance du traitement est primordiale.

Les patients doivent posséder une carte reprenant les points importants à connaître lors de la prise d'un AOD. Elle pourra être complétée par une fiche de suivi remise au patient (63)(85).

2.2.9 Surveillance d'un patient sous AOD

2.2.9.1 Clinique

Une visite tous les 3 mois chez un médecin généraliste formé ou un spécialiste est conseillée afin de réévaluer le traitement. La compliance au traitement sera analysée.

Il faudra rechercher tous signes évocateurs d'un saignement (asthénie, dyspnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée, malaise, anémie), d'un événement thromboembolique, d'un autre effet indésirable. Une co-médication sera également recherchée (85).

2.2.9.2 Biologique

Durant le traitement un bilan biologique de surveillance doit être réalisé au moins chaque année, et si besoin en cas d'évènement intercurrent (1)(85) :

- fonction rénale avec calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault, tous les 3 ou 4 mois après la mise en place du traitement chez les plus de 75 ans selon l'ANSM, tous les 6 mois selon la HAS ainsi que chez les sujets pesant moins de 60kg, ou présentant une insuffisance rénale avec clairance de créatinine entre 30 et 60 ml/min, tous les 3 mois si la clairance de la créatinine était au départ inférieure à 30mL/min, l'ESC ajoute également une surveillance plus rapprochée pour les patients sous dabigatran
- fonction hépatique
- dosage de l'hémoglobine
- en routine, aucun suivi de l'activité anticoagulante n'est nécessaire

2.2.9.3 Mesure de l'activité anticoagulante

Devant une pharmacologie stable des AOD, le suivi de leur activité anticoagulante n'est pas indispensable en routine, en présence d'une fonction rénale adaptée et en l'absence d'interactions médicamenteuses (1).

Une analyse de l'étude RE-LY a mis en évidence une relation entre la concentration plasmatique de dabigatran et la survenue d'AVC d'origine ischémique et le taux d'hémorragies (86). En effet, les auteurs notent tout d'abord une augmentation de la concentration médicamenteuse en fonction de la profondeur de l'insuffisance rénale. Puis ils relèvent l'incidence des effets indésirables en fonction des caractéristiques du patient, principalement en fonction de l'âge (87).

La FDA relève des notions similaires concernant le rivaroxaban : une augmentation relative du risque de saignement majeur de 50% est observée lorsque le pic de concentration est augmenté de 200% par des facteurs intrinsèques et extrinsèques (86).

La mesure de l'activité anticoagulante des anticoagulants oraux directs est indiquée dans ces situations (86)(88) :

- récurrence d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques
- avant toute procédure invasive ou chirurgie d'urgence (dernière administration datant de 24 heures, ou plus en cas de clairance de la créatinine inférieure à 50mL/min
- avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique
- relais d'un anticoagulant par un autre
- patients dits fragiles présentant des facteurs de risque hémorragiques et/ou thrombotiques (âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses)
- poids corporel inférieur à 50 kg ou supérieur à 120kg
- gestion des patients recevant un traitement antagoniste
- contrôle de compliance

- Influence des anticoagulants oraux directs sur le bilan de coagulation (tableau 12)

Afin d'interpréter au mieux les perturbations du bilan, l'heure de la dernière prise avant le bilan sanguin doit être connue. Après une prise, l'effet maximal de la molécule est atteint environ 3h après.

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
tests non spécifiques	INR	NA	NA	NA
	taux de prothrombine (TP)	NA	test qualitatif peu sensible	NA
	Temps de céphaline activé (TCA)	test qualitatif relation non linéaire	NA	NA
	Temps de thrombine (TT)	sensible	NA	NA
tests spécifiques de la cible	Temps de thrombine dilué (dTT)	test quantitatif	NA	NA
	Temps écarine - ECT	test quantitatif	NA	NA
	Anti-Xa chromogénique	NA	test quantitatif	test quantitatif

NA : non adapté

Tableau 12 : Influence des anticoagulants oraux directs sur les tests de la coagulation (1)(86)(89)(88)(85)

- Dabigatran

Le TCA est recommandé par l'ISTH pour déterminer le degré d'anticoagulation causé par le dabigatran. Cependant il ne peut en donner la concentration plasmatique, il s'agit d'une estimation du niveau d'anticoagulation. Le temps de thrombine (TT) est sensible à l'effet anti thrombine du dabigatran, avec une relation linéaire entre les deux. Devant un TT normal, l'hypothèse du dabigatran sur l'anomalie de la coagulation peut être exclue. Le TT dilué par contre, peut être utilisé pour mesurer l'activité anticoagulante propre au dabigatran. Il existe, par exemple le test Hémoclot ®. Le TP et l'INR ne doivent pas être utilisés pour les patients sous dabigatran. Le test à l'écarine (ECT) est sensible à l'effet du dabigatran mais est peu accessible en pratique.

- Rivaroxaban

L'ISTH recommande le dosage du TP afin d'évaluer le degré d'anticoagulation relatif au rivaroxaban. L'intensité d'anticoagulation dépend également du réactif utilisé. Le TCA est moins influencé que le TP par les agents anti-Xa. Les tests spécifiques de la cible anti-Xa peuvent être utilisés pour calculer l'activité du rivaroxaban.

- Apixaban

Comme pour le rivaroxaban, le TP est influencé. Les agents anti Xa n'influencent pas le TT. Les tests chromogéniques anti-Xa peuvent également être utilisés. Les anticoagulants oraux directs modifient les tests de coagulation mais également le bilan de thrombophilie et la mesure des facteurs de coagulation.

2.2.10 Antidote et gestion d'un surdosage et des hémorragies graves

2.2.10.1 Antidote

En Aout 2015, trois antidotes injectables pour neutraliser l'effet des AOD sont en cours d'élaboration (90)(91)(92).

2.2.10.1.1 Idarucizumab

Le laboratoire Boehringer Ingelheim a développé le dabigatran etexilate (Pradaxa ®) et son antidote spécifique l'idarucizumab : anticorps monoclonal humanisé. Il possède une action compétitive en déplaçant le dabigatran de la thrombine afin d'annuler son effet et de rétablir la formation de la fibrine. L'affinité du dabigatran et de l'idarucizumab est 350 fois plus importante que l'affinité entre le dabigatran et la thrombine.

Un essai de phase I (93) a montré un effet de réversion immédiat, complet et persistant sans effet thrombotique. (94)

Une étude phase III REVERSE-AD est en cours (95) évaluant l'idarucizumab chez les patients traités par Pradaxa® et nécessitant une intervention chirurgicale en urgence ou ayant une hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital. Une analyse intermédiaire a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* (96). L'étude REVERSE-AD se déroule dans 400 services d'urgences dans 38 pays différents, elle prévoit une inclusion de 300 patients et la fin est prévue pour 2017. L'analyse intermédiaire présente les résultats des 90 premiers patients. L'âge moyen est de 76,5 ans, clairance de la créatinine 58ml/min, plus de 90% des patients sont sous anticoagulants pour une FA, 51 présentent une hémorragie sévère et 39 doivent bénéficier d'une chirurgie dans les 8 heures. La posologie de l'idarucizumab est de 5g, deux perfusions de 2,5g sont administrées. Le critère primaire est le pourcentage de réversion de l'effet du Dabigatran, basé sur le dosage du dTT et sur le ECT. Le taux de réversion du dabigatran est de 100%, 36 patients sur 39 ont pu être opérés dont 33 avec une hémostasie normale avant la prise en charge au bloc opératoire. 18 décès ont été constatés durant le suivi un mois après. Jusqu'à 96 heures après le traitement, il y a eu 2 décès suite à un choc septique, 3 pour hémorragies intra crâniennes, 1 pour défaillance multi viscérale, 1 pour collapsus hémodynamique, 1 pour détresse respiratoire et 1 pour arrêt cardiorespiratoire. Une thrombose veineuse profonde associée à une embolie pulmonaire a été constatée 48 heures après le traitement, 4 patients ont présenté un événement thromboembolique entre 7 et 26 jours après le traitement.

Le 3 mars 2015, le laboratoire Boehringer Ingelheim a fait une demande d'autorisation de mise sur le marché à EMA, à la FDA aux USA et aux autorités de santé du Canada pour le recours à l'idarucizumab chez les patients qui nécessitent une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran (94). Le 24 avril 2015, l'idarucizumab a obtenu de la

FDA l'accord pour un examen prioritaire (97). Une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte a également été établi en France auprès de l'ANSM (98).

2.2.10.1.2 Andexanet alfa

Développée par le laboratoire Portola Pharmaceuticals, Andexanet alfa est une molécule modifiée recombinant le facteur Xa et réversant les inhibiteurs oraux directs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) et injectables (enoxaparine, fondaparinux) du facteur Xa. Une étude de phase II amène une preuve de concept avec une activité de réversion immédiate et soutenue de l'anticoagulation avec plusieurs molécules (94)(92). Deux études de phase 3 sont en cours contre placebo : ANNEXA-A (apixaban) et ANNEXA-R (rivaroxaban). Il a obtenu en février 2015 le statut de médicament orphelin par la FDA (97).

2.2.10.1.3 Aripazine ou PER 977 ou ciraparantag

L'aripazine est une petite molécule synthétique qui présente une activité potentiellement universelle de neutralisation de l'effet des anticoagulants (92)(99), c'est un analogue du facteur Xa auquel ont été portés des modifications structurelles mineures supprimant l'activité procoagulante, mais pas l'affinité pour les anti-Xa. Les molécules d'anti-Xa circulantes sont alors piégés par l'analogue, qui se comporte comme un leurre. Une étude de phase 2 est en cours. Elle a reçu le statut de mise en œuvre accéléré aux Etats-Unis en avril 2015.

En attendant ces nouvelles molécules, des stratégies non spécifiques ont été élaborées afin de prendre en charge une hémorragie chez un patient sous AOD.

2.2.10.2 Prise en charge des hémorragies

Afin d'évaluer au mieux les risques, il est nécessaire de connaître l'heure de la dernière prise d'AOD, la posologie prescrite, les facteurs influençant l'hémostase (insuffisance rénale) et les interactions médicamenteuses. Un examen clinique complet sera réalisé afin de rechercher l'origine des saignements. Sur le plan biologique, un bilan standard sera prescrit ainsi qu'un bilan de coagulation en se référant aux tests possibles selon l'AOD (1)(85).

La dialyse possible pour le dabigatran sera discutée. Sinon le charbon activé peut être envisagé.

Un traitement symptomatique sera mis en place : remplissage vasculaire, catécholamines, transfusion sanguine, acide tranexamique, mesures hémostatiques

Traitement procoagulant :

- PCC : prothrombin concentrate complex (en France sont disponibles Kanokad, LFB, Octaplex Octapharma, Confidex CSL Behring) 25-50 U/kg
- PCC activé : exemple FEIBA 50 U/kg
- factor VII activé (Novoseven, NovoNordisk)

En 2013, le groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) propose des mesures dans le cadre de la survenue d'une hémorragie chez un patient sous dabigatran ou rivaroxaban (100).

Si une hémorragie grave est diagnostiquée dans un organe critique (intracérébrale, sous-dural aigu, intraoculaire), un traitement pro coagulant est rapidement mis en place. Dans le cadre d'une hémorragie grave autre comme définie dans la recommandation HAS de 2008 (abondance du saignement avec retentissement hémodynamique, absence de contrôle par des moyens usuels, nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique) un geste hémostatique sera réalisé en urgence si nécessaire (27). Sinon, un dosage spécifique de l'AOD sera réalisé, s'il est disponible dans l'établissement (taux < 30ng/ml : pas de traitement procoagulant). Si ce dosage n'est pas disponible, un bilan de coagulation standard sera fait. Si le ratio TCA est inférieur ou égal à 1,2 et ratio TQ inférieur ou égal à 1,2 (TP supérieur ou égal à 70-80%) alors il n'y aura pas de traitement procoagulant. Par contre un traitement procoagulant sera discuté si le ratio TCA est supérieur à 1,2 et ratio TQ supérieur à 1,2 (TP inférieur à 70-80%).

2.2.11 Coût des anticoagulants oraux directs (tableau 13)

L'assurance maladie a publié en Décembre 2013, un récapitulatif du coût d'un traitement par anticoagulant oral.

	Anticoagulants oraux directs		
	Pradaxa 150mg	Xarelto 20mg	Eliquis 5mg
posologie journalière usuelle	300mg	20mg	10mg
Coût de traitement mensuel	75,78 €	75,78 €	72,21 €

Tableau 13 : Coût d'un traitement par AOD selon l'assurance maladie (38)

2.3 Comparaison AVK/AOD (tableau 14)

Avantages et inconvénients des AOD par rapport aux AVK	
AVANTAGES	INCONVENIENTS
fenêtre thérapeutique large	élimination rénale
posologie fixe par pathologie	prudence chez les patients âgés
action directe sur la cible	prudence si fonction rénale altérée
absorption rapide par voie orale	prudence chez le patient ayant un faible poids
rapidité d'action	moindre recul d'utilisation
demi-vie brève	difficulté d'évaluer le niveau d'anticoagulation
réponse prévisible	pas d'antidote validé
variabilité inter et intra individuelle faible	coût
faible nombre d'interactions médicamenteuses	demi-vie courte (problème en cas d'oubli ou de mauvaise observance)
absence d'interaction avec l'alimentation	contre-indication en cas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique
pas de suivi des tests de la coagulation nécessaire	grande hétérogénéité de schémas posologiques en fonction de la pathologie et
pas de surveillance biologique régulière	dabigatran et risque d'infarctus
moins de saignements intracrâniens	effets indésirables gastro-intestinaux

Tableau 14 : Synthèse Avantages et inconvénients des AOD par rapport aux AVK

2.4 Recommandations

2.4.1 La FA

2.4.1.1 ESC (tableau 15)

Dans ses nouvelles recommandations de 2012 (101), l'ESC recommande l'utilisation du score CHA2DS2-VASC pour évaluer le risque AVC chez les patients en FA non valvulaire. Lorsqu'il est supérieure ou égal à 2 un traitement anticoagulant oral est à prescrire, soit un AVK avec un INR cible entre 2 et 3, ou un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou un inhibiteur du facteur Xa oral (ex : rivaroxaban, apixaban) avec un niveau de preuve I et un grade A. Dans le cas d'un patient en FA, chez qui un AVK ne peut être introduit en raison de difficultés dans le maintien d'une anticoagulation thérapeutique, ou suite à des effets secondaires des AVK, ou suite à une impossibilité de surveiller l'INR, les AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) sont une alternative et ce avec un niveau de preuve I et un grade B.

Lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué dans la prise en charge de la FA, l'ESC recommande l'utilisation des AOD en première intention devant leur bénéfice clinique net par rapport aux AVK (Niveau IIa, Grade A).

Les anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale		
Recommandations ESC 2012	niveau	grade
Chez un patient en FA, lorsque les AVK sont indiqués mais ne peuvent pas être utilisés en raison de difficultés dans le maintien d'une anticoagulation thérapeutique, ou suite à des effets secondaires des AVK, ou suite à une impossibilité de surveiller l'INR, l'un des AOD suivant est recommandé : un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ; ou un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban)	I	B
Quand un AC oral est recommandé, un des AOD (dabigatran, rivaroxaban, ou apixaban) doit être envisagé plutôt que les AVK pour la majorité des patients ayant une FA non valvulaire, sur la base de leur bénéfice clinique net.	IIa	A
Lorsque le dabigatran est prescrit, une dose de 150 mg 2 fois par jour doit être envisagée pour la majorité des patients, en préférence à la dose de 110 mg 2 fois par jour qui sera plutôt recommandée en cas : <ul style="list-style-type: none"> • d'âge avancé (≥ 80 ans) • d'utilisation concomitante de médicaments potentialisant l'effet anticoagulant (ex. vérapamil) • de risque élevé de saignement (HAS-BLED score ≥ 3) • d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml / min). 	IIa	B
Lorsque le rivaroxaban est envisagé, une dose de 20 mg par jour doit être utilisée chez la majorité des patients, en préférence à la dose de 15 mg par jour qui sera plutôt recommandée en cas : <ul style="list-style-type: none"> • de risque élevé de saignement (HAS-BLED score ≥ 3) • d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml / min). 	IIa	C
Une évaluation régulière de la fonction rénale (par la clairance de la créatinine) est recommandée après le début d'un traitement par les AOD. Cette évaluation doit être faite une fois par an sauf en cas d'insuffisance rénale modérée (2-3 fois par an).	IIa	B
Les AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL / min).	III	C

AC : anticoagulant

Tableau 15 : Recommandations ESC 2012, les anticoagulants oraux directs dans la prise en charge de la fibrillation atriale (101)

2.4.1.2 HAS

La HAS recommande dans le cadre d'une FA non valvulaire une anticoagulation orale lorsque le score CHA2DS2-VASc est supérieur ou égal à 2. Les AVK restent le traitement de première intention. En effet, les AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) seront prescrits en deuxième intention chez des patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas assuré malgré une observance correcte ou alors les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués, mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes de la surveillance de l'INR (102).

2.4.2 La MTEV

2.4.2.1 ESC (tableau 16)

L'ESC a publié en 2014 ses nouvelles recommandations concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire(103).

Les points importants à souligner sont, concernant le diagnostic, l'utilisation des scores simplifiés de Wells et de Genève. Pour ce qui est des D-dimères, devant une valeur prédictive négative élevée, leur dosage est recommandé devant une probabilité faible ou modérée. Un ajustement peut être réalisé en fonction de l'âge (âge x 10) chez les patients âgés de plus de 50 ans. L'angioscanner est l'élément clé du diagnostic. En effet, il permet d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire devant des D-dimères élevés et une probabilité clinique faible à modérée (grade IA). Chez les patients présentant une probabilité clinique élevée, l'angioscanner est l'examen de première intention.

Sur le plan thérapeutique, le traitement conventionnel initial consiste à administrer une anticoagulation parentérale par héparines de bas poids moléculaire ou fondaparinux pendant au moins 5 jours (héparine non fractionnée devant une insuffisance rénale sévère). Cette héparinothérapie se chevauchera avec un traitement par AVK, dabigatran ou edoxaban. Dans le cas du rivaroxaban ou apixaban, l'association initiale à un traitement parentéral n'est pas nécessaire ou limitée à 24-48h. Dans ces recommandations, le point marquant est l'arrivée des AOD comme alternative aux AVK dans le traitement de l'embolie pulmonaire.

Embolie pulmonaire sans choc ou hypotension (risque intermédiaire ou faible)		
Anticoagulation-nouveaux anticoagulants oraux		
	niveau	grade
Comme alternative à l'association anticoagulation orale avec un AVK, une anticoagulation par RIVAROXABAN (15mg 2x/j pdt 3 semaines puis 20mg en 1 prise) est recommandée	I	B
Comme alternative à l'association anticoagulation orale avec un AVK, une anticoagulation par APIXABAN (10mg 2x/j pdt 7j puis 5mg en 1 prise) est recommandée	I	B
Comme alternative au traitement par AVK, l'administration de DABIGATRAN (150mg 2x/j ou 110mg x2/j pour les sujets âgés de >80 ans ou traitement concomitant par vérapamil) est recommandée à la suite de l'anticoagulation parentérale aiguë	I	B
Comme alternative au traitement par AVK, l'administration d'EDOXYBAN est recommandée à la suite de l'anticoagulation parentérale aiguë	I	B

Tableau 16 : Place des anticoagulants oraux directs dans le traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë, recommandations ESC 2014

2.4.2.2 Recommandations ANSM et HAS

La dernière recommandation de l'ANSM sur la prise en charge des MTEV date de décembre 2009 (104). Le traitement initial d'une thrombose veineuse proximale et de l'embolie pulmonaire non grave repose sur une anticoagulation par voie parentérale (grade A). Après confirmation du diagnostic, un relais du traitement anticoagulant initial par les AVK est recommandé (grade A).

Lors de la commission de transparence de décembre 2014, la HAS accorde au rivaroxaban Xarelto® un SMR important dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et indique ce traitement en 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique.

B. Particularités de la prescription chez la personne âgée

Une personne âgée peut être définie comme toute personne âgée d'au moins 75 ans ou de plus 65 ans et poly-pathologique (105). Ils représentent 16 millions de personnes au 1^{er} Janvier 2011 (données INSEE) (106). En Janvier 2012, la catégorie des 75 ans et plus représentait 9% de la population générale (107).

Selon la HAS, 67% des personnes âgées d'au moins 65 ans ont acquis au moins un produit pharmaceutique en un mois contre 35% pour les moins de 65 ans. Cette proportion augmente avec l'âge : 65% pour les personnes âgées de 65 à 74 ans, 70% chez les 75-84 ans et de 69% chez les 85 ans et plus. Une personne âgée de plus de 65 ans consomme en moyenne 3,6 médicaments, 3,3 médicaments différents pour la tranche 65-74 ans, 4 pour les 75-84 ans et 4,6 pour les 85 ans et plus. En 2000, la dépense pharmaceutique quotidienne pour un sujet âgé d'au moins 65 ans est d'environ 850 euros, 776 euros pour les personnes âgées de 65 à 74 ans, à 971 euros pour les 75 ans et plus. La dépense consacrée aux personnes de plus de 65 ans représente 44% des remboursements en 2011 (108).

Lors d'une prescription médicamenteuse chez la personne âgée, la vigilance devra être le maître mot. En effet, l'âge ne contre indique pas en soit une thérapeutique mais le processus de vieillissement, les situations physiopathologiques, la iatrogénie médicamenteuse, les défauts d'observance vont modifier la balance bénéfice/risque d'un traitement (109).

1. La iatrogénie médicamenteuse

D'après la HAS, 10% des hospitalisations chez le sujet âgé de plus de 65 ans et 20% chez les octogénaires seraient dues à la iatrogénie médicamenteuse (105). En France, plusieurs études ont analysé l'impact des effets indésirables liés aux soins. En 2009, une enquête nommée ENEIS réalisée par la DRESS (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), dans 81 établissements analysant 31663 journées d'hospitalisations a mis en évidence 374 évènements indésirables dont 177 évitables et majoritairement (71%) chez des sujets âgés de plus de 65 ans. En 2007, une étude sur les effets indésirables des médicaments : incidence et risque (EMIR) dirigée par des CRPV (Centres régionaux de pharmacovigilance) dans 63 services sur 2692 patients a montré que la proportion des effets indésirables augmentait avec l'âge : 1,35% avant 16 ans, 3,28% entre 16 et 64 ans et 4,91% chez les plus de 64 ans (24).

Il est important de noter également que l'effectif des personnes âgées est relativement réduit dans les études.

Les facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée sont (105)(24)(110) :

- liés au sujet :
 - modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
 - poly pathologies et évènements intercurrents aigus
 - handicaps physiques et psychiques
 - facteurs environnementaux et sociaux
- liés aux médicaments :
 - poly médication et auto médication
- liés à une mauvaise utilisation :
 - prescription inadaptée : risques supérieurs aux bénéfiques, médicament inefficace, posologie et durée inadaptées, manque de coordination entre les prescripteurs
 - utilisation inadaptée : observance, compréhension

Le risque iatrogénique chez la personne âgée est responsable d'une morbidité et d'une mortalité significatives. Les évènements indésirables liés aux médicaments peuvent entraîner une augmentation des recours aux soins ambulatoires, induire des hospitalisations avec une augmentation des durées de séjours. Ce risque représente un réel impact sanitaire et en fait un problème de santé publique.

En 2014, la HAS publie qu'en médecine générale, 22 évènements associés aux soins ont été rapportés sur 1000 actes dont 25% avec des conséquences cliniques. Les médicaments en restent la première cause (avec majoritairement les anticoagulants). La iatrogénie médicamenteuse est responsable de plus de 20% des hospitalisations en urgence des plus de 75 ans et de 25% des admissions des plus de 85 ans (107).

2. Processus de vieillissement

L'âge avancé entraîne des modifications de la composition corporelle et de la physiologie qui affectent la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments. Les prescriptions doivent tenir compte de ces notions.

2.1 Altération de la pharmacocinétique médicamenteuse

La biodisponibilité sera modifiée par ralentissement de la résorption digestive devant une hypochlorhydrie gastrique, un ralentissement de la vidange gastrique, une modification de la motilité intestinale, une diminution du flux sanguin splanchnique (110).

La perte ostéo-musculaire et le gain adipeux dus à l'âge entraînent une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse, responsables d'une modification des volumes de distribution (22). Des augmentations du volume de distribution et de la demi-vie plasmatique des médicaments liposolubles sont observées avec augmentation du risque d'accumulation et de relargage. Par ailleurs, par diminution de la quantité d'eau totale, le volume de distribution chez la personne âgée des médicaments hydrophiles est réduit avec par conséquent une augmentation du risque de surdosage (111).

L'hypo protidémie et l'hémoconcentration chez le patient dénutri entraîneront une diminution de la fixation des médicaments fortement liés aux protéines avec un risque potentiel de surdosage (22).

La masse hépatique et le débit sanguin hépatique diminuent avec l'âge. Le métabolisme des médicaments ayant un premier passage hépatique peut donc être altéré. L'oxydation au niveau du cytochrome P450 est également modifiée avec l'âge avec par conséquent un risque d'interactions médicamenteuses avec les molécules impliquant ces enzymes (111).

Par diminution du flux sanguin rénal, de la sécrétion, de la résorption tubulaire et de la filtration glomérulaire avec l'âge, la posologie des médicaments à élimination rénale doit être adaptée à la fonction rénale.

Le débit de filtration glomérulaire, paramètre prédictif de la fonction rénale peut être calculée par plusieurs formules (112) :

- clairance créatinine endogène (ml/min) = $(U \times V) / P$

U = créatinurie ; V = volume des urines de 24 heures ; P = créatininémie

Cette formule est peu utilisée en gériatrie devant la difficulté de recueil des urines sur 24 heures

- formule de Cockcroft-Gault :

Clairance créatinine = $k \times (140 - \text{âge en année}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$

k = 1,23 chez l'homme et k = 1,04 chez la femme

L'estimation du débit de filtration glomérulaire est meilleure si elle est rapportée à la surface corporelle :

Clairance créatinine (ml/min/1,73m²) = clairance créatinine (ml/min) x 1,73/surface corporelle (m²)

- formule MDRD « Modification of the diet in renal disease » simplifiée :

Clairance créatinine = $k \times 186 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \text{ (mg/dl)}$

k = 1 chez l'homme et k = 0,742 chez la femme

La formule MDRD donne une meilleure estimation du débit de filtration glomérulaire chez la personne âgée. Cependant, les études cliniques se basent sur la formule de Cockcroft-Gault. Il faudra dans tous les cas, être prudent chez la personne âgée devant le risque de dénutrition, de déshydratation et de sarcopénie.

2.2 Altération de la pharmacodynamie médicamenteuse

Chez la personne âgée, il existe une modification de la sensibilité des organes cibles à l'action du médicament par altération de la liaison avec le récepteur, ou par modification de l'action de l'effecteur au niveau du post récepteur ou par moindre efficacité des systèmes de contre-régulation (110)(111).

L'âge entraîne également une modification des mécanismes homéostatiques. Par exemple, la réponse hypotensive aux antihypertenseurs est majorée, pouvant être responsable de chute, le risque confusionnel peut être majoré par la sensibilité du système nerveux central aux psychotropes (112).

2.3 Handicaps physiques et psychiques

L'administration d'un médicament peut être perturbée par plusieurs conséquences du vieillissement (22)(110) :

- réduction des capacités physiques
- baisse de l'acuité visuelle
- baisse de l'audition
- troubles de la déglutition
- tremblements
- troubles de la mémoire

2.4 Poly pathologies

Face à des personnes âgées affectées par plusieurs pathologies, le degré d'autonomie est à prendre en compte. La survenue d'un événement intercurrent aigu (hyperthermie, déshydratation, insuffisance cardiaque aigüe) pourra altérer la tolérance d'un traitement mais également décompenser une maladie sous jacente (107)(110). Ces situations aiguës peuvent être responsable, dans le cas d'une déshydratation par exemple, d'une insuffisance rénale aiguë.

2.5 Facteurs environnementaux et sociaux

L'isolement social, la perte d'autonomie fonctionnelle, les difficultés financières peuvent compliquer l'approvisionnement des médicaments (110). La dépendance, les difficultés de communication, les changements du mode vie, les conditions climatiques extrêmes peuvent influencer la prise en charge médicale et le suivi thérapeutique (22).

Ces situations médico-psycho-sociales augmentent le risque de complication due aux médicaments ainsi que la mauvaise observance.

2.6 Poly médication

La prévalence élevée des maladies chez la personne âgée augmente le nombre de prescriptions médicamenteuses. En Europe, les personnes âgées consomment 2 à 3 fois plus que les sujets de moins de 65 ans (111). La poly médication est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Elle peut être légitime chez le sujet âgé poly pathologique mais également être inappropriée et entraîner des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses (113). Elle peut également poser des problèmes d'observance.

La prise de médicaments est un des principaux facteurs de risque de chute chez la personne âgée. Ce risque augmente avec la poly médication. Il a été démontré que par rapport à une personne âgée ne prenant aucun médicament, le risque pouvait être multiplié par 1,4 si prise d'un médicament par jour et par 2,4 si prise de deux médicaments par jour. La poly médication est un marqueur de poly pathologies et pouvant correspondre à un état poly morbide et augmente les facteurs de risques intrinsèques de chute. Le risque d'effets secondaires augmente également (114)(115).

Selon la HAS, une prise médicamenteuse quotidienne associée à d'autres facteurs de risques (autres médicaments, âge élevé, infection, anomalie métabolique) peut induire une confusion. Les médicaments peuvent être responsables d'une confusion indirectement par hypoglycémie, déshydratation, hyponatrémie, hémorragie cérébrale ou encore par un syndrome sérotoninergique. Des classes médicamenteuses sont plus confusiogènes telles que les benzodiazépines ou les opiacés (116).

Selon le guide de la British Geriatrics Society sur la confusion chez la personne âgée, la poly médication apparaît comme l'un des 10 facteurs de risque (117).

D'après le guide australien sur la prise en charge de la confusion, publié en 2006 (118), l'ajout de 3 médicaments lors d'une hospitalisation correspond à un facteur de risque de survenue d'une confusion ainsi que la poly médication à domicile.

La poly médication peut également favoriser ou aggraver une incontinence urinaire (119).

Une étude prospective finlandaise réalisée chez 294 patients, âgés de plus de 75 ans, entre 2004 et 2007, a analysé l'impact de la poly médication sur le mini nutritional assessment (MNA), le mini mental status (MMS) et l'échelle IADL (instrumental activities of daily living) (120). Trois catégories ont été définies : la première considérée comme « sans poly médication » (prise de 0 à 5 médicaments), puis la seconde comme

« avec poly médication » (prise de 6 à 9 médicaments) puis la troisième comme « poly médication excessive » (prise d'au moins 10 médicaments). Chez les patients âgés prenant une « poly médication excessive », une diminution des fonctions cognitives a été notifiée (risque passant de 36 à 54%) ainsi qu'une altération des capacités fonctionnelles (difficulté dans les tâches de la vie quotidienne passant de 48 à 74%). Le statut nutritionnel a également été perturbé (proportion de patient dénutris ou à risque de l'être passant de 31 à 50%).

2.7 L'observance

Les défauts d'observance sont liés à plusieurs erreurs fréquentes telles que les omissions de prise, les erreurs de dose (sur et sous dosage), le non respect des conditions de prise et l'automédication (121).

Les déterminants de cette observance sont nombreux :

- interruption de traitement surtout la première année
- non persistance plus fréquente chez les femmes
- rapport bénéfices/contraintes du schéma thérapeutique
- craintes et croyances du patient
- impact de la crainte, des effets néfastes à long terme ou possible altération de l'état de conscience

Les handicaps psychiques et physiques (diminution de l'audition, de l'acuité visuelle, tremblements, limitations fonctionnelles) ainsi que l'environnement social ont une influence majeure sur l'observance (122).

L'observance dépend également de l'information donnée par le médecin.

Les personnes âgées sont des sujets plus vulnérables aux erreurs de prise. En effet, elles présentent souvent plusieurs pathologies et bénéficient de plusieurs thérapeutiques (105). Elles possèdent une plus grande sensibilité à la iatrogénie ainsi qu'aux interactions médicamenteuses.

Afin d'améliorer le bénéfice thérapeutique d'un traitement médicamenteux il faut prescrire un schéma thérapeutique simple, adapter la galénique aux souhaits et à la capacité du patient, privilégier le semainier, ajouter des aides humaines et éduquer le patient et son entourage (121).

2.8 La prescription chez la personne âgée

2.8.1 Les prescriptions inappropriées

Trois modalités de prescription ont été décrites chez la personne âgée (105)(123).

Tout d'abord, « l'underuse » correspondant à la sous utilisation de médicament. Ce terme a été introduit en France en 2005. Il s'applique à la notion d'absence d'instauration d'un traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont montré leur efficacité. En exemple de pathologies sous traitées, la HAS cite l'hypertension artérielle avec un déficit de prescription de bi voire de trithérapies, l'insuffisance coronaire avec une insuffisance de prescription des antiagrégants plaquettaires et des bêtabloquants, ou encore un manque de prescription d'un traitement par AVK dans l'arythmie complète par FA.

Ensuite le terme de « misuse » correspond à une prescription médicamenteuse possédant une balance bénéfique/risque en défaveur du malade. Elle se rapproche de la notion de prescription inappropriée introduite par Beers en 1991. En effet, il a établi une liste de médicaments dont la prescription n'était pas souhaitable. Cette liste était basée sur 30 critères (19 concernant des médicaments qui devraient être évités et 11 représentant un dosage, une durée, une fréquence d'administration) inadaptés (124). Cette liste a ensuite été actualisée.

Enfin, la notion « d'overuse » représente l'excès de traitement. Il s'agit de l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication : soit le traitement n'a jamais bénéficié de cette indication ou alors il n'en bénéficie plus, ou le traitement n'a jamais prouvé son efficacité (SMR insuffisant). « L'overuse » correspond à une notion qualitative et est différente de la poly médication.

2.8.2 Les outils d'aide à la prescription

Une prescription inappropriée est caractérisée par une absence d'indication démontrée, un risque élevé d'effets indésirables et un rapport coût/efficacité et/ou bénéfique/risque défavorable (125)(126). Plus de la moitié (50 à 70%) des événements indésirables dues à une prise en charge inappropriée sont considérés comme évitables (107). Une revue des prescriptions s'impose. Plusieurs modèles de prescriptions existent, comme celui de Beers établi pour la première fois en 1991 (126). Il n'est pas bien adapté aux prescriptions européennes, n'évoque pas les omissions de prescriptions et ne prend pas en considération les différentes prescriptions de médicaments appartenant à une même classe. Une liste de médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées de plus de 75 ans a également été réalisée par un consensus d'experts français (127).

Un outil de détection de la prescription inappropriée chez la personne âgée nommé STOPP (screening tool of older person's prescriptions) ans START (screening tool to alert doctors to right treatment) a été ensuite conçu en 2008 (126)(128). C'est un outil de dépistage fiable, validé et compréhensible basé sur 87 critères. Il permet de détecter les interactions médicamenteuses et les effets indésirables liés directement à la prescription des médicaments, les effets indésirables et interactions en lien avec les comorbidités des patients (STOPP) ainsi que les omissions de prescriptions des

médicaments considérés comme appropriés (START). Concernant les critères STOPP, une note explicative permet de guider le prescripteur, les critères START sont des outils d'aide à la prescription basés sur des preuves et adaptés à la personne âgée.

Une adaptation en français a été réalisée (129). Une deuxième version a été récemment publiée (130). En effet une réactualisation des critères a été réalisée en 2015, de nouveau validée par la méthode Delphi avec 80 critères STOPP (en ajoutant les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants ainsi que les modifications de la fonction rénale) et 34 critères START (système urogénital, analgésiques, vaccins).

L'outil STOPP and START semble être une bonne méthode pour analyser les prescriptions mais il ne faut pas oublier plusieurs points importants à respecter dans la prescription chez la personne âgée (107)(125) :

- repérer les patients à risque d'évènements indésirables liés aux médicaments
- identifier les situations à risque et les prévenir
- adapter la surveillance clinique et biologique des médicaments
- éducation thérapeutique
- sécuriser la gestion des médicaments par le patient
- sécuriser la transition entre l'hôpital et le domicile en cas d'hospitalisation

2.9 Anticoagulation chez la personne âgée

Les personnes âgées sont souvent atteintes de pathologies nécessitant une anticoagulation. Les principales indications sont le traitement de la MTEV et la prévention de l'embolie systémique en cas de FA (131). L'incidence de la MTEV augmente avec l'âge (2), la prévalence et l'incidence de la FA également. En effet, la prévalence de la FA s'accroît avec l'âge, elle passe de moins de 0,5% entre 40 et 50 ans à 10 à 20% chez les personnes de 80 ans et plus. L'âge reste un facteur de risque majeur d'AVC dans la FA avec un risque qui passe de moins de 2% avant 70 ans à 24% entre 80 et 89 ans et à 35% au delà de 90 ans. 80% des AVC sont d'origine ischémique chez le sujet âgé (3). Même si le risque hémorragique augmente avec l'âge, le bénéfice net des anticoagulants dans la FA est en faveur de leur utilisation. (132)

2.9.1 Les AVK

Les traitements par anti vitamine K sont les molécules de référence utilisables depuis des dizaines d'années mais leur utilisation reste complexe, notamment chez les personnes âgées. Ils sont responsables d'une iatrogénie fréquente notamment par les accidents hémorragiques mais l'âge seul ne peut pas être pris en compte pour poser l'indication d'une anticoagulation. Le bénéfice des AVK, en termes de réduction du risque thromboembolique permet d'accepter leur risque hémorragique (133).

Le début du traitement est lié au plus fort risque de saignement. Un schéma d'initiation de la warfarine a donc été conçu afin de limiter les variations d'INR (134). Pour les

autres molécules (fluindione), la posologie initiale doit être réduite de moitié par rapport à celle des adultes d'âge moyen (131).

Jour	Valeur INR	Dose de Warfarine
J0	pas de mesure	4 mg (INR cible 2-3, TP>70% ou INR<1,3 avant traitement)
J1	pas de mesure	4 mg
J2	pas de mesure	4 mg
J3	< 1,3	5 mg
	1,3 ≤ INR < 1,5	4 mg
	1,5 ≤ INR < 1,7	3 mg
	1,7 ≤ INR < 1,9	2 mg
	1,9 ≤ INR < 2,5	1 mg
	INR ≥ 2,5	INR quotidien, pas de reprise avant que INR<2,5 puis 1mg
J6 ± 1	INR ≤ 1,6	augmenter de 1 mg/j
	1,6 < INR ≤ 2,5	maintenir la dose de J3
	2,5 < INR ≤ 3,5	réduire de 1 mg/j si dose de J3 ≥ 2mg
		maintenir la dose si J3=1mg et contrôler INR à 24 ou 48h
	INR > 3,5	arrêter warfarine, INR quotidien jusqu'à valeur ≤ 3
		reprendre à dose inférieure

Tableau 17 : Initiation chez la personne âgée de la Warfarine (134)

Devant plusieurs points négatifs, notamment une entrée en action lente, une fenêtre thérapeutique étroite, de nombreuses interactions médicamenteuses, une réponse individuelle variable, la nécessité d'un monitoring, les AOD ont été développés.

2.9.2 Les AOD

Avec une dose fixe, une absence de surveillance biologique, les avantages théoriques des AOD sont clairement mis en avant par les laboratoires pharmaceutiques mais l'utilisation chez la personne âgée n'est pas si simple (135). Les patients âgés présentent souvent plusieurs facteurs de risque hémorragique comme un faible poids ou une altération de la fonction rénale (136)(137).

Les données concernant les patients âgés fragiles sont rares. En effet les personnes âgées poly pathologiques sont le plus souvent exclues des essais. Aucun essai randomisé contrôlé chez le sujet âgé n'a été réalisé à ce jour afin d'évaluer la balance bénéfice/risque des AOD versus les anticoagulants traditionnels que ça soit dans la FA ou dans la MTEV.

2.9.2.1 Analyse des sous groupes de sujets âgés

- Prévention des embolies dans la FA

Concernant le dabigatran, une analyse du sous-groupe des sujets de plus de 75 ans (n=7258, 40% de la population de l'étude) de l'étude Rely montre un effet âge sur le risque d'hémorragie majeure avec la posologie de 150mg x 2 par jour par rapport à celui des AVK (RR 1,18(0,98-1,42) p<0,001) et un risque similaire pour la posologie 110mg x 2 par jour (RR 1,01 (0,83-1,23) p<0,001). La réduction du risque thromboembolique reste identique à celle observée avant 75 ans (138). Une augmentation des saignements gastro-intestinaux est retrouvée quelle que soit la dose utilisée après 75 ans.

L'analyse des saignements survenu chez 44 patients sous dabigatran pour une FA soulève 4 facteurs de risques majeurs : erreurs de prescriptions, insuffisance rénale, âge élevé, absence d'antidote. Deux tiers des patients étaient âgés de plus de 80 ans. La moitié des patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient âgés de plus de 80 ans (139).

L'analyse en sous groupe des patients âgés de plus de 75 ans (n=6229 sujets soit 44% de la population incluse) de l'étude Rocket AF comparant le rivaroxaban à la warfarine dans la FA non valvulaire montre que le rivaroxaban s'est révélé aussi efficace que les AVK avec un moindre risque d'hémorragie cérébrale. Une dose moindre est conseillée chez le sujet âgé présentant une clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft entre 30 et 50 ml/min. Une augmentation des hémorragies digestives a été constatée (3)(140).

Concernant l'apixaban, dans l'étude Aristotle, l'analyse du sous-groupe de sujets de plus de 75 ans montre des résultats similaires avec une réduction des événements thromboemboliques et des hémorragies majeures. Par contre la dose donnée était plus faible pour les patients présentant deux des caractéristiques suivantes : âge supérieur à 80 ans, créatinine supérieure à 133 µmol/l, poids inférieur à 60 kg.

- Traitement curatif de la MTEV

Les analyses en sous groupe des sujets de plus de 75 ans des études concernant le dabigatran (Recover I et II), le rivaroxaban (Einstein et Einstein-EP) et l'apixaban (Amplify et Amplify-Ext) concernent un faible nombre de patients et ne montrent pas de différence significative par rapport aux études princeps en termes d'efficacité et de sécurité. Concernant l'edoxaban, des analyses en sous groupe de l'étude HOKUSAI ont été réalisées sur des sujets caractérisés comme « fragiles » devant un âge d'au moins 75 ans, un poids inférieur ou égal à 50kg, et une altération de la fonction rénale avec une clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min. Les effectifs sont également faibles mais l'edoxaban ressort plus efficace que la warfarine dans ce sous groupe de sujets fragiles mais sans différence significative sur le risque hémorragique (135).

2.9.2.2 Méta-analyse

Une méta-analyse publiée en 2014 a repris les résultats des principaux essais randomisés comparant les AOD (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) aux anticoagulants traditionnels. Les auteurs se sont focalisés sur les patients âgés de plus de 75 ans. Au total l'efficacité des AOD est au moins comparable à celle de la warfarine. Par contre, il est important de noter que ces patients inclus sont en meilleure forme, ont moins de comorbidités, possèdent une meilleure fonction cognitive, ainsi qu'une meilleure fonction physique et sont moins porteurs de poly pathologies que la population gériatrique de la vie réelle (141). La sélection des sujets dans les études de phase III peut surestimer le bénéfice des traitements par rapport aux conditions réelles d'utilisation (142). En effet, chez la personne âgée, les syndromes gériatriques (incontinence, instabilité, chute, malnutrition, dégradation cognitive, isolement social) constituent un risque dans l'optique d'une anticoagulation (143). Ils présentent pour la plupart plusieurs comorbidités et prennent le plus souvent plusieurs médicaments. L'instauration d'un traitement anticoagulant est délicate face à ces patients ainsi que le maintien et le suivi de ces molécules sans surveillance possible de leur efficacité. Avant d'envisager la prescription d'un AOD chez la personne âgée l'évaluation de la balance bénéfice/risque est primordiale ainsi qu'une évaluation gériatrique standardisée (3)(144).

2.9.3 Recommandations chez la personne âgée

2.9.3.1 Haute autorité de santé

Comme cité plus haut, la HAS préconise de poursuivre un traitement par AVK lorsqu'il est stable et bien toléré. Elle recommande également en première intention les AVK. Une adaptation posologique est à privilégier chez la personne âgée pour les AOD.

2.9.3.2 Recommandation de la Société française de Gériatrie et de gérontologie

En 2013, un consensus d'experts de la société française de gériatrie et de gérontologie et de la société française de cardiologie a été publié sur la prise en charge de la FA chez la personne âgée (3). Devant un moindre risque d'hémorragie cérébrale, les AOD semblent être prometteurs chez la personne âgée en FA non valvulaire mais leur élimination rénale ainsi que l'absence de contrôle de leur efficacité biologique sont à prendre en compte. Une bonne observance thérapeutique est primordiale devant une demi-vie courte et une absence de monitoring. Des études réalisées spécifiquement chez la personne âgée restent nécessaires.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

L'objectif de ce travail est d'étudier le ressenti et la pratique des médecins généralistes sur la prescription des AOD (Dabigatran Pradaxa®, Rivaroxaban Xarelto®, Apixaban Eliquis®) chez la personne âgée de plus de 75 ans. Dans ce but, nous avons réalisé une enquête d'opinion par le biais d'une collecte individuelle d'informations. Chaque professionnel a répondu à un questionnaire écrit, établi à cet effet.

2. Echantillon

2.1 Définition

Nous avons choisi comme échantillon les médecins généralistes du Béarn, plus précisément ceux dépendant du centre hospitalier général François Mitterrand à Pau.

2.2 Mode de recrutement

Tout d'abord, nous avons contacté la Caisse Primaire d'Assurances Maladie de Pau afin de se procurer la liste des communes du Béarn avec leur centre de rattachement. Chaque commune correspond à un centre de rattachement qui peut être :

- Oloron Sainte Marie
- Orthez
- Mauléon
- Mourenx
- Nay
- Pau

Nous avons sélectionné toutes les communes dépendant du Centre hospitalier de Pau avec un total de 216 communes (dont Pau) sur 560.

Dans un second temps, nous avons recherché sur les pages jaunes les médecins généralistes de chaque commune en excluant les médecins homéopathes, médecins vasculaires et médecins du sport. Enfin, nous avons croisé ces données avec le site Internet Améli mis à jour régulièrement. En effet, par le biais du site ameli-sante.fr, la page ameli-direct.fr permet d'accéder à la liste des médecins généralistes par commune. Nous avons établi une liste de 295 médecins généralistes avec leurs coordonnées postales et téléphoniques.

2.3 Calcul de l'échantillon

Nous n'avons pas réalisé de calcul de puissance. L'objectif était de contacter tous les médecins et d'obtenir le maximum de réponse.

3. Outil de l'enquête

3.1 Elaboration du questionnaire

Un questionnaire (annexe 6) a été établi abordant plusieurs parties :

- Les données concernant le médecin généraliste : le nom, le prénom, le tampon, le sexe, le mail, la tranche d'âge, la date de première installation, le milieu d'exercice.

Nous avons décidé de ne pas rendre anonyme le questionnaire dans le but de recontacter les médecins généralistes pour une présentation des résultats. Concernant l'âge du praticien, nous avons défini des tranches de manière arbitraire : 25-30 ans, 31-45 ans, 46-60 ans et supérieur à 60 ans. Pour définir le milieu d'exercice des médecins interrogés, nous les avons classés en trois catégories : rural, semi-rural et urbain.

Les questions suivantes sont des questions fermées avec soit une réponse par « oui » ou par « non » soit des choix multiples.

- Evaluation de la patientèle âgée de plus de 75 ans
 - Patients sous Dabigatran Pradaxa®
 - Patients sous Rivaroxaban Xarelto®
 - Patients sous Apixaban Eliquis®
- Introduction du traitement par AOD chez les patients âgés de plus de 75 ans
 - Indications
 - Introduction des traitements :
 - Médecins généralistes primo prescripteurs
 - Cardiologue
 - Médecin Vasculaire
 - Gériatre
 - Réalisation d'un bilan biologique avant l'introduction du traitement
 - Le(s)quel(s)
 - Adaptation posologique
 - Paramètre(s)
 - Education thérapeutique
 - Prescription initiale d'un traitement anticoagulant

- Surveillance du traitement
 - Bilan de surveillance chez les patients âgés de plus de 75 ans sous AOD
 - Le(s)quel(s)
 - Après introduction d'un traitement par AOD, changement par un anticoagulant traditionnel
 - Pourquoi
 - Effets indésirables
 - Modification du traitement après effet indésirable
- AOD versus AVK
 - Equilibre du TP-INR
 - Conduite dans un contexte de difficulté d'équilibration
 - Préférence entre les AOD et AVK
 - Lequel et pourquoi
- Les patients
 - Observance
 - Demandeurs d'informations à propos des AOD
 - Modification d'un traitement par AVK par un AOD
 - Modification d'un traitement par AOD par un AVK

Ces différentes questions font appel pour une part à l'opinion des médecins généralistes et pour une autre part à l'analyse de leur pratique concernant la prescription des AOD chez la personne âgée. La dernière partie aborde l'opinion des patients.

Les questions fermées permettent un recueil de réponses plus facile et plus rapide. Elles permettent donc d'augmenter le nombre de répondants et de simplifier l'analyse des données.

Une dernière partie ouverte a tout de même été ajoutée concernant les « Remarques personnelles » permettant d'obtenir des précisions et laissant au médecin généraliste la possibilité de s'exprimer.

3.2 Validation

Sur le plan de la méthodologie, nous avons pris avis auprès de Madame Julie France Attachée de Recherche Clinique au Département d'information médicale (DIM) du Centre Hospitalier François Mitterrand à Pau. Nous avons ensuite fait valider le questionnaire par le Docteur Pucheu Cardiologue Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Haut Lévêque à Pessac. Sur le plan pratique, nous avons également testé le questionnaire auprès d'un médecin généraliste.

4. Déroulement de l'enquête

4.1 Protocole de prise de contact avec les médecins généralistes

Nous avons contacté chaque praticien par voie postale. Chaque enveloppe contenait une lettre expliquant l'objectif de notre travail, un questionnaire sur une feuille A3, une enveloppe de retour pré timbrée et libellée à notre adresse.

4.2 Recueil des questionnaires

Le recueil des données s'est effectué du 7 Décembre 2014 au 30 Avril 2015.

Durant le mois de Mars, nous avons décidé de relancer les non-répondants par téléphone.

5. Outils d'analyses statistiques

La saisie des réponses s'est faite sur le logiciel Epi Info®. Nous avons ensuite travaillé avec Madame Julie France.

L'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel SAS dans sa version 9.4 avec une différence significative définie pour $p < 0,05$.

Une procédure de calcul de fréquence a été réalisée pour le calcul des variables quantitatives.

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide des tests du Chi2. En raison de faibles effectifs, le test Chi2 de Fisher a été utilisé.

Les pourcentages notés dans les résultats ont été calculés par rapport au nombre de médecins généralistes ayant répondu à chaque question. En effet, certains médecins n'ont pas répondu à toutes les questions.

RESULTATS

1. Participation

Au total 295 médecins généralistes ont été contactés par voie postale.

Sur les 295 questionnaires envoyés, 178 (60,3%) n'ont obtenu aucune réponse. Nous avons recontacté 100 (33,9%) médecins généralistes durant le mois de Mars. Devant un faible retour de réponse (3), nous avons décidé d'arrêter cette relance.

Au total, 118 réponses ont été recueillies soit un taux de participation de 40%.

2. Caractéristiques des médecins généralistes (tableau 19)

Dans notre échantillon, 63% des médecins généralistes interrogés sont des hommes (1 réponse manquante). Près de la moitié (44,5%) a un âge compris entre 46 et 60 ans (1 réponse manquante) et 46,5% sont installés depuis plus de 20 ans (4 réponses manquantes). Pour le type d'exercice, 49% travaillent dans un milieu semi-rural, 35% exercent en ville et 16% en milieu rural.

		médecins généralistes
	n	118
SEXE	masculin	74 (63%)
	féminin	43 (37%)
		N total = 117
AGE	25-30 ans	4 (3,5%)
	31-45 ans	33 (28%)
	46-60 ans	52 (44,5%)
	> 60 ans	28 (24%)
		N total = 117
DATE INSTALLATION	< 5 ans	16 (14%)
	5-10 ans	13 (11,5%)
	10-20 ans	32 (28%)
	> 20 ans	53 (46,5%)
		N total = 114
CABINET	rural	19 (16%)
	semi-rural	58 (49%)
	urbain	41 (35%)
		N total = 118

Tableau 19 : Caractéristiques des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire

2.1 Répartition en fonction de l'âge et du sexe (figure 4)

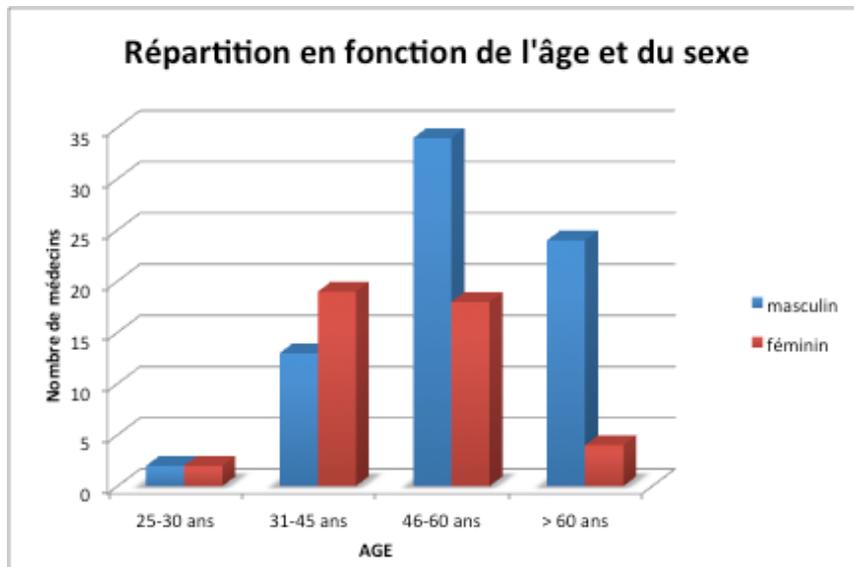


Figure 4 : Distribution des médecins généralistes selon l'âge et le sexe

Nous constatons une différence significative du sexe en fonction de l'âge ($p=0,0027$). En effet, les hommes prédominent dans les catégories les plus âgées.

2.2 Répartition en fonction de la date d'installation

Répartition en fonction de la date d'installation et du sexe (figure 5)

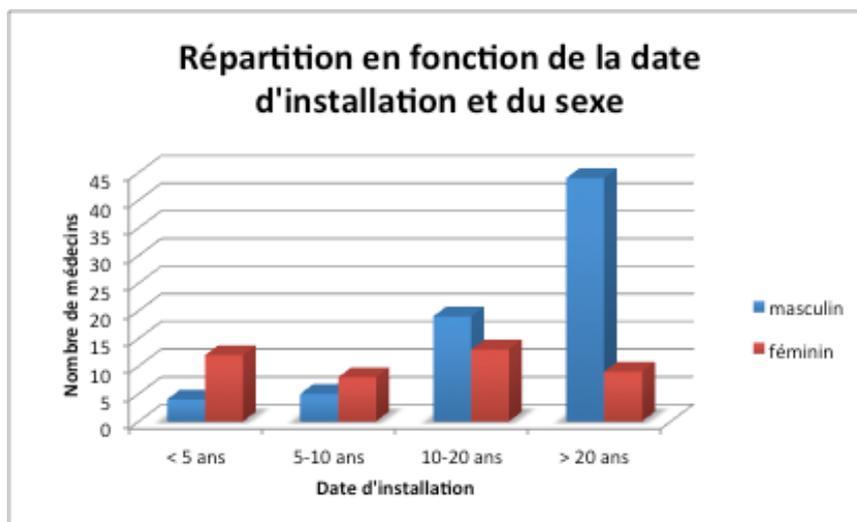


Figure 5 : Répartition des généralistes en fonction de la date d'installation et du sexe

Il existe une différence significative ($p = 2,713 \times 10^{-5}$) d'années d'installation entre les médecins hommes et les médecins femmes. Une majorité d'hommes se sont installés il y a plus de 10 ans. Avant 10 ans d'installation, nous retrouvons une proportion plus importante de femmes.

Répartition en fonction de la date d'installation et de l'âge (figure 6)

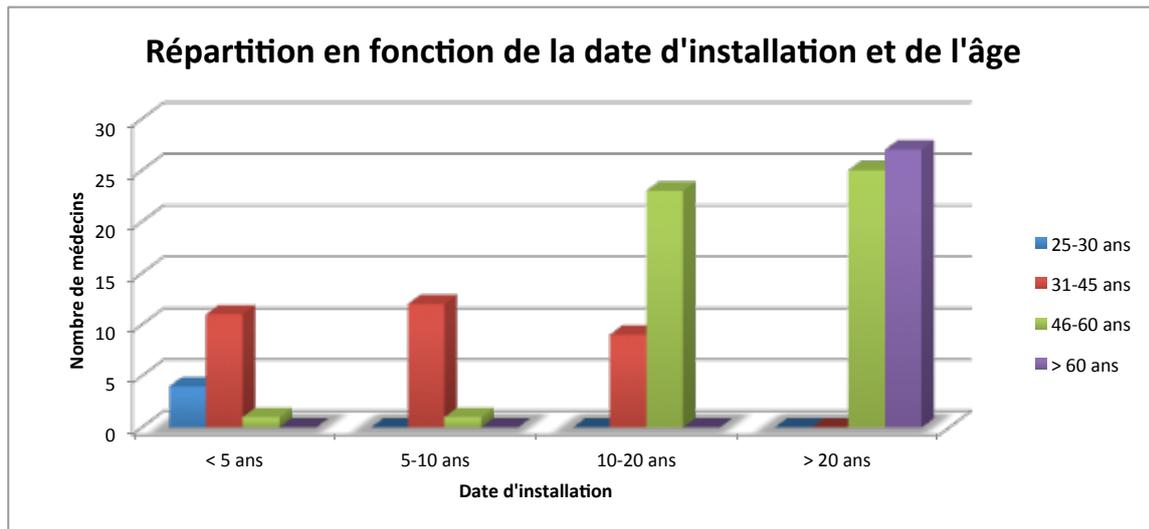


Figure 6 : Répartition des médecins généralistes en fonction de l'âge et de la date d'installation

Comme on peut s'y attendre une différence significative ($p=5,762 \times 10^{-20}$) est mise en évidence entre la date d'installation et l'âge des médecins généralistes interrogés. Les médecins généralistes les plus jeunes sont ceux qui se sont installés le plus récemment et les médecins généralistes installés depuis plus longtemps sont les plus vieux.

3. Pratique des médecins généralistes sur la prescription des AOD

3.1 Introduction d'un AOD (questions 1 à 9)

Les questions 1 à 13 du questionnaire (annexe 6) apportent une analyse de la prescription des médecins généralistes interrogés sur la prescription des AOD chez la personne âgée de plus de 75 ans.

3.1.1 Proportion des AOD en fonction de la molécule prescrite (questions 1 à 3) (figure 7)

Au total, 17,8% (21/118) des médecins généralistes interrogés n'ont aucun patient âgé de plus de 75 ans sous AOD.

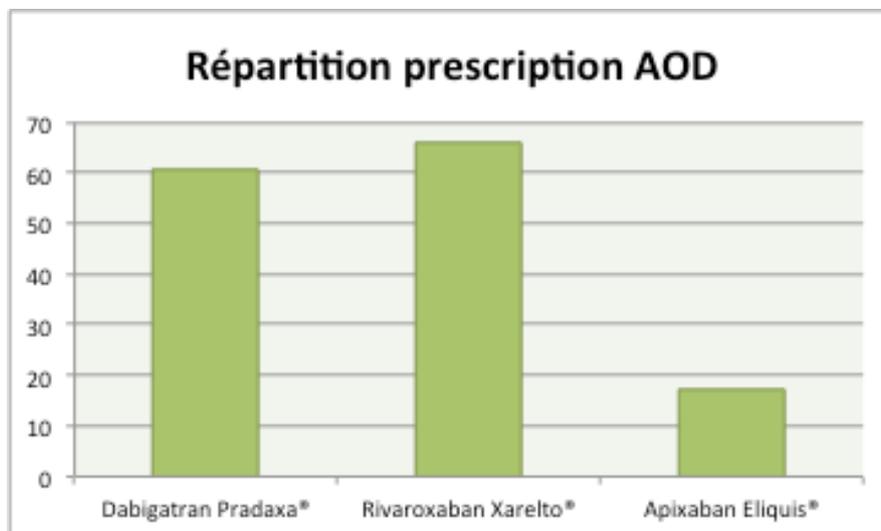


Figure 7 : Proportion de la prescription de chaque AOD chez les patients de plus de 75 ans

60% (71/118) des médecins généralistes ayant répondu à cette question ont des patients âgés de plus de 75 ans sous Dabigatran Pradaxa®, 66% (77/117) ont des patients âgés sous Rivaroxaban Xarelto® et 17% (20/117) d'entre eux ont des patients sous Apixaban Eliquis®.

3.1.2 Indications des AOD (question 4) (figure 8)

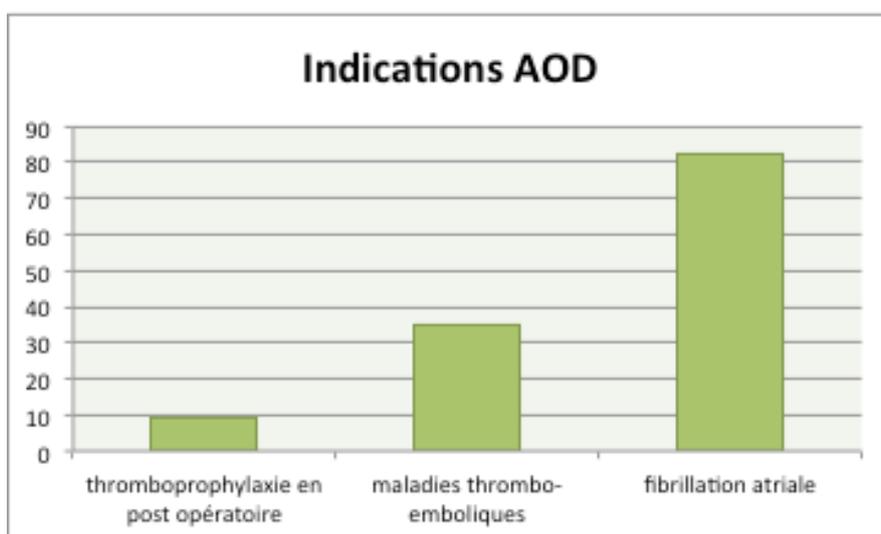


Figure 8 : Proportion des indications des AOD

82% (97/118) des médecins généralistes interrogés ont des patients âgés de plus de 75 ans sous AOD dans le cadre d'une FA, 35% (41/118) pour le traitement d'une MTEV et 9% (11/118) en prophylaxie suite à une chirurgie orthopédique.

3.1.3 Prescripteurs des AOD (question 5) (figure 9)

6,7% (7/105) des médecins généralistes ayant répondu à cette question sont primo-prescripteurs des AOD chez la personne âgée, en notant que nous avons 13 (11%) réponses manquantes.

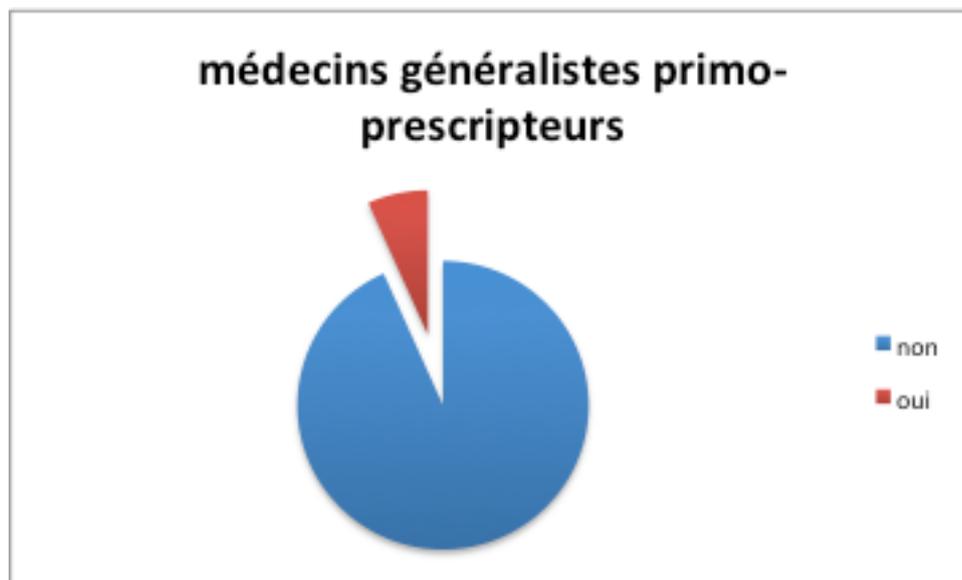


Figure 9 : Répartition des médecins généralistes primo-prescripteurs ou non

Les autres spécialistes primo-prescripteurs sont pour 91,4% (96/105) des cardiologues, pour 12,4% (13/105) des médecins vasculaires, pour moins de 1% (1/105) des gériatres et pour 3% (3/105) d'autres praticiens (neurologues, chirurgies orthopédiques).

3.1.4 Réalisation d'un bilan biologique lors de l'introduction d'un traitement par AOD (question 6) (tableau 20)

99% des médecins généralistes ayant répondu à cette question notent qu'un bilan biologique a été réalisé avant l'introduction d'un traitement par AOD chez la personne âgée, en sachant que nous avons 17 (14%) réponses manquantes sur l'ensemble des questionnaires réceptionnés.

Population ayant répondu à cette question : N=101		
	Nombre	%
Bilan biologique réalisé à l'introduction du traitement par AOD	100	99
Fonction rénale	97	96
Fonction hépatique	63	62
Bilan de coagulation	43	42,6
Autres (TSH, NFS)	7	7

Tableau 20 : Bilan biologique réalisé à l'introduction d'un traitement par AOD

3.1.5 Adaptation posologique (question 7) (tableau 21)

Pour 68% (67/99) des médecins ayant répondu à cette question, une adaptation posologique a été réalisée chez leurs patients sous AOD, en fonction de différents paramètres.

Parmi les questionnaires réceptionnés, 19 (16%) médecins généralistes n'ont pas répondu à cette question.

Population ayant répondu à cette question : N=99		
	Nombre	%
Paramètres pour adaptation posologique	67	68%
âge	49	49,5
clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft-Gault	30	30
clairance de la créatinine calculée par la formule MDRD	42	42
l'association à un traitement antiagrégant plaquettaire	5	5

Tableau 21 : Adaptation posologique des AOD

Certains médecins font la clairance de la créatinine par les deux formules.

3.1.6 Education thérapeutique (question 8)

40% (41/103) des médecins interrogés (15 ; 12,8% réponses manquantes) réalisent une éducation thérapeutique à l'introduction d'un traitement AOD à l'aide de plaquettes d'informations ou remise d'un carnet.

3.1.7 Prescription initiale d'un traitement anticoagulant (question 9)

Chez 83% des médecins interrogés, les patients âgés bénéficient d'une prescription initiale d'AVK si une anticoagulation est nécessaire. Un traitement par AOD est prescrit pour 6% des médecins généralistes et 11% d'entre eux ne répondent pas.

3.1.8 Comparaison des médecins généralistes non primo-prescripteurs et médecins généralistes primo-prescripteurs (tableaux 22 et 23)

La comparaison du sous-groupe des prescripteurs d'AOD avec les non-prescripteurs en fonction des différentes caractéristiques de notre population de médecins (sexe, âge, date d'installation, type de cabinet) ne montre pas de différence significative.

		médecins généralistes non primo-prescripteurs d'AOD	médecins généralistes primo-prescripteurs d'AOD	p
SEXE	masculin	62	7	0,0922
	féminin	35	0	
	N total	97	7	
AGE	25-30 ans	3	0	0,6273
	31-45 ans	27	1	
	46-60 ans	45	3	
	> à 60 ans	23	3	
	N total	98	7	
DATE INSTALLATION	< 5 ans	12	0	0,1758
	5-10 ans	12	0	
	10-20 ans	27	1	
	> 20 ans	43	6	
	N total	94	7	
CABINET	rural	17	2	0,6705
	semi-rural	47	2	
	urbain	34	3	
	N total	98	7	

Tableau 22 : Caractéristiques des médecins généralistes non primo-prescripteurs/primo-prescripteurs d'AOD

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les médecins généralistes non primo-prescripteurs et ceux primo-prescripteurs concernant la réalisation d'une biologie à l'introduction, d'une adaptation posologique ou d'une éducation thérapeutique (tableau 23).

Pour la réalisation d'une biologie à l'introduction, le test du Chi-2 n'est pas interprétable car tous les médecins généralistes primo-prescripteurs d'AOD réalisent cette biologie (0 réponse négative).

		médecins généralistes non primo-prescripteurs	médecins généralistes primo-prescripteurs	p
		N	N	
biologie à l'introduction	oui	93	7	
	non	1	0	
	N total	94	7	
adaptation posologique	oui	61	6	0,4229
	non	31	1	
	N total	92	7	
éducation	oui	37	4	0,4321
	non	59	3	
	N total	96	7	

Tableau 23 : Comparaison des médecins généralistes non ou primo-prescripteurs en fonction des pratiques à l'introduction d'un traitement par AOD

3.2 Surveillance des patients âgés sous AOD (questions 10 à 13)

3.2.1 Réalisation d'un bilan de surveillance (question 10) (tableau 24)

Un bilan de surveillance est réalisé chez les patients âgés de plus de 75 ans sous AOD pour 76,2% (80/105) des médecins interrogés (13 ; 11% de réponses manquantes).

Population ayant répondu à cette question : N=105		
	Nombre	%
Surveillance biologique d'un patient sous AOD	80	76,2
clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft-Gault	40	38
clairance de la créatinine calculée par la formule MDRD	63	60
numération formule sanguine	64	61
bilan hépatique	48	46
bilan de coagulation	20	20

Tableau 24 : Surveillance biologique d'un patient sous AOD

Répartition en fonction du type de bilan rénal réalisé :

Parmi les médecins généralistes réalisant un bilan biologique de surveillance 99% (79/80) d'entre eux réalisent une fonction rénale :

- 39/79 (49,4%) réalisent une clairance de la créatinine (ClCr) en fonction de la formule MDRD
- 16/79 (20%) réalisent une Clcr en fonction de la formule de Cockcroft-Gault
- 24/79 (30,4%) réalisent les deux

3.2.2 Changement d'un AOD par un anticoagulant traditionnel (question 11)

Après introduction d'un traitement par AOD par un spécialiste, 41% (45/109) des médecins répondeurs (9 ; 8% de réponses manquantes) le remplacent par un anticoagulant traditionnel pour les raisons suivantes :

- mauvaise connaissance des AOD dans 3,7% des cas (4/109)
- absence de recul pour 10% des cas (11/109)
- crainte de la survenue d'effets indésirables dans 23% des cas (25/109)
- angoisse du patient dans 12% des cas (13/109)
- pression médiatique dans 1,8% des cas (2/109)
- autres raisons dans 11% des cas (12/109) : crainte des anesthésistes, survenue d'effets indésirables, choix du patient de ne plus prendre d'anticoagulant, tolérance du patient, absence d'antidote, perte d'autonomie, chute et risque hémorragique, littérature (basée sur la Revue Prescrire)

3.2.3 Effets indésirables (question 12) (tableau 25)

55,05% des médecins (9 ; 8% de réponses manquantes) ont été confrontés à des effets indésirables chez leurs patients sous AOD.

Population ayant répondu à cette question : N=109		
	Nombre	%
Effets indésirables	60	55
hémorragies mineures (épistaxis, gingivorragies)	28	26
saignements gastro-intestinaux	23	21
symptômes digestifs (diarrhée, nausée, douleur abdominale)	11	10
modification de la fonction rénale	8	7,3
hémorragies cérébrales	5	4,6
modification du bilan hépatique	4	3,7
autres	6	10

Tableau 25 : Effets indésirables rencontrés sous AOD

D'autres effets indésirables ont été rencontrés dans 10% des cas notamment :

- hématurie dans 5,5% des cas (6/109)
- éruption cutanée
- intolérance
- hématome cutané
- hémorragie intra articulaire
- hématome musculaire
- hémorragie pulmonaire
- asthénie
- hémopéricarde

3.2.4 Répartition des effets indésirables en fonction de la mise en place du traitement et de la surveillance réalisée (tableau 26)

Nous n'avons pas mis en évidence un lien significatif entre la réalisation d'une biologie à l'introduction du traitement, d'une adaptation posologie, d'une éducation thérapeutique, d'une surveillance biologique et la survenue d'effets indésirables.

Le test du Chi-2 n'est pas interprétable concernant le lien entre la survenue d'effets indésirables et la réalisation d'une biologie à l'introduction devant un taux de réponse positive important.

		effets indésirables		p
		N	%	
biologie à l'introduction du traitement	oui	54,00	98	
	non	1	2	
adaptation posologique	oui	40	74	0,1951
	non	14,00	26	
éducation thérapeutique	oui	23	42	0,6906
	non	32,00	58	
surveillance biologique	oui	48	83	0,107
	non	10	17	

Tableau 26 : Survenue d'effets indésirables en fonction de la mise en place du traitement et de la surveillance d'un patient sous AOD

3.2.5 Modification du traitement après la survenue d'un effet indésirable

91% des médecins généralistes ayant été confronté à un effet indésirable quel qu'il soit sous AOD ont modifié le traitement anticoagulant.

4. Opinion des médecins généralistes sur les AOD

L'opinion des médecins généralistes sur les AOD chez les personnes âgées de plus de 75 ans est apportée par les questions 14 à 17 (annexe 6).

4.1 Equilibre du TP-INR (question 14)

64% (71/111) des médecins généralistes ayant répondu à cette question considèrent que l'équilibre du TP-INR est un problème récurrent chez leurs patients sous AVK.

4.2 Prise en charge d'un patient présentant une difficulté d'équilibration du TP-INR (question 15)

Devant cette situation, pour les médecins généralistes ayant répondu à cette question (n=118) plusieurs cas de figures possibles :

- pas de modification du traitement (5%)
- arrêt des anticoagulants (14%)
- surveillance plus rapprochée des bilans biologiques (86%)
- passage à un AOD (16%)

4.3 Préférence entre AVK et AOD (question 16) (figure 10)

86% (99/115) des médecins généralistes indiquent avoir une préférence entre AVK et AOD. Parmi eux, 86% (85/99) ont une préférence pour les AVK et 14% (14/99) ont une préférence pour les AOD.

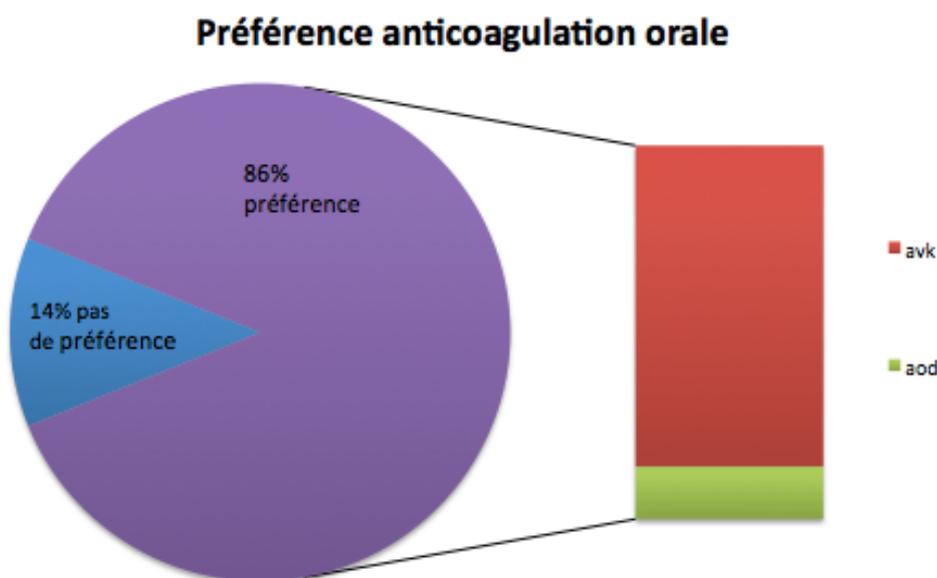


Figure 10 : Préférence type d'anticoagulation orale

4.3.1 Préférence pour les AVK

Les raisons pour lesquelles le praticien a une préférence pour les AVK sont multiples :

- recul sur la prescription 83,5% (71/85)
- antidote à disposition 91% (78/85)
- connaissance du produit par le patient 27% (23/85)
- contrôle de l'observance par le bilan biologique 68% (58/85)
- moindre pression médiatique 3,5% (3/85)
- autres 7% (6/85) (prix, préférence Revue Prescrire, effets indésirables avec AOD, recommandations, absence d'effets indésirables sous AVK)

4.3.2 Préférence pour les AOD

Les arguments sélectionnés par les médecins ayant une préférence pour les AOD sont les suivants :

- facilité d'introduction 71% (10/14)
- absence de surveillance biologique 79% (11/14)
- posologie fixe 86% (12/14)
- éducation thérapeutique plus simple 71% (10/14)
- autres 21% (3/14) avec notamment le risque moindre d'hémorragie cérébrale prouvé par les études cliniques

5. Opinion des patients âgés sur les AOD (questions 17 à 20)

Une partie du questionnaire abordait ensuite l'opinion des patients sur le traitement par AOD vu par les médecins généralistes.

5.1 Observance au traitement anticoagulant (question 17)

92% des médecins généralistes interrogés (104/113) disent que leurs patients sous anticoagulant sont observant à leur traitement, avec une proportion :

- inférieure à 25% pour moins de 1% des médecins interrogés
- entre 25 et 50% pour 6% des médecins interrogés
- entre 50 et 75% pour 26% des médecins interrogés
- supérieure à 75% pour 92% des médecins interrogés

5.2 Demandeurs d'informations à propos des AOD (question 18)

Pour 21% des médecins généralistes interrogés (24/113) les patients sont demandeurs d'informations à propos des AOD.

5.3 Modification d'un traitement par AVK par un AOD (question 19)

Pour 15% des médecins généralistes interrogés (17/112) un patient sous AVK souhaite modifier son traitement par un AOD.

5.4 Modification d'un traitement par AOD par un AVK (question 20)

Pour 11,6% des médecins généralistes ayant répondu à cette question (12/103) un patient sous AOD souhaite modifier son traitement anticoagulant par un AVK.

6. Remarques personnelles

Une partie du questionnaire était réservé aux remarques personnelles pour laisser au médecin généraliste la possibilité de s'exprimer librement sur le sujet. Les réponses ont été variables :

- difficile de changer ses habitudes
- manque d'informations et de formations sur le sujet
- impression que tout se passe mieux sous AOD
- devant des variations parfois importantes de l'INR, est-ce que vraiment l'anticoagulation par les AVK est plus sûre ?
- craintes des patients des AOD
- pression de la sécurité sociale sur nos prescriptions
- prescription délicate devant les risques de chutes à domicile
- arrêt des anticoagulants après 80 ans
- coût des AOD
- sécurité sanitaire avec les AOD, accidents avec les AVK, efficacité aléatoire, manipulation difficile, nombreux intervenants (IDE, famille)
- utilisation de la coumadine chez la personne âgée

DISCUSSION

L'objectif de ce travail est de définir la perception et l'utilisation par les médecins généralistes en 2015 des AOD chez la personne âgée de plus de 75 ans dans le secteur sanitaire palois.

1. Représentativité de l'échantillon

Pour réaliser cette étude, nous avons analysé les réponses de 118 médecins généralistes sur les 295 contactés (40%).

Avec l'aide de la CPAM de Pau, le site internet des pages jaunes et celui de l'assurance maladie, nous avons pu dresser la liste de l'ensemble des médecins généralistes du secteur palois.

Sur ces 295 médecins généralistes, 200 (68%) sont des hommes et 95 (32%) sont des femmes. Notre échantillon est également représenté par une majorité d'hommes (63%) et 37% de femmes.

2. Prescription des AOD par les médecins généralistes chez la personne âgée

2.1 Une proportion plus importante de Rivaroxaban Xarelto® prescrite (figure 7)

En premier lieu, 17,8% des médecins généralistes ayant participé à cette étude déclarent n'avoir aucun patient âgé sous AOD. Ce chiffre est non négligeable. Selon le rapport de l'ANSM de 2014 (1), les patients sous AVK sont plus âgés que ceux sous AOD (âge moyen de 73,7 ans versus 71,3 ans $p < 0,001$). 41% des utilisateurs d'AVK sont âgés d'au moins 80 ans contre 30,3% pour les AOD.

Dans notre étude, la répartition par type d'AOD montre une prescription plus importante de Rivaroxaban Xarelto® :

- 66% des médecins généralistes ont des patients sous Rivaroxaban Xarelto®
- 60% des patients sous Dabigatran Pradaxa ®
- 17% des patients sous Apixaban Eliquis ®

Ce résultat est en accord avec les chiffres du rapport de l'ANSM de 2014 (1). En effet, en 2013, la répartition des patients par type d'anticoagulants oraux est la suivante : fluindione (62,1%), rivaroxaban (12,6%), warfarine (9,8%), dabigatran (9,1%), acénocoumarol (6,1%) et apixaban (0,3%). La part d'AVK reste majoritaire.

Le Rivaroxaban Xarelto ® est l'AOD qui présente le plus d'indications (tableau 8).

2.2 La FA non valvulaire est l'indication des AOD la plus représentée (figure 8)

Dans notre étude, les AOD chez la personne âgée sont prescrits en majorité pour une fibrillation atriale. En effet, 82% des médecins généralistes ayant participé à notre étude ont des patients âgés sous AOD pour une FA, 35% pour le traitement d'une MTEV et 9% en prophylaxie suite à une chirurgie orthopédique.

La FA est le trouble du rythme le plus fréquent. En France, on estimait en 2011, que la FA concernait 600 000 à 1 million de patients dont les deux tiers âgés de plus de 75 ans (145). Le risque de la survenue d'une FA doublant tous les 10 ans. Des études de cohortes communautaires réalisées aux Etats Unis et en Europe ont montré que le risque tout au long d'une vie de survenue d'une FA atteint 22 à 26% chez les hommes et 22 à 23% chez les femmes vers l'âge de 80 ans (146).

Toutefois, il existe une sous-prescription d'anticoagulants dans la population âgée, particulièrement dans la FA. En 2013, une étude française multicentrique, rétrospective, descriptive analysait les ordonnances de sortie d'un service de médecine gériatrique en région Bretagne. Sur 360 patients en FA, 217 étaient traités par anticoagulant oral, 47 n'avaient ni anticoagulant oral ni aspirine, 96 étaient traités par aspirine. Un lien significatif a été mis en évidence entre l'âge ou la dépendance et l'absence de prescription d'anticoagulant oral (128).

Dans une étude réalisée sur 5000 patients, les facteurs limitant la prescription d'un anticoagulant oral dans la FA étaient (147) :

- l'âge supérieur à 75 ans
- le risque de chute dans 20% des cas
- l'hypertension artérielle non contrôlée (17%)
- le manque de compliance (15%)
- l'antécédent d'hémorragie digestive ou urinaire dans les 6 mois (3%)

2.3 Les médecins généralistes sont rarement primo-prescripteurs des AOD (figure 9)

Dans notre étude, seulement 6,7% des médecins généralistes ayant répondu à la question « Avez-vous introduit ces traitement ? » sont des primo-prescripteurs d'AOD chez la personne âgée. Les spécialistes primo-prescripteurs sont principalement des cardiologues (91,4%).

L'assurance maladie a réalisé une étude en se basant sur les données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (148). Une analyse par type de prescripteurs a été faite. Lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant oral, les cardiologues libéraux prescrivent dans $\frac{3}{4}$ des cas les AOD en première intention, contre plus d' $\frac{1}{3}$ des cas pour les généralistes libéraux et 44% pour les médecins hospitaliers.

Les généralistes semblent avoir une réelle réticence à prescrire ces molécules. Ceci est confirmé par le fait que pour 83% des médecins interrogés dans notre étude les patients nécessitant une anticoagulation bénéficient d'une prescription d'AVK.

Ces résultats sont en accord avec une étude basée sur l'analyse par 60 praticiens alsaciens (un tiers de cardiologues, un tiers de gériatres, un tiers de médecins vasculaires) d'un cas clinique concernant une patiente de 87 ans en FA. 88,3% des médecins instaurent un traitement : 68,3% un AVK, 20% un AOD et 11,7% un antiagrégant plaquettaire. Les médecins généralistes étaient à 25% des prescripteurs d'antiagrégant plaquettaire et à 70% d'AVK. Les cardiologues étaient à 50% des prescripteurs d'AVK et à 45% d'AOD. Les gériatres étaient à 90% prescripteurs d'AVK (149).

De plus, une grande majorité des médecins généralistes ayant participé à notre étude ont une préférence pour les AVK. Un des arguments le plus souvent cité est le recul sur la prescription.

Cette faible proportion de médecins généralistes primo-prescripteurs d'AOD chez la personne âgée peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- ❖ Les traitements anticoagulants sont en général introduits par les spécialistes confirmant le diagnostic (électrocardiogramme et échographie trans-thoracique pour la FA, échographie doppler veineux pour la MTEV). Ces praticiens sont confrontés plus fréquemment à des patients sous anticoagulants ou devant en bénéficier.

Un travail de thèse réalisé en Alsace basé sur une enquête analytique incluant 224 médecins a montré que 70% des médecins généralistes situaient leurs prescriptions des AOD en tant que renouvellement, 86% des angiologues et 95% des cardiologues les situaient en tant qu'instauration, $p < 0,0001$ en multivarié (150).

- ❖ Les médecins généralistes ne sont pas souvent initiateurs de ces traitements mais gèrent plutôt les effets indésirables et les réponses aux questions du patient. Devant la complexité actuelle des AOD et de plus chez les personnes âgées, les médecins généralistes sont plus réticents à débiter ces traitements.

- ❖ Le manque de formation médicale sur le sujet peut également intervenir, comme évoqué dans les remarques personnelles du questionnaire de notre étude.

❖ Les médecins spécialistes sont également la cible des industries pharmaceutiques. Ils sont d'avantage confrontés aux visiteurs médicaux pour des informations sur les AOD.

2.4 Caractéristiques générales des médecins généralistes primo-prescripteurs (tableau 22)

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les médecins généralistes primo-prescripteurs d'AOD et les autres en fonction des caractéristiques générales du médecin (sexe, âge, date d'installation, cabinet). Nous notons tout de même que parmi les médecins primo-prescripteurs, nous retrouvons que des médecins hommes (7/7). La majorité d'entre eux sont installés depuis plus de 20 ans (6/7).

Il existe des profils types de médecins « prescripteurs » ou de médecins « suiveurs » (151). Le médecin « promoteur » est le plus souvent un médecin spécialiste, reconnu dans le milieu et/ou impliqué dans la recherche. Le médecin « suiveur » est plus souvent un médecin généraliste, de sexe féminin et avec une faible activité de prescription.

Dans une thèse analysant la perception et l'usage des AOD d'un échantillon de médecins généralistes français en 2014, une plus forte proportion de primo-prescripteurs était retrouvée chez les médecins installés depuis plus de 20 ans ($p=0,02$) (152). Ce résultat peut s'expliquer par la plus grande prudence de prescription par les nouveaux médecins généralistes. De plus, les contraintes liées à la surveillance de l'INR et à l'ajustement du traitement par AVK peuvent pousser les médecins plus âgés à prescrire des AOD.

Le manque de significativité de nos résultats peut être en lien avec un faible effectif de médecins généralistes ayant participé à notre étude.

De plus, notre travail analyse la prescription des AOD chez la personne âgée. Les autorités de santé ont souligné à plusieurs reprises la dangerosité de ces nouveaux traitements dans cette tranche d'âge. En effet, dans de nombreuses lettres d'information dont celle adressée en avril 2012, l'AFSSAPS explique clairement que l'âge supérieur à 75 ans est un facteur de risque de surdosage et d'accident hémorragique (153).

2.5 Initiation d'un traitement par AOD

2.5.1 Réalisation d'un bilan biologique avant l'introduction d'un traitement par AOD (tableau 20)

En accord avec les recommandations, la grande majorité (99%) des médecins généralistes ayant répondu à cette question (17 réponses manquantes) note qu'un bilan

biologique a été réalisé avant l'introduction d'un traitement par AOD chez la personne âgée. En effet, le rapport de l'ANSM de 2014 (1), recommande une évaluation biologique initiale.

Dans notre étude, le bilan biologique initial comprend :

- une fonction rénale chez 96% des médecins généralistes ayant répondu à cette question
- une fonction hépatique chez 62% des médecins généralistes
- un bilan de coagulation chez 42,6% des médecins généralistes
- d'autres biologies chez 7% des médecins généralistes avec notamment une TSH ou une NFS

L'importance de l'évaluation de la fonction rénale avant l'initiation d'un traitement par AOD semble être comprise. En effet, les AOD sont (surtout le dabigatran à 80% et le rivaroxaban) éliminés par voie rénale. L'insuffisance rénale est un facteur de risque de surdosage. Dans l'étude RE-LY, une relation non linéaire a été établie entre la clairance du médicament et le débit de filtration glomérulaire. En effet, l'aire sous la courbe augmente de 11% et de 50% chez des patients présentant respectivement une dégradation de leur fonction rénale de 100 à 80 ml/min et de 50 à 30 ml/min (154).

L'Afssaps cite également à plusieurs reprises l'insuffisance rénale comme facteur de risque de surdosage et d'accident hémorragique (153). En septembre 2013, l'ANSM adresse de nouveau une lettre aux professionnels de santé avec une mise en garde sur la prescription des AOD. Elle appuie sur la nécessité de porter une attention particulière à la fonction rénale (58)

Une prudence s'impose d'autant plus que le patient est âgé. En Gériatrie, une administration concomitante d'un traitement susceptible de réduire leur élimination rénale est fréquente : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, plus rare pour les AINS.

Dans notre étude, nous notons que la réalisation d'un bilan hépatique avant l'introduction d'un traitement par AOD chez les personnes âgées n'est pas systématique alors qu'il est recommandé (1). Il est primordial d'éliminer les contres indications communes à tous les AOD. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les médecins se focalisent sur la surveillance de la fonction rénale et oublient l'importance de l'évaluation de la fonction hépatique.

Un peu moins de la moitié des médecins généralistes interrogés réalise un bilan de coagulation avant introduction d'un traitement par AOD alors qu'il n'est pas recommandé dans le bilan de routine (1). Nous verrons plus loin que le bilan de coagulation peut être réalisé dans certaines situations.

Un médecin généraliste réalise une TSH dans le bilan d'initiation d'un traitement par AOD. Cet examen n'est pas spécifique à la prescription d'un anticoagulant oral mais plutôt recommandé dans le bilan étiologique d'une FA.

L'HAS recommande en plus de ce bilan un dosage de l'hémoglobine avant l'instauration d'un AOD. 5 médecins généralistes ayant répondu à cette question ont mentionné ce dosage. Le questionnaire n'indiquait pas dans ses choix de réponses la réalisation d'une NFS à la question 6. En effet, il fallait le spécifier dans la partie « autres ». Cela a pu induire en erreur les praticiens.

2.5.2 Adaptation posologique (tableau 21)

Pour 68% des généralistes répondants, une adaptation posologique a été réalisée chez leurs patients âgés sous AOD en fonction de différents paramètres. En effet, les thérapeutiques ont été ajustées à l'âge pour environ 50% des cas, à la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault pour 30%, à la clairance de la créatinine par la formule MDRD pour 42% et à l'association d'un traitement antiagrégant plaquettaire pour 5% des cas.

Il est recommandé d'ajuster le traitement en fonction de ces paramètres (tableau 9) en fonction de la molécule mais ces résultats sont difficilement interprétables en ne sachant pas quelle molécule a été prescrite et dans quelle indication précise. Nous notons tout de même un taux important d'ajustement, ce qui semble logique chez des patients âgés, présentant souvent une insuffisance rénale associée.

2.5.3 Calcul de la clairance de la créatinine avec la formule MDRD (tableaux 21 et 24)

Une proportion plus importante de médecins réalise une adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine calculée par la formule MDRD par rapport à la formule de Cockcroft-Gault. Il en est de même pour le bilan de surveillance biologique réalisé chez les patients sous AOD.

Hors la méthode d'évaluation de la fonction rénale qui a été utilisée lors du développement clinique des AOD est celle de Cockcroft-Gault. Il est donc recommandé d'utiliser cette méthode. Il est important de se référer à la fiche RCP afin de se baser sur la même méthode de calcul.

Dans une étude basée sur 790 participants, d'âge moyen $77,6 \pm 5,7$ ans, une estimation de la fonction rénale du patient a été réalisée tout d'abord par la formule Cockcroft-Gault puis par la formule MDRD. La clairance de la créatinine moyenne calculée par la formule de Cockcroft-Gault est de $44,2 \pm 14,8$ ml/min et de $59,6 \pm 20,7$ ml/min par la formule MDRD ($p < 0,001$) avec un intervalle de confiance à 95% 12,9 à 14,2. La formule MDRD entraîne la prescription d'une dose pleine de dabigatran. Par cette formule, 58% des

femmes reçoivent une dose pleine de dabigatran contre 18% par la formule de Cockcroft (155).

❖ L'utilisation de la formule MDRD est souvent privilégiée chez le sujet âgé car elle ne prend pas en compte le poids. En effet la principale limite à la formule de Cockcroft-Gault est l'importance donnée au poids. Les valeurs peuvent être faussées chez les personnes trop maigres ou obèses (156).

❖ L'utilisation de la formule MDRD est plus fréquente dans les laboratoires d'analyses médicales que la formule Cockcroft.

❖ Ce décalage dans le mode d'évaluation de la fonction rénale entre les études de développement des médicaments et la pratique clinique mériterait d'être pris en compte dans l'élaboration des futures études de médicament, au moins lorsqu'ils ont une élimination rénale.

2.5.4 Un manque d'éducation thérapeutique

Seulement 40% des médecins interrogés réalisent une éducation thérapeutique à l'introduction d'un AOD à l'aide de plaquettes d'informations ou remise d'un carnet.

La première chose à signaler est le fait que cette question ne prenait pas en compte l'information orale délivrée lors de la prescription. En effet, nous notons un manque important d'éducation écrite mais nous ne pouvons pas conclure sur l'absence totale d'information du patient.

Le plan de minimisation des risques recommande vivement de remettre une carte au patient à l'initiation du traitement par AOD (1)(63).

Cette carte de surveillance doit contenir les messages clés de tolérance suivants (157) :

- signes et symptômes de saignements et à quel moment consulter un professionnel de santé
- importance de l'observance au traitement
- nécessité de garder avec soi en permanence la carte de surveillance du patient
- nécessité d'informer les professionnels de santé qu'ils sont traités par un AOD avant de subir toute intervention chirurgicale ou tout geste invasif
- modalités d'utilisation de l'AOD prescrit

Des carnets de suivi ont également été mis en place par les sociétés savantes (European heart rhythm association) (85) rappelant les éléments importants en vue de favoriser le bon usage des traitements anticoagulants.

Ce défaut d'éducation thérapeutique sous forme écrite peut s'expliquer de plusieurs façons :

- ❖ Comme vu précédemment, les spécialistes sont le plus souvent initiateurs des traitements par AOD chez la personne âgée. Ils sont donc en première ligne pour débiter l'éducation thérapeutique.

- ❖ Les généralistes ne bénéficient pas du même apport d'informations que les spécialistes par les laboratoires.

- ❖ Ces cartes sont en cours de diffusion par les laboratoires Bristol-Myers Squibb pour Eliquis ®, Boehringer Ingelheim pour Pradaxa ®, Bayer Healthcare pour le Xarelto®.

- ❖ Il existe un risque de banalisation du traitement par AOD. En effet, une information du patient sous AVK est obligatoire en raison de la surveillance biologique par l'INR. Un carnet de suivi des INR doit être remis pour faciliter cette surveillance, il contient également un certain nombre d'informations sur le traitement.

Cette information écrite nous semble d'autant plus importante chez la personne âgée afin de favoriser l'observance.

2.5.5 Introduction d'un AOD chez la personne âgée chez les médecins primo-prescripteurs (tableau 23)

Dans notre étude, tous les médecins généralistes primo-prescripteurs d'AOD réalisent une biologie à l'introduction du traitement comme recommandé. La majorité d'entre eux adapte la posologie en fonction soit de l'âge, soit de la clairance de la créatinine, soit en fonction de l'association à un antiagrégant plaquettaire. La part de médecins réalisant une éducation thérapeutique n'est pas significativement supérieure. Toutefois notre effectif de médecins généralistes est faible et particulièrement pour les primo-prescripteurs d'AOD.

2.6 Surveillance biologique des patients âgés sous AOD (tableau 24)

Une grande majorité des médecins généralistes de notre étude (76,2%) réalise une surveillance biologique des patients sous AOD mais cela n'est pas systématique. Un suivi biologique est pourtant recommandé (1).

En effet, près d'un quart (23,8%) ne réalisent pas de surveillance biologique. Ce résultat est en lien avec ceux de l'étude de l'assurance maladie montrant que sur le dernier

trimestre 2012, près de 10% des patients débutant un traitement par AOD étaient des patients âgés d'au moins 80 ans et dont la fonction rénale n'était pas surveillée (148).

Plusieurs raisons peuvent être évoquées :

- ❖ Les médecins généralistes bénéficient d'une moindre formation médicale sur les AOD et leur surveillance.

- ❖ Le bénéfice phare du traitement par AOD est l'absence de surveillance biologique par rapport au traitement par AVK et a été mal interprété par ces généralistes. Cela ne dispense pas d'une surveillance biologique de routine.

- ❖ Le médecin généraliste laisse cette part de surveillance au spécialiste.

Comme souligné plus haut, dans notre étude, les médecins généralistes interrogés réalisent le plus souvent un calcul de la clairance de la créatinine par la formule MDRD. Un seul médecin généraliste réalisant une surveillance biologique de ses patients âgés sous AOD ne fait pas de suivi de la fonction rénale.

61% des médecins généralistes interrogés réalisent une NFS et seulement la moitié un bilan hépatique.

20% des médecins généralistes interrogés prescrivent un bilan de coagulation.

Ce chiffre est partiellement explicable. En effet, la réalisation d'un bilan de coagulation ne doit pas être systématique mais nous ne connaissons pas les indications de ce dosage. Aucun suivi n'est nécessaire en routine. Il peut être utile dans certaines situations comme les cas de surdosage, d'hémorragies, d'interventions urgentes ou d'inobservance (1)(158).

Reilly et al. ont montré récemment qu'après un mois de traitement par dabigatran à la dose de 2 x 150 mg/j les pics plasmatiques variaient entre 2,3 et 1000mg/ml avec une augmentation du risque d'AVC ischémique à de faibles taux, d'autant plus que le sujet est âgé, et une hausse des complications hémorragiques à de forts taux (135).

2.7 Changement d'un AOD par un AVK par les généralistes après une primo-prescription par un spécialiste

41% des généralistes interrogés ont modifié un traitement par AOD initialement prescrit par un spécialiste pour un anticoagulant traditionnel chez leurs patients âgés.

La première raison est la crainte de la survenue d'effets indésirables.

Ce résultat illustre la méfiance de certains médecins généralistes vis à vis des AOD. L'âge est un facteur de risque de surdosage et de saignement. Les patients âgés présentent plus souvent des poly-pathologies et prennent plusieurs médicaments avec un risque d'interactions médicamenteuses.

Secondairement, les généralistes citent l'angoisse du patient vis à vis de son traitement. Les AOD ont été présentés il y a plusieurs années comme l'anticoagulant idéal mais plusieurs rapports rendus publics ont eu un impact probable sur les patients.

L'absence de recul est la 3^{ème} raison motivant le changement du traitement par AOD par un anticoagulant traditionnel. En effet les AVK sont depuis plusieurs décennies le traitement de référence. L'arrivée de nouvelles molécules doit faire changer les habitudes du médecin. De plus, il n'existe à ce jour aucune étude spécifique de ces molécules chez la personne âgée. Les personnes âgées poly-pathologiques sont le plus souvent exclues des essais.

Dans notre étude, 86% des médecins généralistes ayant une préférence entre les AOD et les AVK disent choisir les AVK. Une des raisons principales à cette décision est le recul sur la prescription pour 83,5% d'entre eux.

4 médecins généralistes évoquent également le manque de connaissance des AOD.

D'autres raisons de modification d'un AOD par un anticoagulant traditionnel ont été mentionnées comme le choix du patient de ne plus prendre d'anticoagulant, la tolérance du patient, la perte d'autonomie, le risque de chute et d'hémorragies. La littérature est également citée. Effectivement, la presse médicale et la HAS restent à ce jour prudentes vis à vis de ces molécules chez les personnes âgées.

Une question supplémentaire aurait pu être posée. Nous aurions pu nous intéresser aux modalités de changement du traitement par AOD par un anticoagulant traditionnel, en accord ou non avec les recommandations (1).

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, après initiation de l'AVK à sa posologie standard, l'AOD doit être poursuivi pendant 2 jours. Puis un dosage de l'INR doit être réalisé à distance maximale de la dernière dose d'AOD (soit juste avant la prise suivante d'AOD). Une co-administration de l'AOD et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2.

Pour le dabigatran, le calcul de la clairance de la créatinine doit être réalisé avant l'initiation du traitement par AVK :

- clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran
- clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran

Une mesure de l'INR sera réalisé au moins deux jours après la dernière prise d'AOD.

2.8 Effets indésirables rencontrés par les généralistes (tableau 25)

Un médecin généraliste sur deux (55,05%) ayant participé à notre étude a été confronté à au moins un effet indésirable chez ses patients âgés sous AOD.

26% des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire ont déclaré avoir déjà rencontré des hémorragies mineures (épistaxis, gingivorragies), 21% des saignements gastro-intestinaux, 4,6% des hémorragies cérébrales. A titre de comparaison, dans une étude réalisée en France en 2014 analysant les modalités de perception et de prescription des AOD par 703 médecins généralistes (159), 35,3% des médecins généralistes déclaraient avoir déjà rencontré au moins une fois un problème hémorragique sous AOD quelle que soit la gravité.

Selon les RCP du dabigatran Pradaxa® et de l'apixaban Eliquis®, un nombre fréquent d'épistaxis a été identifié dans les études de phase III. De même pour le rivaroxaban Xarelto®, un risque fréquent de gingivorragies a également été mis en évidence (47)(49)(48). Cela explique donc la proportion d'hémorragies mineures dans notre étude.

Secondairement, les médecins généralistes de notre étude ont déclaré des saignements gastro-intestinaux. Dans l'essai RE-LY, une augmentation significative de saignements gastro-intestinaux a été notée dans le groupe dabigatran 150mg par rapport au groupe warfarine ($p < 0,001$)(26). Les patients âgés sous dabigatran doivent bénéficier d'une adaptation posologique. Une analyse du sous groupe de sujets de plus de 75 ans de l'étude RE-LY montre une augmentation des saignements gastro-intestinaux chez ces patients (138).

L'essai ROCKET-AF a montré des résultats similaires avec un taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevé avec le rivaroxaban par rapport à la warfarine ($p < 0,001$)(65). L'analyse en sous groupe de sujets de plus de 75 ans constatait des résultats identiques(140).

Par contre, l'étude ARISTOTLE montrait une réduction non significative de saignements gastro-intestinaux avec l'apixaban par rapport à la warfarine ($p = 0,37$) (67).

Pour une meilleure interprétation de nos résultats, il aurait fallu connaître quel AOD prenait le patient ayant présenté une hémorragie, sa posologie mais également sa fonction rénale.

Nous notons tout de même une part non négligeable d'évènements hémorragiques rapportés par les médecins.

Dans la partie « autres » de cette question concernant les effets indésirables, 5,5% des médecins généralistes déclarent avoir été confronté à une hématurie. En effet, c'est un effet indésirable pouvant être fréquemment rencontré (47)(49)(48).

4,6% des médecins généralistes ayant participé disent avoir été confronté à une hémorragie cérébrale.

Ce chiffre est en accord avec les résultats des différentes études de phase III retrouvant un taux d'hémorragies intracrâniennes moindre sous AOD que sous warfarine.

10% des médecins généralistes de notre étude ont noté des symptômes digestifs (diarrhée, nausée, douleur abdominale). Selon l'ANSM, des nausées pour le dabigatran, rivaroxaban et apixaban ont été signalés, des diarrhées et douleurs abdominales pour le dabigatran (1). Dans l'étude RE-LY, la dyspepsie est un effet indésirable plus fréquent sous dabigatran que sous warfarine (5,8% des patients sous warfarine, 11,8% des patients sous dabigatran 110mg et 11,3 sous dabigatran 150mg, $p < 0,001$)(26).

Cette tendance est confirmée dans l'étude RE-COVER avec une fréquence plus élevée de dyspepsie sous dabigatran (2,9%) que sous warfarine (0,6%) avec $p < 0,001$ (79).

Une altération de la fonction rénale a été rencontrée par 7,3% des médecins généralistes ayant répondu à notre questionnaire. Ce chiffre est relativement important en sachant que le rapport ANSM de 2014 signale un risque d'insuffisance rénale peu fréquemment rapporté avec le rivaroxaban et le dabigatran (1). Le lien de causalité entre la prise d'AOD et la survenue d'une insuffisance rénale reste à établir. Ce risque est étroitement surveillé par le comité de pharmacovigilance (83).

3,7% des médecins généralistes de notre étude ont été confrontés à une altération du bilan hépatique. Selon le rapport de l'ANSM (1), des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec chaque molécule avec des fréquences différentes. Un suivi renforcé de pharmacovigilance est mis en place concernant les atteintes hépatiques. Selon le rapport du Comité de pharmacovigilance de 2013, 6% des effets indésirables fréquemment rencontrés sont d'origine hépatique (83).

Une question reste à se poser concernant le nombre de médecins généralistes déclarant les effets indésirables à la pharmacovigilance. Dans un travail de thèse de, seulement 14,8% des médecins généralistes confrontés à un effet indésirable l'avaient déclaré (159). Selon un article de la revue Prescrire, peu de médecins déclarent les effets indésirables aux centres de pharmacovigilance. Les raisons principalement évoquées sont le manque de temps, les formalités administratives et le manque de retour d'informations (160).

Après la survenue d'un effet indésirable sous AOD, 91% des médecins généralistes de notre étude ont modifié le traitement anticoagulant. Il aurait été important de savoir s'ils changeaient seulement la molécule ou s'ils passaient à un AVK.

2.9 Répartition des effets indésirables en fonction de la mise en place du traitement et de la surveillance réalisée (tableau 26)

Les médecins généralistes de notre étude confrontés à un effet indésirable sous AOD dans leur patientèle de sujets âgés réalisent une biologie à l'introduction du traitement dans la majorité des cas (98%), ainsi qu'une surveillance biologique (83%), la posologie a été adaptée dans 74% des cas. Ces résultats sont non significatifs.

Ceci peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- ❖ Notre étude concerne un effectif faible de médecins généralistes.
- ❖ Le paramètre « adaptation posologique » est difficilement interprétable en ne sachant pas quelle molécule a été prescrite. En effet une adaptation posologique n'est pas recommandée pour toutes les molécules. Dans la majorité des cas elle a été réalisée mais nous ne connaissons pas le profil de chaque patient ayant présenté un effet indésirable.

Ces résultats nous apportent tout de même des éléments de réflexion.

- ❖ La réalisation d'une biologie à l'introduction ne dispense pas d'une évaluation initiale de l'indication, de l'environnement, de l'observance du patient. Une analyse de l'ordonnance et des traitements habituels chez la personne âgée est indispensable. En effet, plusieurs choses sont à prendre en compte avant l'introduction d'un traitement. Un mésusage d'une molécule peut augmenter la survenue d'effets indésirables.

L'étude réalisée par l'Assurance maladie en se basant sur les données du SNIIRAM et du PMSI a montré que les AOD ont connus une forte dynamique de prescriptions. Elle notait également que sur le dernier trimestre 2012, une part des patients sous AOD prenait de façon concomitante des médicaments majorant le risque hémorragique : 15% des patients suivent en parallèle un traitement par un anti-agrégant plaquettaire. Une part des prescriptions, estimée entre 5 et 10% correspondait à des indications non validées (148).

- ❖ La majorité des médecins généralistes réalisent une surveillance biologique chez leurs patients sous AOD (83%). La proportion reste tout de même plus faible que celle concernant la réalisation d'une biologie à l'introduction du traitement. En raison de l'absence d'une surveillance biologique accrue comme l'INR sous AVK, certains médecins généralistes oublient l'importance notamment d'un suivi de la fonction rénale.

L'absence de lien significatif entre la survenue d'effets indésirables et la réalisation d'une surveillance biologique nous montre l'importance d'une surveillance clinique et de l'éducation thérapeutique.

En 2014, la revue Prescrire publiait un article concernant les ulcérations digestives engendrées par le dabigatran. En effet, plusieurs cas d'ulcérations digestives ont été mis en évidence ces dernières années, notamment ulcères de l'œsophage, ulcères gastriques, ulcères duodénaux et gastrites érosives chez des patients prenant du dabigatran. L'enveloppe des gélules a été mise en cause, il est donc conseillé en pratique de prendre la gélule au cours d'un repas avec un grand verre d'eau (161).

❖ Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de lien significatif entre la survenue d'effets indésirables et la réalisation d'une éducation thérapeutique par méthode écrite. Nous n'avons pas abordé l'éducation thérapeutique au traitement par oral. En effet, il est vivement conseillé d'informer les patients lors de chaque visite et d'éduquer l'entourage.

3. Perception des traitements anticoagulants oraux par les médecins généralistes

3.1 Difficulté d'équilibration du TP-INR sous AVK

Un des avantages des AOD est une variabilité inter et intra individuelle faible. Pour les AVK, des variabilités importantes nécessitent une surveillance biologique et une adaptation individuelle.

En effet, 64% des médecins généralistes de notre étude considèrent que l'équilibre du TP-INR est un problème récurrent chez leurs patients sous AVK.

Dans une étude réalisée au CHRU de Strasbourg sur 110 patients âgés de plus de 65 ans sous anticoagulants pour une FA ou en prévention d'une MTEV avec un INR cible entre 2 et 3, le pourcentage d'INR observés en zone cible pendant la durée de suivi a été de 31%. Les patients inclus étaient poly-pathologiques et le protocole de suivi est dépendant du prescripteur. Le pourcentage d'INR en zone cible peut être variable en fonction des études (162). Dans une méta-analyse publiée en 2012 il variait de 55 à 68%(163).

Cependant, face à ce problème dans notre étude peu de médecins modifient le traitement par un AOD (16%). Majoritairement, les généralistes réalisent une surveillance plus rapprochée des bilans biologiques (86%), 14% arrêtent les anticoagulants et 5% ne font pas de modification.

Ces résultats montrent une fois de plus la réticence des médecins généralistes à prescrire des AOD. Pourtant une difficulté d'équilibration de l'INR chez un patient sous AVK malgré une observance correcte est une indication recommandée par la HAS pour passer à un AOD (102).

3.2 Préférence des AVK pour les médecins généralistes

86% des médecins généralistes de notre étude indiquent avoir une préférence entre les AVK et les AOD, parmi eux 86% choisissent les AVK et 14% les AOD chez les personnes âgées.

Deux éléments prépondérants ressortent pour expliquer cet attrait pour les AVK qui sont la présence d'un antidote (91%) et le recul sur la prescription (83,5%). Ces deux arguments ressortent également d'autres études sur le sujet : l'une réalisée en 2013 auprès des médecins généralistes alsaciens (150) et l'autre réalisée auprès de généralistes français en 2014 (159).

Nous comprenons cette crainte des médecins généralistes devant l'absence d'antidote. Ils disposent pour les patients sous AVK de la vitamine K en cas de surdosage. Ils souhaitent avoir la même possibilité thérapeutique pour les patients sous AOD.

L'absence d'antidote est un véritable point négatif depuis le début de la commercialisation des AOD. En Aout 2015, trois antidotes injectables sont en cours d'élaboration (90)(91)(92). Nous verrons si les prescriptions des AOD évoluent une fois ceux-ci commercialisés.

La volonté des généralistes de disposer d'un recul sur la prescription est compréhensible. En effet, les AOD ont bénéficié de l'AMM pour la FA en 2011 pour le dabigatran et le rivaroxaban et en 2012 pour l'apixaban. De nombreuses alertes par les autorités sanitaires limitent l'assurance des médecins face à ces molécules. De plus nous ne disposons à ce jour d'aucune donnée chez les patients âgés. Cette prudence peut également être expliquée par les nombreux retraits du marché médiatisés comme le Médiator ®, Diane 35 ® ou le Di-Antalvic ®.

Concernant le dabigatran, la HAS a rétrogradé dans la Commission de Transparence de décembre dernier (53) son SMR de « important » à « modéré » dans les indications suivantes : « prévention des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche ou du genou » et « prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire ». Dans les suites, le Journal Officiel a publié le 28 Juillet dernier la décision du directeur général de l'Union nationale des naisses d'assurance maladie « le taux de participation de l'assuré applicable à Pradaxa® 75, 110, 150mg fixé initialement à 35% est fixé à 70% à compter du 1^{er} septembre 2015 » (164).

La préférence pour les AVK par les généralistes s'explique également par la possibilité de contrôler l'observance au traitement par le bilan biologique (68%). L'évaluation de l'INR permet de surveiller la prise ou non du traitement.

L'adoption des AVK s'explique également par une meilleure connaissance du produit par le patient (27% des généralistes). En effet, l'arrivée sur le marché de produit ne nécessitant pas de contrôle biologique de l'INR paraît séduisante pour les patients mais les nombreux rapports publics sur le sujet ont pu calmer cette attirance. Cette surveillance biologique peut également apporter au patient un sentiment de sécurité.

3.3 Peu de généralistes préférant les AOD

Seulement 12% des médecins généralistes ayant participé à l'étude expriment leur préférence pour les AOD. Les arguments sélectionnés majoritairement sont une posologie fixe de prescription, une absence de surveillance biologique, une facilité d'introduction et une éducation thérapeutique plus simple. En effet ces arguments représentent les propriétés de l'anticoagulant idéal.

21% de ces généralistes sont en accord avec les résultats des études cliniques montrant un risque moindre d'hémorragie cérébrale sous AOD dans la prévention des AVC lors d'une FA non valvulaire.

4. Perception des patients âgés sur les anticoagulants oraux

Selon les médecins généralistes interrogés, la majeure partie de leur patientèle sous anticoagulant est observante au traitement. Dans un travail de thèse analysant l'observance de patients vosgiens sous AVK à l'officine, réalisé en 2011 (165), tous les patients sous AVK ont affirmé prendre leur traitement. Par contre 30,4% des patients ont répondu oublier leur comprimé. La fréquence dépend des patients allant de deux fois par mois à une fois par an. Les patients interrogés étaient ceux qui venaient eux-mêmes chercher leur traitement à la pharmacie, ce qui peut constituer un biais.

En France, la non-observance concerne près de la moitié des patients atteints de maladie chronique (166).

Nos résultats ne sont pas en accord avec ces données mais nous ne connaissons pas le type d'évaluation de l'observance par les généralistes, par exemple s'ils se basent sur la réalisation d'un bilan biologique ou juste sur les dires des patients.

Dans notre étude, nous constatons que pour seulement 21% des médecins généralistes interrogés les patients sont demandeurs d'informations à propos des AOD. Le souhait pour les patients de modifier leur traitement par AVK pour un AOD est également faible.

Il en est de même pour les patients sous AOD pour modifier leur traitement pour un AVK.

Une étude italienne a montré une absence de réduction de la qualité de vie ressentie par les patients sous AVK. Elle note également l'importance de la relation médecin-malade dans l'adhésion du patient à son traitement(167).

Notre étude concerne les patients âgés qui sont peut être moins demandeurs qu'une autre catégorie d'âge. La connaissance de leur traitement peut également être insuffisante, comme le montre une étude réalisée en 2014 en Seine Saint Denis chez 272 patients (168).

5. Remarques personnelles

Dans cette partie libre, les médecins généralistes soulèvent à plusieurs reprises le problème du coût d'un traitement par AOD. En effet, selon l'assurance maladie, un traitement par AOD est en moyenne 6 fois plus cher qu'un traitement par AVK.

Certains généralistes de notre étude expriment plusieurs points évoqués plus haut limitant leur prescription des AOD chez la personne âgée, notamment la difficulté à changer ses habitudes, le manque de formation médicale, la crainte des patients face à ces nouvelles molécules.

D'autres appuient leur choix pour les AOD en évoquant une efficacité aléatoire sous AVK, une difficulté de manipulation, les accidents sous AVK, les nombreux intervenants nécessaires avec un traitement par AVK (IDE, famille). Nous avons vu que la proportion dans notre étude ayant une préférence pour les AOD chez la personne âgée reste faible.

Le choix de l'anticoagulation chez les personnes âgées dépend de plusieurs paramètres et reste délicat. Certains médecins de notre étude ont évoqué leur crainte face aux patients chuteurs, la possibilité de prescrire la coumadine mais également leur choix d'arrêter les anticoagulants chez le patient âgé.

En pratique, chez le sujet âgé fragile, l'utilisation des anticoagulants dans la FA et dans le traitement de la MTEV reste délicate. Concernant les AOD, il n'y a pas de données des études princeps au-delà de 80 ans, une attention particulière doit être portée sur le poids du patient et son statut rénal. Le dabigatran semble offrir un profil bénéfice/risque moins favorable que les autres AOD mais qui pourrait s'améliorer avec la venue de son antidote l'idarucizumab (135).

La warfarine Coumadine® est la molécule la plus testée parmi les AVK et dispose d'un schéma d'initiation clair chez la personne âgée (134). Elle représente la référence sur le plan international mais malgré cela elle est la molécule la moins prescrite en France. En plus des effets indésirables liés aux AVK, la warfarine est responsable d'effets indésirables immunoallergiques (hypersensibilité)(169), rénaux (avec un point sur un

risque de néphropathie tubulo-interstitielle immunoallergique par le CRPV de Lyon en mai 2014 (170)).

Chez la personne âgée, une évaluation gériatrique standardisée est conseillée. Il est nécessaire d'évaluer le risque hémorragique encouru par les patients sans oublier les bénéfices du traitement anticoagulant (171). La FA est une pathologie du sujet âgé, le traitement anticoagulant prévient les complications thromboemboliques et diminue le risque de 68%. Le risque de chute ne doit pas à lui seul déterminer la non introduction d'un traitement anticoagulant. Il est primordial d'évaluer les facteurs de risque de chutes, d'éduquer son patient et d'éviter une poly-médication.

6. Limites de l'étude

L'étude réalisée a permis de recueillir lors du début d'année 2015, 118 questionnaires de médecins généralistes du secteur sanitaire palois. Nous avons obtenu un taux de réponses de 40%. Par comparaison à d'autres études d'évaluation des pratiques des médecins généralistes par questionnaires, notre taux de participation est bon (152)(159). Par contre, nous notons pour certaines questions un taux de réponses manquantes, ce qui entraîne un biais d'information.

Nous avons décidé de travailler sur le secteur palois offrant un échantillon de généralistes intéressant. Cette restriction ne nous permet pas d'étendre nos résultats et est responsable d'un biais de confusion.

Cette étude est une enquête de sondage, elle repose sur des données déclaratives. Cela suggère un biais de mémoire. Les connaissances, les dires et les opinions peuvent être jugés comme étant valides dans le cadre d'un sondage, les pratiques déclarées ne sont en revanche pas forcément le reflet de la réalité.

CONCLUSION

Cette enquête par questionnaire adressée par voie postale a interrogé 118 médecins généralistes libéraux exerçants dans le secteur sanitaire palois sur leurs pratiques et leurs perceptions des AOD en 2015 chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

Près de 20% des médecins généralistes interrogés n'ont aucun patient sous AOD. Notre étude a mis en évidence que les médecins généralistes sont très peu initiateurs de ce type de molécule. En effet la majorité des primo-prescripteurs est représentée par les cardiologues. La Fa non valvulaire est la principale indication. Le rivaroxaban est la molécule la plus souvent prescrite.

En accord avec les recommandations, un bilan biologique à l'introduction du traitement est réalisé. L'importance de l'évaluation de la fonction rénale semble être bien comprise car dans 96% des cas un calcul de la créatinine a été réalisé. La réalisation d'une fonction hépatique est moins systématique (62%). Près d'un quart des généralistes de notre étude (23,8%) ne réalisent pas de surveillance biologique. Concernant le calcul de la clairance de la créatinine, ils se basent majoritairement sur la formule MDRD (49,4%). Seulement 20% des généralistes utilisent la formule de Gault-Cockcroft et 30% pratiquent les deux. Il en est de même lorsqu'une adaptation posologique est nécessaire face à une insuffisance rénale. Cependant, les études princeps de phase III des AOD se basent sur la formule Gault-Cockcroft. Nous notons également un manque d'éducation thérapeutique écrite par les généralistes.

55% des médecins interrogés ont été confrontés à des effets indésirables sous AOD avec majoritairement des hémorragies (26% hémorragies mineures, 21% saignements gastro-intestinaux, 4,6% hémorragies cérébrales), puis des symptômes digestifs pour 10%.

La majorité des médecins de notre étude garde une préférence pour les AVK par rapport aux AOD, 83% prescrivent un AVK lorsqu'un traitement anticoagulant doit être initié, 41% modifient le traitement par AOD instauré par les spécialistes par un AVK. Deux éléments prépondérants ressortent de cet attrait pour les AVK qui sont le recul sur la prescription et la présence d'un antidote. Le contrôle de l'observance par la réalisation d'un bilan biologique et la meilleure connaissance du produit par le patient sont également deux arguments en faveur des AVK. Seulement 12% des généralistes de notre étude préfèrent les AOD avec pour causes une posologie fixe, l'absence de surveillance biologique, la facilité d'introduction et la moindre éducation thérapeutique.

Selon les généralistes interrogés, leurs patients sont pour la plupart observants à leur traitement et sont faiblement demandeurs d'informations sur ces thérapeutiques.

Les AOD font débat en médecine générale, avec dans la pratique, chez le sujet âgé fragile, l'absence de consensus quant à leur utilisation. La prudence est pour l'instant de mise en attendant des études randomisées réalisées chez les patients âgés en « vie réelle » comparant les AVK et les AOD, la commercialisation prochaine d'antidotes et la disponibilité de tests d'hémostase utilisables en routine.

ANNEXES

Annexe 1 : Essais de phase 3 dabigatran (40)

ETUDES PHASE III DABIGATRAN			
Essais cliniques	Indication	Traitement	Résultats
RE-NOVATE	prévention MTEV après PTH	dabigatran 150mg/j pdt 28-35j vs dabigatran 220mg/j pdt 28-35j vs enoxaparine 40mg/j pdt 28-35j	Objectif principal (MTEV) : les 2 doses de dabigatran sont non-inférieures à l'enoxaparine pour l'efficacité (p<0,001) Taux de saignements majeurs : pas de différence pour les 2 doses de dabigatran vs enoxaparine (p=0,44 pour 220mg, p=0,60 pour 150mg)
RE-NOVATE II	prévention MTEV après PTH	dabigatran 220mg/j pdt 28-35 jours vs enoxaparine 40mg pdt 28-35j	Objectif principal (MTEV) : dabigatran non-inférieur à l'enoxaparine pour l'efficacité (p<0,001) Taux de saignements : pas de différence pour les 2 doses de dabigatran vs enoxaparine
RE-MODEL	prévention MTEV après PTG	dabigatran 150mg/j pdt 12-15j vs dabigatran 220mg/j pdt 12-15j vs enoxaparine 2x30mg/j pdt 12-15j	Objectif principal (MTEV) : les 2 doses de dabigatran sont non-inférieures à l'enoxaparine pour l'efficacité Taux de saignements : pas de différence pour les deux doses de dabigatran vs enoxaparine
RE-MOBILIZE	prévention MTEV après PTG	dabigatran 150mg/j pdt 12-15j vs dabigatran 220mg/j pdt 12-15j vs enoxaparine 2x30mg/j pdt 12-15j	Objectif principal (MTEV) : les 2 doses de dabigatran sont non-inférieures à l'enoxaparine pour l'efficacité Taux de saignements : pas de différence pour les deux doses de dabigatran vs enoxaparine

RE-LY (26)	prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire	dabigatran 110mgx2/j vs dabigatran 150mgx2/j vs warfarine (INR 2-3)	Objectif principal (AVC, embolie systémique) : dabigatran 2x110mg non inférieur à warfarine (p<0,001) dabigatran 2x150mg supérieur à warfarine (p<0,001) Taux de saignements majeurs : supérieur sous warfarine par rapport à dabigatran 2x110mg (p=0,003) dabigatran 2x150mg non-inférieur à la warfarine (p=0,31)
RE-COVER I	traitement de la TVP aiguë	dabigatran 2x150mg vs warfarine (INR 2-3) pdt 6 mois et après une anticoagulation parentérale	Objectif principal (récidive MTEV) : dabigatran non inférieur à la warfarine (p<0,001) Taux de saignements : pas de différence significative
REMEDY/RE-SONATE	traitement de la TVP chronique	dabigatran 150mgx2/j vs warfarine ou placebo	Objectif principal (récidive MTEV) : dabigatran non inférieur à la warfarine (p<0,001) Taux de saignements : moins de saignements majeurs qu'avec warfarine, plus qu'avec placebo
RE-DEEM	SCA	dabigatran 50mgx2/j, vs dabigatran 75mgx2/J, vs dabigatran 110mgx2/J, vs 150mgx2/j vs placebo pdt 6 mois	Objectif principal (saignement majeur) : augmentation du saignement dose-dépendant (p<0,001)

Annexe 2 : Essais cliniques de phase 3 rivaroxaban (40)

ETUDES PHASE III RIVAROXABAN			
Essai clinique	Indication	Traitement	Résultats
RECORD 1	Prévention MTEV après PTH	rivaroxaban 10mg/j pdt 35 jours vs enoxaparine 40mg/j pdt 35 jours	Objectif principal (MTEV) : rivaroxaban supérieur à l'enoxaprine (p<0,001) Taux de saignements majeurs : pas de différence significative
RECORD 2	Prévention MTEV après PTH	rivaroxaban 10mg/j pdt 31-39 jours vs enoxaparine 40mg/j pdt 10-14 jours	Objectif principal (MTEV) : rivaroxaban supérieur à l'enoxaprine (p<0,001) Taux de saignements majeurs : pas de différence significative
RECORD 3	Prévention MTEV après PTG	rivaroxaban 10mg/j pdt 10-14 jours vs enoxaparine 40mg/j pdt 10-14 jours	Objectif principal (MTEV) : rivaroxaban supérieur à l'enoxaprine (p<0,001) Taux de saignements majeurs : pas de différence significative
RECORD 4	Prévention MTEV après PTG	rivaroxaban 10mg/j pdt 10-14 jours vs enoxaparine 40mg/j pdt 10-14 jours	Objectif principal (MTEV) : rivaroxaban supérieur à l'enoxaprine (p<0,001) Taux de saignements majeurs : pas de différence significative
ROCKET-AF (65)	Prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire	rivaroxaban 20mg/j versus warfarine (INR 2-3)	Objectif principal (AVC, embolie systémique) : rivaroxaban non inférieur à la warfarine (p<0,001) Taux de saignements : pas de différence significative (p=0,44), mais moins de saignements intracrâniens sous rivaroxaban (p=0,02)
EINSTEIN-DVT	Traitement de la TVP aiguë	rivaroxaban 2x15mg pdt 3 semaines puis 20mg/j pdt 3-6-12 mois vs enoxaparine suivie d'AVK pdt 3-6-12 mois	Objectif principal (récidive de MTEV) : rivaroxaban non-inférieur à l'enoxaparine puis AVK (p=0,003) Taux de saignements : significativement moins de saignements dans le groupe rivaroxaban (p=0,003)

EINSTEIN-PE	Traitement de l'embolie pulmonaire sympto-matique	rivaroxaban 2x15mg pdt 3 semaines puis 20mg/j pdt 3-6-12 mois vs enoxaparine suivie d'AVK pdt 3-6-12 mois	Objectif principal (récidive de MTEV) : rivaroxaban non-inférieur à l'enoaxaparine /AVK (p=0,003) Taux de saignements : significativement moins de saignements dans le groupe rivaroxaban (p=0,003)
EINSTEIN-EXT	Traitement étendu après MTEV	rivaroxaban 20mg/j vs placebo pour une durée de 6-12 mois après traitement habituel (6-12 mois) dans la population EINSTEIN-DVT	Objectif principal (récidive de MTEV) : rivaroxaban supérieur au placebo (p<0,001) Taux de saignements majeurs : pas de différence significative (p=0,11)
ATLAS TIMI 51	SCA	rivaroxaban 2,5mg 2x/j pdt 13-31 mois après SCA vs placebo	Objectif principal (diminution de la mortalité cardiovasculaire) : significativement supérieur (p=0,002) Taux de saignements intracrâniens augmenté (p=0,009), non lié au pontage coronarien augmenté (p<0,001), fatal : pas de différence significative (p=0,66)
MA-GELLAN (52)	Prévention MTEV lors d'un événement médical aigu	rivaroxaban 10mg pdt 35j vs enoxaparine 40mg pdt 10j	Objectif principal (MTEV) : rivaroxaban supérieur (p=0,002) Taux de saignements : augmentation significative du risque de saignement (p<0,001)

Annexe 3 : Essais cliniques de phase 3 apixaban (40)

ESSAIS PHASE III APIXABAN			
Essai clinique	Indication	Traitement	Résultats
ADVANCE 1	Prévention MTEV après PTG	apixaban 2x2,5mg/j pdt 10-14j vs enoxaparine 2x30mg/j pdt 10-14j	Objectif principal (MTEV) : apixaban ne démontre pas sa non-infériorité comparé à l'enoxaparine (p=0,06) Taux de saignements : significativement moins dans le groupe apixaban (p=0,03)
ADVANCE 2	Prévention MTEV après PTG	apixaban 2x2,5mg/j pdt 10-14j vs enoxaparine 40mg/j pdt 10-14j	Objectif principal (MTEV) : apixaban non-inférieur à l'enoxaparine (p<0,001) Taux de saignements : pas de différence significative (p=0,09)
ADVANCE 3	Prévention MTEV après PTH	apixaban 2x2,5mg/j pdt 10-14j vs enoxaparine 40mg/j pdt 35j	Objectif principal (MTEV) : apixaban non-inférieur à l'enoxaparine (p<0,001) Taux de saignements : pas de différence significative
ARISTOTLE (67)	Prévention de l'AVC chez les patients porteurs d'une FA non valvulaire	apixaban 2x5mg vs warfarine (INR 2-3)	Objectif principal (AVC et embolie systémique) : apixaban supérieur à la warfarine (p=0,01) Taux de saignements : significativement moins de saignement majeur (p<0,001) et d'AVC hémorragiques (p<0,001)
AVERROES	Prévention de l'AVC chez les patients porteurs d'une FA non valvulaire	apixaban vs aspirine	Objectif principal (saignement) : pas d'augmentation significative du risque hémorragique (p=0,19)
AMPLIFY	Traitement de la TVP aigue	apixaban 10mg 2x/j pdt 7j puis 5mg 2x/j pdt 6 mois vs HBPM puis warfarine	Objectif principal (MTEV ou décès) : non inférieur Taux de saignements : significativement moins de risque hémorragique (p<0,001)

AMPLIFY-EXT	Traitement étendu après TVP	apixaban 2x2,5mg ou 5mg vs placebo pdt 12 mois après un tt initial	Objectif principal (MTEV ou décès) : apixaban supérieur au placebo pour les 2 doses (p<0,001) Taux de saignements: pas de différence significative
APRAISE	SCA	aspirine et apixaban 2x5mg vs aspirine et placebo	Objectif principal (mortalité, SCA, AVC) apixaban ne démontre pas sa non-infériorité par rapport au placebo (p=0,51) Taux de saignements : augmentation du risque hémorragique (p<0,001)
ADOPT	Prévention de MTEV en milieu médical	apixaban 2x2,5mg pdt 30j vs enoxaparine 40mg pdt 6-14j	Objectif principal (mortalité cardiovasculaire) : apixaban ne démontre pas sa supériorité (p=0,44) Taux de saignements : significativement plus de saignements (p=0,04)

Annexe 4 : Essais cliniques edoxaban

ETUDES PHASE III EDOXABAN			
Essais cliniques	Indications	Traitement	Résultat
STARS E3 (172)	prévention primaire des MTEV après une PTG	edoxaban 30mg/j vs enoxaparine 20mg x2/j	<p>Critère d'efficacité : TVP chez 7,4% des patients sous edoxaban, 13,9% sous enoxaparine (réduction relative du risque 46,8% p=0,01) Aucun événement d'EP observé</p> <p>Taux de saignements : aucune différence statistiquement significative notée Aucun cas d'hémorragie intra crânienne observé ni décès dans chaque groupe</p>
STARS J5 (173)	Prévention primaire des MTEV après PTH	edoxaban 30/j vs enoxaparine 20mg x2/j	<p>Incidence MTEV : 2,4% sous edoxaban, 6,9% sous enoxaparine (p<0,001)</p> <p>Taux de saignements majeurs ou cliniquement pertinents : 2,6% sous edoxaban et 3,7% sous enoxaparine (p=0,475)</p>
ENGAGE TIMI 48 (174)	Prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire	edoxaban 30 ou 60mg/j vs warfarine (INR 2-3)	<p>Critère d'efficacité : edoxaban non inférieur à la warfarine sur le critère AVC ou embolie systémique</p> <p>Taux de saignements majeurs significativement moins élevés sous edoxaban</p> <p>Réduction de la mortalité cardiovasculaire sous edoxaban</p>
HOKUSAI VTE (175)	Traitement TVP aigue	edoxaban 30mg (si insuffisance rénale ou faible poids) ou 60mg/j vs enoxaparine puis AVK (INR 2-3)	<p>Critère d'efficacité : edoxaban est non inférieur au traitement standard dans la réduction des événements thromboemboliques veineux symptomatiques</p> <p>Taux de saignements : réduction significative des saignements non majeurs cliniquement pertinents</p>

Annexe 5 : Essais cliniques betrixaban

ETUDES BETRIXABAN				
	Essais cliniques	Indication	Traitement	Résultats
PHASE II	EXPERT (176)	Prévention MTEV après PTG	betrixaban 15 ou 40mg vs enoxaparine 30mg SC 12h pdt 10-14j	<p>Efficacité : incidence MTEV (phlébographie unilatérale sur membre opéré) : évènements thrombotiques 20% betrixaban 15mg, 15,4% betrixaban 30mg et 10% enoxaparine</p> <p>Taux de saignements : Aucun saignement pour betrixaban 15mg, 2,4% saignements cliniquement significatifs pour betrixaban 40mg, 4,6% saignements cliniquement significatifs et 2,3% saignements majeurs pour enoxaparine</p>
	EXPLORE XA (177)	Fibrillation atriale non valvulaire	betrixaban 40, 60 ou 80mg/j vs groupe témoin sous warfarine (INR cible 2-3)	<p>Efficacité : fréquence AVC ischémiques idem entre betrixaban et groupe témoin</p> <p>Taux de saignements : moins de saignements pour la dose 40mg vs warfarine, pour les doses 60mg et 80mg taux de saignements aussi ou plus élevé que celui observé dans le groupe warfarine</p>
PHASE III	APEX (178)	Prévention MTEV lors d'un événement médical aigu	80mg/j betrixaban pdt 35-42j vs enoxaparine 40mg pdt 10±4j suivi d'un placebo	Fin d'étude prévue pour septembre 2015

Annexe 6 : Questionnaire

QUESTIONNAIRE THESE MEDECINE GENERALE

EVALUATION DES PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES SUR LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (Dabigatran PRADAXA®, Rivaroxaban XARELTO®, Apixaban ELIQUIS®) CHEZ LES PERSONNES AGEES DE PLUS DE 75 ANS SUR LE SECTEUR SANITAIRE PALOIS

Données concernant le médecin généraliste

Ces données seront utilisées afin de vous contacter pour la présentation des résultats ou demande de précision.

Nom : _____

Prénom : _____

Tampon :

Sexe : féminin

masculin

Mail : _____@_____.

Tranche d'âge : 25-30 ans 31-45 ans 46-60 ans supérieur à 60 ans

Date de première installation : __ / __ / __

Cabinet : rural

semi-rural

urbain

❖ Evaluation de la patientèle

1. Avez-vous des patients de plus de 75 ans sous Dabigatran PRADAXA® dans votre patientèle ?

OUI

NON

2. Avez-vous des patients de plus de 75 ans sous Rivaroxaban XARELTO® dans votre patientèle ?

OUI

NON

3. Avez-vous des patients de plus de 75 ans sous Apixaban ELIQUIS® dans votre patientèle ?

OUI

NON

❖ Introduction du traitement par Anticoagulants Oraux Directs

4. Dans quelle(s) indication(s) ont-ils été introduits ?

- Thromboprophylaxie en post opératoire
- Maladies thrombo-emboliques
- Fibrillation auriculaire

5. Avez-vous introduit ces traitements ?

OUI

NON

- Si non quel praticien l'a fait ?

- Cardiologue
- Médecin vasculaire
- Gériatre
- Autres : préciser : _ _ _ _ _

6. Un bilan biologique a-t-il été réalisé avant l'introduction du traitement ?

OUI

NON

- Si oui le(s)quel(s) ?

- fonction rénale
- bilan de coagulation
- fonction hépatique
- autres : préciser : _ _ _ _ _

7. Une adaptation posologique a-t-elle été faite ?

OUI

NON

- Si oui en fonction de quel(s) paramètre(s) ?

- âge
- clairance de la créatinine selon Gault-Cockcroft
- clairance de la créatinine MDRD
- association à antiagrégant plaquettaire
- autres : préciser : _ _ _ _ _

8. Avez-vous fait une éducation thérapeutique (carnet, plaquette d'informations) au patient à l'introduction du traitement par Anticoagulants Oraux Directs ?

OUI

NON

9. La prescription initiale d'un traitement anticoagulant chez vos patients âgés se fait majoritairement par quelle molécule ?

Anti Vitamines K

Anticoagulants Oraux Directs

❖ Surveillance du traitement

10. Réalisez-vous un bilan de surveillance systématique chez vos patients sous Anticoagulants oraux directs ?

- OUI NON

- Si oui le(s)quel(s) ?

- clairance créatinine selon Gault-Cockcroft
 clairance créatinine selon MDRD
 numération formule sanguine
 bilan hépatique
 bilan de coagulation
 autres : préciser : _ _ _ _ _

11. Après introduction du traitement par un spécialiste, l'avez vous changé pour un anticoagulant traditionnel ?

- OUI NON

- Si oui, pourquoi ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> mauvaise connaissance des anticoagulants oraux directs | <input type="checkbox"/> angoisse du patient |
| <input type="checkbox"/> absence de recul | <input type="checkbox"/> pression médiatique |
| <input type="checkbox"/> crainte de la survenue d'un effet indésirable | <input type="checkbox"/> autres : préciser : _ _ _ _ _ |

12. Avez-vous été confronté à un effet indésirable ? OUI NON

- Si oui le(s)quel(s) ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> hémorragie cérébrale | <input type="checkbox"/> modification bilan hépatique |
| <input type="checkbox"/> saignements gastro-intestinaux | <input type="checkbox"/> modification fonction rénale |
| <input type="checkbox"/> hémorragies mineures (épistaxis, gingivorragies...) | <input type="checkbox"/> autres : préciser : _ _ _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> diarrhées, nausées, douleurs abdominales | |

13. Après la survenue d'un effet indésirable, le traitement par Anticoagulant Oral Direct a-t-il été modifié ?

- OUI NON

❖ **Nouveaux anticoagulants oraux versus anti vitamines K**

14. L'équilibre du TP-INR est-il un problème récurrent chez vos patients sous anti vitamines K ?

- OUI NON

15. Quand il existe une difficulté d'équilibration du TP-INR chez vos patients âgés de plus de 75 ans sous anti vitamines K, que faites-vous ?

- pas de modification surveillance plus rapprochée des bilans biologiques
 arrêt des anticoagulants passage à un Anticoagulant Oral Direct

16. Avez-vous une préférence concernant la prescription des anticoagulants chez la personne âgée entre les anti vitamines K et les Anticoagulants Oraux Directs ?

- OUI NON

- **Si oui : lequel :**

- Anti Vitamines K Anticoagulants Oraux Directs

★ **Si préférence pour les anti vitamines K, pourquoi ? (plusieurs choix possibles)**

- recul sur la prescription contrôle de l'observance par le bilan biologique
 antidote à disposition moindre pression médiatique
 connaissance du produit par le patient autres : préciser : _ _ _ _ _
 surveillance biologique

★ **Si préférence pour les Anticoagulants Oraux Directs, pourquoi ? (plusieurs choix possibles)**

- facilité d'introduction absence de surveillance biologique
 posologie fixe autres : préciser : _ _ _ _ _
 éducation thérapeutique du patient plus simple _ _ _ _ _

❖ **Les patients**

17. Pensez-vous que vos patients âgés de plus de 75 ans sont observants à leur traitement anticoagulant quelque soit le type ?

- OUI NON

- **dans quelle proportion ?**

- inférieure à 25%
- entre 25 et 50%
- entre 50 et 75%
- supérieure à 75

18. Sont-ils demandeurs d'informations à propos des Anticoagulants Oraux Directs ?

- OUI
- NON

19. Souhaitent-ils modifier leur traitement Anti Vitamine K par un Anticoagulant Oral Direct ?

- OUI
- NON

20. Souhaitent-ils modifier leur traitement Anticoagulant Oral Direct par un Anti Vitamine K ?

- OUI
- NON

❖ Remarques personnelles

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 avr. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf
2. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost JTH*. oct 2010;8(10):2105-12.
3. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, et al. Expert consensus of the French society of geriatrics and gerontology and the French society of cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. juin 2013;11(2):117-43.
4. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) [Internet]. 2012 juill. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
5. Cambus J. Physiologie de l'hémostase. 2002.
6. De Moerloose P, Boehlen F. Hémostase. 2005 2006 p. 7-9.
7. Pavic M, Gérôme P. Hématologie. 2013 p. 22-4.
8. Elalamy I, Samama M. Physiologie de l'hémostase. *Encycl Méd-Chir*. 2001;Angéiologie(19-0100):1-6.
9. Bezeaud A, Guillin M. Physiologie de la coagulation. *Encycl Méd-Chir*. 2001;Hématologie(13-019-A-20):1-7.
10. Ansell J. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST J*. 1 juin 2008;133(6_suppl):160S.
11. Meyer G. À la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. *Rev Mal Respir*. oct 2011;28(8):951-3.
12. Ageno W. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST J*. 1 févr 2012;141(2_suppl):e44S.
13. Simonnet V, Cambus J, Léger P, Boneu B. Antivitamines K : utilisation pratique. *Encycl Méd-Chir*. 2003;Hématologie(13-022-D-50):1-10.

14. Gouin-Thibault I, Lecompte T, Siguret V, Borgel D, De Maistre E, Eschwege V, et al. Héparine, dérivés hépariniques et antagonistes de la vitamine K maniment, surveillance biologique, gestion des complications. déc 2012 [cité 3 août 2015]; Disponible sur : http://site.geht.org/UserFiles/file/Enseignement/Traitements_anticoagulants_heparines_AVK.pdf
15. Afssaps. Schéma commun Antivitamines K (AVK). 2011.
16. UMVF. Item 175 : Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. 2010 2011 p. 11-5.
17. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, 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. 1 nov 2012;33(21):2719-47.
18. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. J Am Coll Cardiol. déc 2014;64(21):2246-80.
19. Buxeraud J, Beneytout J-L. La vitamine K. Prat En Nutr. janv 2013;9(33):39-42.
20. Prescrire. Interactions des antivitamines K avec des aliments et des médicaments. Rev Prescrire. 2013;33(353):193-4.
21. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2015 juin p. 30-5.
22. Afssaps. Prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005 juin p. 3.
23. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs 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]. 2008 sept. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
24. Curatolo N, Cudennec T. 4/10 Iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. Soins Gériatrie. juill 2013;18(102):45-6.
25. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. Annotation. Br J Haematol. août 2001;114(2):271-80.
26. 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. 17 sept 2009;361(12):1139-51.

27. HAS. 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. 2008 avr.
28. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost JTH*. janv 2010;8(1):202-4.
29. Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST J*. 1 sept 2004;126(3_suppl):287S.
30. Pisters R. 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 J*. 1 nov 2010;138(5):1093.
31. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 14 août 2012;126(7):860-5.
32. 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*. mars 2006;151(3):713-9.
33. 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*. mars 2006;151(3):713-9.
34. HAS. Guide parcours de soins fibrillation atriale. 2014 févr.
35. ANSM. Vous suivez un traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) Les 7 règles d'or. 2008.
36. HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. 2008 oct.
37. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest*. mai 2006;129(5):1155-66.
38. Assurance Maladie. La place des nouveaux anticoagulants oraux directs dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. 2013 déc.
39. Fontana P, Bounameaux H. Nouveaux antithrombotiques : état des lieux en 2009. *Rev Médicale Suisse*. 4 févr 2009;5:303-7.

40. Hulot J-S. Ce qu'il faut retenir de la pharmacocinétique des anticoagulants [Internet]. 2015 févr. Disponible sur: <http://www.medscape.org/viewarticle/838477>
41. Afssaps. Mélagatran AstraZeneca 3mg/0,3ml, solution injectable en seringue pré-remplie Exanta 24mg, comprimé pelliculé - rapport public d'évaluation. 2006 févr.
42. FDA US Food and drug administration. FDA approves anti-clotting drug Savaysa. 2015 janv.
43. European Medicines Agency Science medicines health. Committee for Medicinal Products for Human use (chmp) Lixiana edoxaban. 2015 avr.
44. Pierard L, Sprynger M. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs. Rev Médicale Suisse. 27 août 2014;10:1562-7.
45. Roncalli J. Place des nouveaux anticoagulants oraux en prévention des thromboses artérielles dans la fibrillation auriculaire. Rev Médicam. nov 2012;3-15.
46. Bouvenot G, Bounhoure J-P, Montastruc J-L, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD). 2014 juin.
47. European Medicines Agency EMA. Pradaxa Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
48. European Medicines Agency EMA. Xarelto Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
49. European Medicines Agency EMA. Eliquis Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
50. Eikelboom J, Chan NC, Bhagirath V. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Vasc Health Risk Manag. juin 2015;343.
51. Medscape. EU approves Xarelto for secondary prevention after an acute coronary syndrome (ACS) [Internet]. 2013 mai. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/804734>
52. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 7 févr 2013;368(6):513-23.

53. HAS. Commission de la transparence Pradaxa 2014 [Internet]. 2014 déc. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13190_PRADAXA_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13190.pdf
54. HAS. Commission de la transparence Xarelto 2014 [Internet]. 2014 déc. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13565_XARELTO_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13565.pdf
55. ANSM. Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs. 2014 mars.
56. HAS. Commission de la transparence Eliquis 2012 [Internet]. 2012 janv. Disponible sur: http://www.bmsfrance.fr/nos-medicaments/Documents/ELIQUIS%C2%AE/AT_eliquis_18012012.pdf
57. European commission. Résumé des caractéristiques du produit - Edoxaban [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_fr.pdf
58. ANSM. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis (apixaban) pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques - Lettre aux professionnels de santé. 2013 sept.
59. 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*. juin 2012;163(6):931-7.e1.
60. ANSM. PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. 2013 janv.
61. HAS. Commission de la transparence Eliquis 2014 [Internet]. 2014 déc. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/eliquis_pic_reev_avis3_modifiele16012015_ct13857.pdf
62. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. *Rev Médicale Suisse*. 5 févr 2014;10:319-24.
63. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitaminé K apixaban (Eliquis) dabigatran (Pradaxa et rivaroxaban (Xarelto) ? 2013 juill.
64. HAS. Commission de la transparence Pradaxa 2012 [Internet]. 2012 févr. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf

65. 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.* 8 sept 2011;365(10):883-91.
66. HAS. Commission de la transparence Xarelto 2012 [Internet]. 2012 mars. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf
67. 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.* 15 sept 2011;365(11):981-92.
68. HAS. Commission de la transparence Pradaxa 2008 [Internet]. 2008 juill. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/pradaxa_-_ct-5528.pdf
69. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 15 sept 2007;370(9591):949-56.
70. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2007;5(11):2178-85.
71. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* avr 2011;105(4):721-9.
72. HAS. Commission de la transparence Xarelto 2009. 2009 janv.
73. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 26 juin 2008;358(26):2765-75.
74. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 5 juill 2008;372(9632):31-9.
75. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 26 juin 2008;358(26):2776-86.

76. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *N Engl J Med*. 6 août 2009;361(6):594-604.
77. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 6 mars 2010;375(9717):807-15.
78. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2487-98.
79. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 déc 2009;361(24):2342-52.
80. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 18 févr 2014;129(7):764-72.
81. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 févr 2013;368(8):709-18.
82. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 5 avr 2012;366(14):1287-97.
83. ANSM. Compte-rendu du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012013083 - Suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux : Pradaxa (Dabigatran) Xarelto (Rivaroxaban). 2013 nov.
84. Réunion du Comité technique de pharmacovigilance - CT012014023 - Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Eliquis (apixaban). 2014 févr.
85. 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. *Europace*. 1 mai 2013;15(5):625-51.
86. Mullier F, Douxfils J, Tamigniau A, Dogné J, Horellou M, Flaujac C, et al. Suivi biologique des patients sous nouveaux anticoagulants oraux: qui, quand, comment? [cité 18 août 2015]; Disponible sur: <http://www.laboratoires-maymat.fr/contenu/fck/suivi%20biologique%20des%20nouveaux%20anticoagulants%201.pdf>

87. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 4 févr 2014;63(4):321-8.
88. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* avr 2013;11(4):756-60.
89. Tamigniau A, Douxfils J. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? *Rev Médicale Suisse.* 5 févr 2014;10:326-33.
90. Mo Y, Yam FK. Recent Advances in the Development of Specific Antidotes for Target-Specific Oral Anticoagulants. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* févr 2015;35(2):198-207.
91. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants: Current Status and Future Potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 2015;35(8):1736-45.
92. Chu S, Boucher M, Spry C. Le traitement par antidotes pour neutraliser l'effet des anticoagulants oraux directs. L'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2015 juin. Report No.: 138.
93. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 15 août 2015;386(9994):680-90.
94. M J-M. Inhibiteurs des NACO/AOD : des antidotes efficaces, au cas où... *Rev Francoph Lab.* mai 2015;2015(472):16.
95. ClinicalTrials.gov. Reversal of dabigatran anticoagulant effect with Idarucizumab [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104947>
96. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 6 août 2015;373(6):511-20.
97. Brève : À la FDA, priorité pour l'idarucizumab. *Option/Bio.* juin 2015;26(528-529):4.
98. ANSM. Médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose.

99. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to Reverse the Anticoagulant Effect of Edoxaban. *N Engl J Med.* 27 nov 2014;371(22):2141-2.
100. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. *Ann Fr Anesth Réanimation.* oct 2013;32(10):691-700.
101. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, 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.* 1 nov 2012;33(21):2719-47.
102. HAS. Fibrillation auriculaire - Actes et prestations - Affection de longue durée. 2015 juill.
103. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 14 nov 2014;35(43):3033-73.
104. ANSM. Recommandations de bonne pratique - Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. 2009 déc.
105. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005.
106. Omédit Centre. Prescription médicamenteuse chez la personne âgée - Liste ATC des médicaments proposés par la Commission Gériatrie de la région Centre. 2014 juin.
107. HAS. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée. 2014 sept.
108. Commission des comptes de la Sécurité sociale. Extrait du rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale - Fiche éclairage maladie « La consommation médicamenteuse en ville chez les personnes âgées ». 2012 oct.
109. Wazières B. Médicaments et personnes âgées. 2006 nov.
110. Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Médecine Interne.* août 2004;25(8):582-90.
111. Pepersack T. La prescription inappropriée en gériatrie. *Rev Médicale Brux.* 2013;34:295-300.

112. Mangerel K, Armand-Branger S, Rhalimi M. Spécificités de la personne âgée et leurs conséquences sur la prise en charge médicamenteuse. *J Pharm Clin.* 2011;30(3):167-73.
113. Monégrat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. *Revue de la littérature et tests de mesure. Questions D'économie de la Santé. IRDES.* déc 2014;(204).
114. Société française de Gériatrie et gérontologie, HAS. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. 2009 avr.
115. Beauchet O, Annweiler C, Hureauux-Huynh R, Lleonart S, Barré J, Dubost V. Médicaments et chute de la personne âgée. *Ann Gérontologie.* oct 2008;1(1):47-52.
116. HAS. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation. 2009 mai p. 36-7.
117. Potter J, George J. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin Med.* 2006;6(3):303-8.
118. Melbourne Health, Clinical Epidemiology and Health Service Evaluation Unit, Delirium Clinical Guidelines Expert Working Group. Clinical practice guidelines for the management of delirium in older people. Melbourne: Dept of Human Services; 2006.
119. Coulomb A. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale–Mai 2003. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2004;32:1083-90.
120. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2011;20(5):514-22.
121. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. *EMC - Médecine.* avr 2005;2(2):127-36.
122. Vejux J, Galery K, Benjamin S, Ghali A, Decker LD, Berrut G. Evaluation tools of drug adherence for elderly subjects: towards a new pattern of scale. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement.* juin 2014;12(2):139-54.
123. Andro M, Estivin S, Gentric A. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *Rev Médecine Interne.* mars 2012;33(3):122-7.

124. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. sept 1991;151(9):1825-32.
125. Piau A. Comment mieux prescrire chez la personne âgée fragile? Ann Gériatrie. sept 2010;3(3):181-8.
126. Lang P-O. STOPP-START: du nouveau dans la détection des prescriptions médicamenteuses inappropriées dans la population âgée! Rev Gériatrie. mai 2010;35(5):341-8.
127. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Médecine Interne. juill 2009;30(7):592-601.
128. Coupet M, Renvoize D, Rousseau C, Fresil M, Lozachmeur P, Somme D. Validity of cardiovascular prescriptions to the guidelines in the elderly according to the STOPP and START method. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. sept 2013;11 (3) : 237-43.
129. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. Canadian Journal of Public Health Revue Canadienne de Sante Publique. 2009;426-31.
130. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 1 mars 2015;44(2):213-8.
131. Pautas E, Monti A, Gouin-Thibault I, Siguret V. Anticoaguler le sujet âgé. Rev Prat Médecine Générale. juin 2014;28(924):505-12.
132. Zarraga IGE, Kron J. Oral Anticoagulation in Elderly Adults with Atrial Fibrillation: Integrating New Options with Old Concepts. J Am Geriatr Soc. janv 2013;61(1):143-50.
133. Lafuente-Lafuente C, Pautas É, Belmin J. Anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques. Presse Médicale. févr 2013;42(2):187-96.
134. Moreau C, Pautas E, Gouin-Thibault I, Golmard J-L, Mahé I, Mulot C, et al. Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not VKORC1/CYP2C9 genotypes: Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients. J Thromb Haemost. avr 2011;9(4):711-8.

135. Vogel T, Andrès E, Geny B, Kaltenbach G, Lang P-O. Les anticoagulants oraux directs en 2015 chez le patient âgé: focus chez le sujet fragile. Cah Année Gériatologique [Internet]. 3 août 2015 [cité 3 sept 2015]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12612-015-0460-8>
136. Jacobs JM. New Anticoagulant Drugs Among Elderly Patients Is Caution Necessary?: Comment on « The Use of Dabigatran in Elderly Patients ». Arch Intern Med. 25 juill 2011;171(14):1287.
137. Legrand M. The Use of Dabigatran in Elderly Patients. Arch Intern Med. 25 juill 2011;171(14):1285.
138. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. Circulation. 31 mai 2011;123(21):2363-72.
139. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly. N Engl J Med. mars 2012;366(9):864-6.
140. Hanon O. Novel oral anticoagulants and atrial fibrillation in the elderly. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. déc 2013;11(S1):34-40.
141. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. J Am Geriatr Soc. mai 2014;62(5):857-64.
142. Vidal J-S, Hanon O. What is the remaining use of vitamin K antagonists in the elderly? Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. déc 2013;11(S1):17-22.
143. Frank M. Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) en gériatrie. PrimaryCare. 2014;14(19):307.
144. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Lang P-O. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. Rev Médecine Interne. janv 2015;36(1):22-30.
145. Decker LD, Gegu M, Chevalet P, Berrut G. Atrial fibrillation, comorbidities and new anticoagulants. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. déc 2013;11(S1):10-6.
146. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, Sinner MF, Lubitz SA, McManus DD, et al. Atrial fibrillation current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. Circulation. 2011;124(18):1982-93.

147. Perrin A, Rolland Y. Traitement anticoagulant oral chez les patients âgés. *Ann Gériatrie*. sept 2010;3(3):189-96.
148. Assurance Maladie. Nouveaux anticoagulants 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 . 2013 nov.
149. Fuchs P, Vogel T, Lang P-O. L'anticoagulation du patient âgé en fibrillation atriale : que prescrivent les cardiologues, les gériatres et les médecins généralistes ? *Rev Médecine Interne*. août 2015;36(8):509-15.
150. Krieger C. Les médecins face aux nouveaux anticoagulants oraux. Strasbourg; 2013.
151. Frappé P, Liébart S. Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste. *Presse Médicale*. sept 2013;42(9):1267-73.
152. Legagneux R. Anticoagulants oraux directs (AOD) : Enquête sur la perception et l'usage des AOD auprès d'un échantillon de médecins généralistes français en 2014. *Médecine Paris Descartes*; 2015.
153. Afssaps. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire. 2012 avr.
154. Zimmer-Rapuch S. Nouveaux anticoagulants oraux et insuffisance rénale. 2013 janv.
155. Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G, Sjoiviker S, Soderstrom A, Euler M v., et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open*. 11 avr 2013;3(4):e002686-e002686.
156. Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Rev Médicale Suisse*. 2008;(4):2596-600.
157. Boehringer Ingelheim. Carte de surveillance du patient Pradaxa® Dabigatran etexilate [Internet]. Disponible sur: http://news.vidal.fr/annexes/51_14/Pradaxa-carte-surveillance-patient.pdf
158. Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C, Delavenne X, Laporte S, Lorient M-A, et al. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? *Sang Thromb Vaiss*. 2011;23(1):8-17.
159. Méar F-X. Les nouveaux anticoagulants oraux en médecine générale : modalités de prescription et perception par les généralistes. Rennes; 2014.

160. Prescrire. Déclaration des effets indésirables : à encourager ! .Rev Prescrire. janv 2013;33(351):61.
161. Prescrire. Dabigatran : ulcérations digestives. Rev Prescrire. mars 2014; 34(365):197.
162. Vogel T, Coriol V, Kaltenbach G, Kiesmann M, Berthel M. Difficultés pour équilibrer les antivitamines K chez des personnes très âgées hospitalisées : étude prospective chez 110 patients avec recherche de facteurs de risque de déséquilibre. Presse Médicale. déc 2008;37(12):1723-30.
163. Hachamovitch R. Current Trial-Associated Outcomes With Warfarin in Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. Arch Intern Med. 23 avr 2012;172(8):623.
164. Journal officiel de la république française. Avis relatif à la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie portant fixation du taux de participation de l'assuré applicable à des spécialités pharmaceutiques. 2015 juill.
165. Feltz M-L. Anti vitamines K à l'officine : observance et évaluation des connaissances des patients. Nancy; 2011.
166. Fondation Concorde. L'observance des traitements : un défi aux politiques de santé. 2014 mars.
167. Barcellona D, Coutu P, Sorano G, Pengo V, Marongiu F. The management of oral anticoagulant therapy : the patient's point of view. janv 2000;83(1):49-53.
168. Franchitti J. Evaluation des connaissances que les patients ont de leurs traitements. Pierre et Marie Curie Paris 6; 2014.
169. Prescrire. Effets indésirables immunoallergiques de la fluindione. Rev Prescrire. 2010;30(321):512-4.
170. ANSM. Réunion du comité technique de pharmacovigilance-enquête de pharmacovigilance concernant l'évaluation de l'incidence des effets indésirables graves des spécialités à base de fluindione, acénocoumarol et warfarine. 2014 mai.
171. Andro M, Gentric A. Chutes et anticoagulation. Réal Cardiol. sept 2013;cahier 1(295):21-4.
172. Fuji T, Wang C-J, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. Thromb Res. déc 2014;134(6):1198-204.

173. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Fukuzawa M, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V. *Thromb J*. 2015;13:27.
174. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.
175. Sprynger M. [Hokusai-VTE: edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism]. *Rev Médicale Liège*. oct 2013;68(10):548-51.
176. Turpie AGG, Bauer KA, Davidson BL, Fisher WD, Gent M, Huo MH, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost*. janv 2009;101(1):68-76.
177. Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, Hohnloser SH, Gretler DD, Sinha U, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J*. mai 2013; 34(20):1498-505.
178. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, Hull R, Gibson CM, Hernandez AF, et al. The design and rationale for the Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban (APEX) study. *Am Heart J*. mars 2014;167(3):335-41.

Assess the methods of general practitioners about the prescription of direct oral anticoagulants (dabigatran PRADAXA®, rivaroxaban XARELTO®, apixaban ELIQUIS®) for over 75 year-old patients in the health sector of Pau

Looking for an ideal anticoagulant, the pharmaceutical laboratories have developed direct oral anticoagulants (DOA), dabigatran etexilate (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto) and apixaban (eliquis) in order to overcome the disadvantages of oral vitamin K antagonists (VKA). The elderly are particularly affected by anticoagulants. The increase in OD sells, the numerous alerts of the ANSM and the HAS, and the lack of randomized-controlled trials which compare DOA and warfarine, raise the issue of how general practitioners (GPs) prescribe these drugs to elderly and frail patients.

From December 2014 to April 2015 we interviewed the GPs of the health sector in Pau. Through a survey, they have been questioned on the prescription of DOA, the medical supervision, and the perception of adverse effects for over 75 year-old people.

118 GPs have answered our survey. It shows that 17.8% of them have no patient under DOA. Only 6.7% of GPs are the first-time prescribers of these drugs, indeed most of them are cardiologists. Rivaroxaban is the molecule most often prescribed. Non-valvular atrial fibrillation is the main indication. When a DOA treatment is introduced, a blood test is most of time performed (99%). For 75% of cases, GPs carry out a biological monitoring. However 20% of them use the Cockcroft-Gault formula for the creatinine clearance monitoring. Half of interviewed GPs have been faced with adverse events on DOA including mainly minor bleeding (epistaxis, gingival bleeding), gastrointestinal bleeding and digestive symptoms. Most of questioned GPs prefer to prescribe VKA thanks to the benefits of hindsight, the availability of antidotes, the knowledge of the drugs that the patients have and the possibility to check the observance by the biological assessment. Usually patients don't ask many questions about anticoagulants.

In 2015, GPs carefully prescribe DOA to elderly patients. In most cases, they aren't the first-time prescribers of these treatments and they don't seem to conscientiously follow the recommendations by preferring to introduce VKA to the frailest elderly patient.

Evaluation des pratiques des médecins généralistes sur la prescription des anticoagulants oraux directs (dabigatran PRADAXA®, rivaroxaban XARELTO®, apixaban ELIQUIS®) chez les personnes âgées de plus de 75 ans sur le secteur sanitaire palois

A la recherche de l'anticoagulant idéal, les laboratoires pharmaceutiques ont développé les anticoagulants oraux directs (AOD), le dabigatran etexilate (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) pour pallier aux inconvénients des anti vitamines K (AVK). Les personnes âgées sont particulièrement concernées par les anticoagulants. L'augmentation des ventes des AOD, les nombreuses alertes de l'ANSM et de la HAS ainsi que l'absence d'essai randomisé contrôlé comparant les AOD à la warfarine, suscitent l'interrogation quant à la prescription de ces médicaments par les médecins généralistes chez des patients âgés fragiles.

De décembre 2014 à avril 2015, nous avons interrogé des médecins généralistes du secteur sanitaire palois par le biais d'un questionnaire. La prescription, la surveillance, la perception des AOD, les effets indésirables rencontrés chez les patients âgés de plus de 75 ans, ont été les principaux thèmes abordés dans ce sondage.

118 médecins généralistes ont répondu à notre enquête. Elle met en évidence que 17,8% d'entre eux n'ont aucun patient sous AOD. Seulement 6,7% des généralistes sont primo-prescripteurs de ces molécules, en effet la plupart sont des cardiologues. Le rivaroxaban est la molécule la plus souvent prescrite. La fibrillation atriale non valvulaire est la principale indication. Lors de l'introduction du traitement par AOD, un bilan biologique est quasiment toujours fait (99%). Pour 75% des cas, les généralistes réalisent un bilan biologique de surveillance. Cependant seulement 20% d'entre eux utilisent la formule de Cockcroft-Gault pour le suivi de la fonction rénale. La moitié des généralistes sondés a été confrontée à un effet indésirable sous AOD avec principalement des hémorragies mineures (épistaxis, gingivorragies), des saignements gastro-intestinaux et des symptômes digestifs. Une grande majorité des médecins interrogés affirment avoir une préférence pour les AVK en raison du recul sur la prescription, de la présence d'un antidote, de la connaissance du produit par le patient et du contrôle possible de l'observance par le bilan biologique. De manière générale, les patients restent peu demandeurs d'informations à propos des anticoagulants oraux.

En 2015, les médecins généralistes envisagent les AOD chez la personne âgée avec une grande prudence. Dans la grande majorité des cas, ils ne sont pas initiateurs de ces traitements et ne semblent pas suivre les recommandations de manière consciencieuse, préférant aujourd'hui prescrire des AVK aux patients âgés les plus fragiles.

DISCIPLINE : Médecine Générale

MOTS-CLEFS : Anticoagulants oraux directs, Dabigatran etexilate, Rivaroxaban, Apixaban, Personnes Agées, Prescription, Médecine Générale

UFR des Sciences Médicales, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex