



HAL
open science

Analyse des pratiques des médecins spécialistes du secteur sanitaire palois sur la prescription des anticoagulants oraux directs, chez les plus de 75 ans porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire

Chloé Auriault

► To cite this version:

Chloé Auriault. Analyse des pratiques des médecins spécialistes du secteur sanitaire palois sur la prescription des anticoagulants oraux directs, chez les plus de 75 ans porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02064340

HAL Id: dumas-02064340

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02064340>

Submitted on 11 Mar 2019

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.

**Analyse des pratiques des médecins spécialistes du
secteur sanitaire palois sur la prescription des
anticoagulants oraux directs, chez les plus de 75 ans
porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire**

Chloé Auriault

► **To cite this version:**

Chloé Auriault. Analyse des pratiques des médecins spécialistes du secteur sanitaire palois sur la prescription des anticoagulants oraux directs, chez les plus de 75 ans porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02064340>

HAL Id: dumas-02064340

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02064340>

Submitted on 11 Mar 2019

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
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

n°190

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 03 décembre 2018 à Bordeaux par

Chloé, Sidonie AURIAULT
Née le 26 novembre 1986 à Châtelleraut (86)

**ANALYSE DES PRATIQUES DES MEDECINS SPECIALISTES
DU SECTEUR SANITAIRE PALOIS SUR LA PRESCRIPTION DES
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS, CHEZ LES PLUS DE 75 ANS
PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE.**

Directeur de thèse :
Dr Aurélie LAFARGUE

Jury :

Professeur SALLES Nathalie	Président
Professeur COUFFINHAL Thierry	Juge
Docteur ROUBAUD BAUDRON Claire	Juge
Docteur CREMER Antoine	Juge
Docteur LAFARGUE Aurélie	Juge

REMERCIEMENTS

A Mme la Professeure Nathalie SALLES,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous y avez porté. J'ai eu la chance d'être interne dans votre service et de bénéficier de votre enseignement, que vous nous avez transmis avec disponibilité, gentillesse et humour. Que ce travail soit le témoin de ma grande reconnaissance.

A Mr le Professeur Thierry COUFFINHAL,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie grandement de l'intérêt immédiat que vous avez porté à ce sujet. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Mme la Maître de conférences universitaires Claire ROUBAUD BAUDRON,

Je te suis profondément reconnaissante d'avoir accepté d'être la première lectrice et juge de ce travail. Mes quatre mois à tes côtés m'ont beaucoup appris quant à la rigueur et à la nécessité d'une prise en charge globale en gériatrie, que je m'efforce à réaliser dans ma pratique au quotidien. Je te remercie vivement de ta présence dans ce jury.

A Mr le Docteur Antoine CREMER,

Veuillez accepter ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail et pour le temps que vous y avez consacré.

A Mme le Docteur Aurélie LAFARGUE,

Je ne pourrai jamais te remercier suffisamment, d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci infiniment du soutien et de la patience que tu m'as apporté durant ces derniers mois, malgré mes longues périodes d'absences, mes moments de stress et de doutes.

Durant les quelques mois à tes côtés, tu m'as fait découvrir et aimer la gériatrie. Ton écoute et ta bienveillance m'ont toujours beaucoup touchée. J'espère pouvoir pratiquer mon métier avec autant d'humanité et d'énergie que toi.

A Christel et Aurora, pour votre formation à la recherche bibliographique et aux documents trouvés en lien avec cette thèse.

A Laetitia, pour votre efficacité auprès des cardiologues à répondre à notre questionnaire.

A Mmes les Docteurs Carine COURTAULT et Valérie DEGENNE pour m'avoir montré comment j'avais envie de pratiquer la médecine avec dévouement, gentillesse et empathie.

A tous les médecins, équipes paramédicales, patients avec qui j'ai pu travailler et apprendre.

A ma famille,

A **mes parents**, un immense merci pour tout l'amour que vous nous avez donné, toutes les valeurs que vous nous avez inculquées. Merci d'avoir toujours cru en nous, de nous avoir permis de faire ce qu'on a voulu. Même si ça devait être garagiste et surtout pas médecine...

Papa, d'abord merci pour le prénom ; désolée pour la carrière de député européen, de commerciale (quoique ça me sert en consultation...), désolée d'avoir hérité de ton caractère... J'espère que je pourrais te faire changer d'avis sur la profession, et que tu seras toujours fière de moi en tant que médecin.

Maman, Super Maman... tu as toujours été là pour nous, en nous faisant passer avant tout. J'espère être une aussi bonne maman que toi pour ma petite famille. Si on t'embête tant, c'est parce qu'on t'aime autant !

A **Camille**, ma petite sœur adorée, merci de ta patience. Aux records du monde, aux « bonne nuit », aux bras de fer de pieds, aux scènes cultes de télé, au petit cheval mort... J'espère pouvoir trouver pourquoi « quand je fais ça là tu vois ... et ben ça tire un peu... ».

A la **Famille Hegron**, à la passion pour les photos de **Charlotte et Béa**, au lavage de dent de **Thildou**, à la vaisselle de **Clara**, au père Noël de **Pierrot**, au marché de Tata **Caroline**, à **Bruno** mon parrain préféré, aux volets roulants de **Tony**, à **Sido**... Merci **Mamie Chine** pour tous ces bonheurs partagés entre Huismes et Noirmout !

A **Papy Dédé**, à **Clarisse**, aux cousins, cousines qu'on ne voit pas assez, à la ferme, au souvenir de **Mamie Thérèse**...

A ma jolie-famille, merci de la place que vous m'avez faite parmi vous. A **Isabelle** pour ses desserts, à **Alain** avec qui tout est possible, à **Louise** pour ses doigts de fée, à **Antoine et Mélo** pour la découverte des carbets bâche et de la plongée. A tous les **cousins zinzins** (spéciale dédicace à **Paulo** pour son showroom), aux générations du dessus et du dessous ; bravo à **P'tite mamie et pti papy** pour tous ces moments.

A **Nounou**, à **Coco** pour nous resservir une cuillère quand on n'aimait pas, à **Didi**, à **Jonas** qui pourra toujours compter sur moi.

Aux professeurs d'Ipeco à Poitiers, ainsi qu'à Camille De B. pour la découverte de la BU et l'apprentissage efficace des cours de P1.

Aux amis de toujours,

A **Anaïs**, ma binôme depuis la 6^{ème}, trop de souvenirs, aventures, fous rires partagés... A la poignée de fenêtre en Italie, à Ska-P en Angleterre, au froid post-prandial des sous-colles, à mon choix pour Bordeaux, à cette écho partagée... Merci d'être toujours là ! Même si La Rochelle devrait être plus près...

Au groupe d'Antran : Flo, Cyril, Fab, Kévin, Ben. Aux nuits blanches au son de Tryo et de films d'horreur... Quel plaisir de toujours se retrouver !

Aux Poitevins,

A **Pierre**, à notre rencontre à Ipeco, aux moutons, aux nains, au pain perdu... Merci pour ton éternelle bonne humeur ;

Au **PTO : Tess, Alain, Mathieu, Léo, Loulou, Ombeline, Claudine, Angèle, Matouf...** qui a continué de grandir avec **Catie, Douby, Pipette, Elo, Jules, Paulo, Antoine**, les chéries, les enfants... ; à toutes ces années entre BU, soirées, WEI, vacances au ski, à la mer... J'espère qu'on saura faire durer ces précieux moments encore longtemps.

Aux copains d'Aquitaine,

Aux Dacquoises et Dacquois car Dax, c'est la base ! :

A **Lucie**, ma copine de croque-monsieur, à nos soirées débrief de journées de m****, aux files d'attente de Georgio, aux travaux, à un certain geyser, aux futures randos quand ton réveil sera réparé... Mille mercis pour ta précieuse aide en Word, Excel, figures, tableaux, mise en page et j'en passe... je n'y serai jamais arrivée sans toi !

A **John**, notre dacquois palois bordelais dont on attend le retour le plus vite possible pour un Garage/Berry du dimanche soir ! Au plaisir de (re)voir si tu es réveillé le matin, au lightpainting, aux prochains voyages et randonnées (sans vaches), à la croquantine...

A **Manu**, mou bisounours préféré, à ton kopeck que tu n'aurais jamais misé sur nous, à Jeanne, « c'est fou ce qu'on peut faire avec 2 petits doigts »...

A **Claire** (pour son litre de lait), **Agnès** (pour les 1000kg de parquet), **Popo** (pour ses photos de groupe en Kodak), **Aurore** (pour ses 2 doigts), **Louise** (pour ses blagues), **Blanblan, Laetitia, Saphiya, Emilie, Elsa, Marion.....** on n'aurait jamais pu imaginer un meilleur premier semestre qu'à Dax ! Vivement les prochains WE ouffissimes au ski et à Bonlieu.

A **Raja**, loin des yeux, près du cœur.

Aux Palois qui sont restés :

A **Arthur et Caro** pour de nouvelles folles aventures, **Agathe** pour nos déjeuners Fika qui font du bien, **Antoine**, la troupe des **Urgences** pour de prochains UTLM, **Bialana** pour nous faire découvrir le Béarn, **Hélène, Géraud...**

Aux Palois qui sont partis :

A **Chloé la grande** pour ce semestre partagé, ce lundi soir arrosé, merci de m'avoir laissé une seconde chance ! Je t'attendrais toujours pour notre futur cabinet médical..., **Marie** pour nous faire découvrir un jour la Bretagne.

Aux Bordelais, Périgourdins, Montois qui ont rendu mon internat génial :

A **Anne-Go, Claire, Alex** en espérant de prochaines rencontres Cyrillus-Quechua,

A **Cyrielle** (en attendant ton retour), **Clémence** (toi aussi) : les copines de course à pied,

A **Valérie et Irène**, mes gériatres de choc qui m'ont fait passé, contre toute attente, un super semestre au CHU,

A l'équipe de folie de l'internat de Périgueux : **Cédric, Nicolas, Antoine, Elsa, Audrey, Flavien, Léa, Sylvestre**... une pensée nostalgique pour cette colo d'anthologie.

A mes deux chouchous,

A **Clément** pour toutes les aventures passées et à venir,

A **Gustave**, notre plus belle et incroyable réussite,

Je vous aime.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	9
JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	10
1. La fibrillation auriculaire :	10
1.1. Epidémiologie	10
1.2. Risque ischémique	10
1.3. Risque hémorragique	12
2. Les traitements anticoagulants.....	14
2.1. Les AVK :	14
2.1.1. Historique :.....	14
2.1.2. Surveillance	15
2.1.3. Effets indésirables :	16
2.2. Les AOD :	16
2.2.1. Historique :.....	16
2.2.2. Pharmacologie	18
2.2.3. Etudes princeps	20
2.2.4. Posologies.....	23
2.2.5. Contre-indications.....	25
2.2.6. Interactions médicamenteuses.....	25
2.2.7. Antidotes.....	26
2.2.8. Pharmacovigilance.....	27
2.2.9. Vie réelle	29
2.2.10. Surveillance.....	31
2.2.11. Coût	32
2.3. Recommandations	32
2.3.1. Européennes.....	32
2.3.2. Françaises.....	33
3. La personne âgée.....	34
3.1. « L'âge de la vieillesse »	34
3.2. Risques liés au vieillissement.....	34
3.3. Les AOD chez la personne âgée	37
3.3.1. Analyse des sous-groupes de sujets âgés.....	37
3.3.2. Méta-analyse	38
4. Objectifs.....	40
MATERIELS ET METHODES	41
1. Étude	41
2. Population étudiée	41
3. Questionnaire	41
4. Recueil de données.....	42
5. Analyse statistique.....	43
RESULTATS.....	44
1. Participation	44
2. Caractéristiques de la population	44
3. Traitements antithrombotiques.....	46
4. Comparaison AOD/AVK	46
5. Particularités des AOD chez les personnes âgées.....	50
6. Prescription des AOD selon la spécialité : cardio/neuro vs gériatre	52

7. Relation avec médecin généraliste/ gériatre	56
DISCUSSION	57
1. Représentativité de l'échantillon	57
2. Quid de l'anticoagulation.....	57
2.1. Proportion des différentes thérapeutiques.....	57
2.2. Préférence AOD/AVK	58
2.3. Critères de choix pour l'anticoagulation	59
2.3.1. Pas de différence AVK/AOD.....	59
2.3.2. En faveur des AVK.....	61
2.3.3. En faveur des AOD	61
3. Quid des chutes	61
4. Quid des AOD	63
4.1. Préférence pour l'apixaban	63
4.2. Réalisation d'un bilan biologique.....	64
4.3. Réduction de dose	65
5. Relations avec médecin traitant/ gériatre	67
6. Forces et limites de l'étude	69
CONCLUSION	70
ANNEXES.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	77
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	85

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégants plaquettaires
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT : Accident ischémique transitoire
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AOD : Anticoagulants oraux directs
ANSM : Agence Nationale de Santé du Médicament
ASC : Aire sous la courbe
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti-vitamines K
CEESP : Commission Evaluation Economique et de Santé Publique
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DDJ : Dose définie journalière
DFG : Débit de filtration glomérulaire
ESC : Société Européenne de Cardiologie
FA : Fibrillation auriculaire
FANV : Fibrillation auriculaire non valvulaire
FDA : Food and Drug Administration
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension artérielle
IDM : Infarctus du myocarde
IMC : Indice de masse corporelle
INR : International Normalized Ratio
INSEE : Institut National de la statistique et des Etudes Economiques
MMSE : Mini-Mental State Examination
OMS : Organisation mondiale de la Santé
PGR : Plan de gestion à risque
PSUR : Rapports périodiques actualisés de Pharmacovigilance
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TTR : Time in Therapeutic Range

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquemment observé dans la population générale (1). Globalement, sa prévalence double à chaque décennie à partir de l'âge de 50 ans et est estimée à 10 % chez les octogénaires (2). L'incidence de la FA augmente aussi avec l'âge avec des risques d'embolies systémiques et d'accident vasculaire cérébral (AVC) plus sévères chez le sujet âgé (3).

Les recommandations françaises et européennes sont claires quant à l'intérêt de l'anticoagulation curative en cas de FA chez la personne âgée (4).

En matière de prévention des événements emboliques, les anti-vitamines K (AVK) ont prouvé leur efficacité depuis plusieurs décennies, mais ils présentent de nombreux inconvénients. C'est dans ce contexte que les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été développés depuis dix ans et ont démontré leur non-infériorité aux AVK (5). Leurs ventes ont ainsi progressé très rapidement depuis leur introduction sur le marché français en 2009 (6).

Cependant, bien que particulièrement fréquente, la question de l'anticoagulation chez la personne âgée reste complexe, tant dans l'instauration que dans le choix de la molécule. Cette population est souvent fragile, polypathologique, polymédiquée et à risque hémorragique accru, ce qui rend la balance bénéfices/risques de l'anticoagulant difficile à estimer dans la « vraie vie ».

De plus, un faible nombre d'études spécifiques sur les AOD existe chez cette population, ce qui peut expliquer qu'une utilisation insuffisante d'un traitement anticoagulant soit retrouvée chez le sujet âgé (7).

Ainsi, nous nous sommes interrogés sur les paramètres pris en compte lors de la prescription des anticoagulants oraux directs chez la personne âgée. Cette question a fait l'objet d'une thèse en 2015 évaluant la pratique des médecins généralistes palois sur la prescription des AOD (8). Toutefois, les résultats montraient que les primo prescripteurs de ces traitements étaient les cardiologues dans plus de 90% des cas, suivis par les neurologues et les gériatres, initiant une anticoagulation lors du diagnostic de la FA. Ces chiffres étaient en accord avec les données de l'Agence Nationale de Santé du Médicament (ANSM) de 2013 (9).

Nous avons donc décidé d'évaluer auprès des spécialistes prescripteurs d'AOD, les modalités de prescription de ces traitements chez les sujets âgés de plus de 75 ans porteurs de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV).

L'étude présentée ci-après a été menée sur le secteur sanitaire palois, afin de mettre en évidence les paramètres cliniques et paracliniques influençant la prescription d'anticoagulant et les difficultés rencontrées quant au choix de ce traitement.

1. La fibrillation auriculaire :

1.1. Epidémiologie

La FA constitue le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent dont la prévalence est estimée entre 1 et 2 % de la population générale (1). Plus de 6 millions d'Européens sont concernés. Sa prévalence augmente avec l'âge : estimée à moins de 0,1 % chez le sujet de moins de 55 ans, elle excède 8 % chez le sujet de plus de 80 ans (10). Environ 70 % des patients porteurs de FA ont plus de 65 ans (11). L'incidence et la gravité de ce trouble du rythme cardiaque augmentant avec le vieillissement de la population, les estimations prévoient une prévalence multipliée au minimum par 2 dans les 50 ans à venir.

1.2. Risque ischémique

La FA majore le risque de mortalité. Plusieurs études observationnelles indiquent une augmentation du risque de décès de 50 à 90 % en cas de FA en comparaison aux sujets du même âge en rythme sinusal (12).

Sa gravité vient de ses complications potentielles, au premier rang desquelles les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (85 % des complications emboliques de la FA) : le risque d'AVC est multiplié par 5 en présence d'une FA (1). De plus, les AVC ischémiques associés ou secondaires à une FA sont souvent plus graves, les séquelles plus sévères et le risque de récurrence plus fréquent que ceux d'étiologies différentes. Leur risque de décès est doublé et leur coût en terme de soins est multiplié par 1,5 (13)(14).

Le risque d'AVC est similaire en cas de FA paroxystique, persistante ou bien permanente (15). Ce risque cardio-embolique diffère d'un patient à un autre en fonction de ses antécédents et autres comorbidités.

Les principaux facteurs de risque de survenue d'AVC en cas de FA sont intégrés dans le score CHADS₂. Les maladies vasculaires (antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), artériopathie oblitérante des membres inférieurs, plaque aortique), l'âge de 65 à 74 ans, le sexe féminin ont été ajoutés dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2010 pour établir le score CHA₂DS₂VASc (16)(17).

Tableau 1 : Score CHA₂DS₂-VASc.

	Condition	Points
C	Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection diminuée	1
H	Hypertension artérielle > 140/90 mmHg (HTA)	1
A₂	Âge supérieur à 75 ans	2
D	Diabète	1
S₂	Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique ou accident ischémique transitoire (AIT) ou antécédent thromboembolique	2
V	Antécédent de maladie vasculaire : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, infarctus du myocarde, plaque aortique	1
A	Âge compris entre 65 et 74 ans	1
Sc	Sexe féminin (si âge > 65 ans)	1

Il s'agit donc d'une variante plus sensible dont le score individuel varie de 0 à 9 :

- 0 indique un risque quasi-nul, 9 un risque maximal.
- deux facteurs de risque majeur sont identifiés : l'antécédent d'AIT ou d'AVC et l'âge supérieur à 75 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.
- le risque devient significatif (1 à 2 % /an) à partir d'un score 1-2.

La prévention des complications cardio-emboliques repose sur le traitement anticoagulant, partie essentielle de la prise en charge, qui comprend aussi le traitement de la cardiopathie sous-jacente et la gestion du rythme cardiaque, non développés dans cette étude.

La décision d'instaurer un traitement anticoagulant dépend du risque cardio-embolique propre à chaque patient. En 2006, les recommandations posaient l'indication d'une anticoagulation pour un score CHADS₂ supérieur ou égal à 2 (18).

Depuis 2010 puis 2012, ainsi que dans les dernières recommandations émises par la Société Européenne de Cardiologie en 2016, c'est le score CHA₂DS₂-VASc qui doit être utilisé pour guider le praticien dans ses choix. Un traitement anticoagulant est toujours indiqué pour un score supérieur ou égal à 2, mais également pour un score égal à 1 (16)(19). En effet, les critères supplémentaires constituent des facteurs de risque indépendants d'évènements emboliques en cas de FA, comme les maladies vasculaires, l'âge supérieur à 65 ans, et le sexe féminin (20)(21)(22).

A noter cependant une exception concernant le genre : le critère « sexe féminin » augmente aussi le risque embolique sauf si la patiente a moins de 65 ans et aucun autre facteur de risque associé (23). Ainsi, pour un score CHA₂DS₂-VASc égal à 1 correspondant uniquement à ce critère, le traitement anticoagulant n'est pas indiqué (24).

Enfin, pour un score CHA₂DS₂-VASc égal à 0, le taux d'AVC ou d'autre épisode embolique est si faible qu'aucune anticoagulation n'est requise, quel que soit le sexe du patient.

La place des antiagrégants plaquettaires (AAP) est également précisée dans ces recommandations (24). L'effet de l'aspirine sur la réduction du risque d'AVC chez les patients en FA est modeste selon les études : environ 20 % contre 64 % pour la warfarine versus placebo (25)(26). L'association aspirine-clopidogrel a une efficacité supérieure comparée à l'aspirine seule, mais avec une augmentation du risque hémorragique (27). Le risque d'hémorragie avec l'aspirine est similaire à celui avec un traitement anticoagulant, notamment dans la population âgée (26)(28). Par conséquent, un traitement par AAP n'est pas recommandé en prévention d'un AVC chez les patients porteurs de FA (24).

1.3. Risque hémorragique

Le risque hémorragique constitue l'effet indésirable le plus redouté d'un traitement anticoagulant. Il est commun à toutes les molécules de cette classe médicamenteuse, sans exception. Ainsi, après l'évaluation du risque cardio-embolique à prendre en compte lorsque se pose la question de débiter une anticoagulation orale, celle du risque hémorragique, est également nécessaire. Là encore, le choix standardisé d'un score permet plus de précision et d'uniformité entre les praticiens.

Parmi les différents scores existants, le score HAS-BLED (cf tableau 2) est recommandé pour apprécier le risque hémorragique par la Société Européenne de Cardiologie (ESC), la Canadian Cardiovascular Society, l'European Heart Rythm Association et l'ESC working group on thrombosis (29)(4)(30).

Tableau 2 : Score de HAS-BLED.

	Condition	Points
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Anomalie de la fonction rénale (créatininémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Stroke : antécédent d'AVC	1
B	Bleeding : antécédent de saignement ou risque de saignement)	1
L	Labilité de l'INR (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Elderly : âge > 65 ans	1
D	Drogues : médicaments avec risque hémorragique (AAP, AINS) ou alcool	1 ou 2

Il varie donc de 0 à 9 points.

Le risque hémorragique est estimé faible si le score est de 0 ou 1 ; modéré si le score est égal à 2 ; élevé si le score est supérieur ou égal à 3.

La prescription d'une anticoagulation orale, après évaluation rigoureuse du rapport bénéfiques/risques, est donc basée sur le score CHA₂DS₂-VAsC pour le risque thromboembolique et sur le score HAS-BLED pour le risque hémorragique qui, s'il est élevé, ne constitue pas une contre-indication, mais incite à la prudence et à un suivi ultérieur très attentif (31).

Le traitement anticoagulant est donc essentiel dans la prise en charge des situations à risque thromboembolique, notamment chez le sujet âgé dont le profil de risque est élevé. Cependant l'âge est également un facteur favorisant indéniablement le risque de saignement sous traitement : la fréquence de survenue d'un saignement majeur chez les patients de plus de 80 ans sous traitement anticoagulant est de 2,5 % par an, alors que ce risque annuel n'est que de 0,9 % chez les plus jeunes (10).

Ainsi, en complément du score HAS-BLED, un autre score doit être connu des prescripteurs : le score HEMORR2HAGES (cf tableau 3), qui a été étudié chez des personnes âgées en moyenne de 80 ans et qui comporte plus d'items relatifs aux comorbidités du sujet âgé. Il sera à privilégier chez cette catégorie de personnes, comme le recommande la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (32).

Tableau 3 : Score HEMORR2HAGES.

	Conditions	
H	Maladie rénale ou Hépatique	1
E	Intoxication alcoolique (Ethanol)	1
M	Néoplasie en cours ou en rémission (Malignancy)	1
O	Age supérieur à 75 ans (Older)	1
R	Réduction de fonction plaquettaire (thrombopénie ou thrombopathie)	1
R	Antécédent de saignement (Rebleeding risk)	2
H	HTA non contrôlée	1
A	Anémie	1
G	Facteur Génétique CYP 2C9	1
E	Risque Excessif de chute	1
S	Antécédent d'AVC (Stroke)	1

Le risque hémorragique est estimé faible si le score est de 0 ou 1 ; modéré si le score est de 2 ou 3 ; élevé si le score est supérieur ou égal à 4.

Un troisième score est cité dans les ESC de 2016 : ORBIT, plus facile à réaliser au lit du patient, cotant de 0 à 7 points :

- Age supérieur à 75 ans (Older) : 1 point
- Anémie (Reduced hemoglobin) : 2 points
- Antécédent de saignement (Bleeding) : 2 points
- Insuffisance rénale modérée : 1 point
- Traitement antiagrégant associé : 1 point

Le risque hémorragique est estimé faible pour un score entre 0 et 2 ; modéré pour un score égal à 3 ; élevé pour un score supérieur ou égal à 4 (33).

Un risque élevé ne contre-indique pas la mise ou le maintien sous anticoagulant mais nécessite une surveillance accrue.

Il est conseillé de réévaluer périodiquement ces rapports, tout particulièrement chez la population âgée avec de fréquentes comorbidités, afin de tenir compte de l'apparition de facteurs de risque ou, à l'inverse, pour ne pas maintenir une prescription devenue plus dangereuse qu'utile.

2. Les traitements anticoagulants

2.1. Les AVK :

2.1.1. Historique :

Ce premier paragraphe souligne la place essentielle qu'occupe l'anticoagulation dans la prise en charge de la FA chez les sujets à risque, pathologie responsable d'une importante morbi-mortalité, et dont l'incidence et la prévalence ne cessent d'augmenter, notamment avec le vieillissement de la population.

Pour assurer ce rôle, les anti vitamines K (AVK) ont longtemps constitué le seul traitement anticoagulant oral disponible. Ils sont le traitement de référence pour la prévention de la FA. De nombreux essais publiés entre 1989 et 1992, dont les essais CAFA, AFASAK, BAATAF, ont montré que les AVK ont fait la preuve de leur efficacité dans la diminution de la morbi-mortalité liée à la FA, mais également dans la réduction significative du risque de complications thromboemboliques dont les AVC (34)(35).

La méta-analyse réalisée en 2007 par Hart et al. montre une réduction relative du risque d'AVC de 64 % par rapport au placebo, et de 39 % par rapport à un antiagrégant plaquettaire (36). La méta-analyse réalisée en 2002 par van Walraven et al. retrouve une diminution significative des AVC ischémiques sous AVK en comparaison avec les AAP ainsi qu'une diminution significative du risque d'évènement cardiovasculaire toutes causes confondues (37).

Plusieurs études confirment ces résultats plus particulièrement dans la population âgée. L'étude BAFTA montre une baisse significative de la fréquence des AVC ischémiques chez les patients de plus de 75 ans en FA sous traitement par AVK en comparaison aux AAP avec un risque relatif de 0,46 [0,26-0,79] $p=0,003$ (38). L'étude randomisée menée chez des octogénaires de Rash et al. montre une réduction des événements cardiovasculaires sous AVK en comparaison avec l'aspirine 300 mg (39).

Les premières utilisations thérapeutiques des AVK remontent aux années 1940.

En France, les AVK commercialisés sous forme orale sont :

- les coumariniques regroupant l'acénocoumarol, commercialisé sous les noms de Sintrom® et Minisintrom® et la warfarine commercialisée sous le nom de Coumadine®. Dans la prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes, au niveau national, ces derniers ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1990, 1993 et 1993 respectivement (40).
- les dérivés de l'indanedione, dont la fluindione, commercialisée sous le nom de Previscan®, ayant obtenu l'AMM en 1988.

Cette dernière, la fluindione est le principal AVK utilisé en France (80 % des utilisateurs d'AVK en 2013), suivie respectivement de la warfarine (le plus prescrit dans le reste du monde) et de l'acénocoumarol (6).

Cependant, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la famille des coumariniques doit être privilégiée, en notant que la warfarine est l'AVK le mieux évalué. La fluindione ne doit être envisagée qu'en dernière intention au regard du risque d'atteintes immuno-allergiques, souvent sévères, plus fréquemment observées qu'avec les autres AVK (41).

2.1.2. Surveillance

La surveillance de l'activité anticoagulante des AVK est réalisée à partir d'un test biologique, l'INR (International Normalized Ratio). Dans la prévention des complications thromboemboliques liées à la FA, un INR compris entre 2 et 3, avec une valeur cible de 2,5 est recherché. Un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante et donc un risque cardio-embolique augmenté. Un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation et donc un risque hémorragique augmenté.

L'objectif est donc que le patient passe un maximum de temps avec un INR compris dans cette fenêtre thérapeutique. On parle de temps passé dans la fenêtre d'efficacité de l'INR (Time in Therapeutic Range, TTR). Différents essais cliniques estiment un TTR moyen à 55-65 %, tandis que de nombreuses études menées « en vie réelle » l'estiment inférieur à 50 % (42)(43). D'après la HAS en 2008, un quart des patients ne contrôlaient pas leur INR au

moins une fois par mois (44). Ce niveau insuffisant est associé à une augmentation du risque hémorragique (cf. score HAS-BLED).

La difficulté à obtenir un TTR correct s'explique par l'existence d'une grande variabilité intra et inter-individuelle mais également par les nombreuses interactions médicamenteuses et non-médicamenteuses des AVK. Or, de nombreuses études démontrent qu'un niveau de prévention satisfaisant est associé à un TTR supérieur à 70 %, seuil au-dessus duquel on retrouve une réduction significative d'AVC (45)(46).

2.1.3. Effets indésirables :

Comme tout médicament, il existe des effets indésirables, au premier rang desquels les complications hémorragiques, qu'elles soient graves, pouvant concerner différents organes, ou non graves.

Toutes les études épidémiologiques ont montré que les AVK arrivent en France au premier rang des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation. L'étude EMIR en 2007 a montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 %) (47).

L'étude ENEIS a mis en évidence que les anticoagulants dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (31 % en 2009 des évènements indésirables graves rapportés liés au médicament) (48). On estime entre 5000 et 6000 le nombre d'accidents mortels directement liés aux hémorragies sous AVK par an (49).

2.2. Les AOD :

2.2.1. Historique :

L'utilisation des AVK s'avère complexe pour plusieurs raisons :

- Elle nécessite une surveillance biologique régulière ;
- La variabilité intra et interindividuelle est importante ;
- Les difficultés d'équilibration sont réelles avec un TTR insuffisant ;
- Les interactions alimentaires et médicamenteuses sont nombreuses (annexe 1) ;
- Leur demi-vie est longue.

Devant ces difficultés de maniabilité, de nouvelles molécules ont été développées ces dernières années, les anticoagulants oraux directs (AOD), présentés comme des alternatives aux AVK. Ils se veulent plus faciles d'utilisation, à la fois pour les prescripteurs mais également pour les patients.

Ils regroupent :

- Le dabigatran, commercialisé sous le nom de Pradaxa[®], inhibiteur direct de la thrombine qui a obtenu l'AMM française en 2009.
- Le rivaroxaban, commercialisé sous le nom de Xarelto[®], inhibiteur direct du facteur Xa, ayant obtenu l'AMM française en 2009.
- L'apixaban, commercialisé sous le nom d'Eliquis[®], inhibiteur direct du facteur Xa également, ayant eu l'AMM française en 2012.

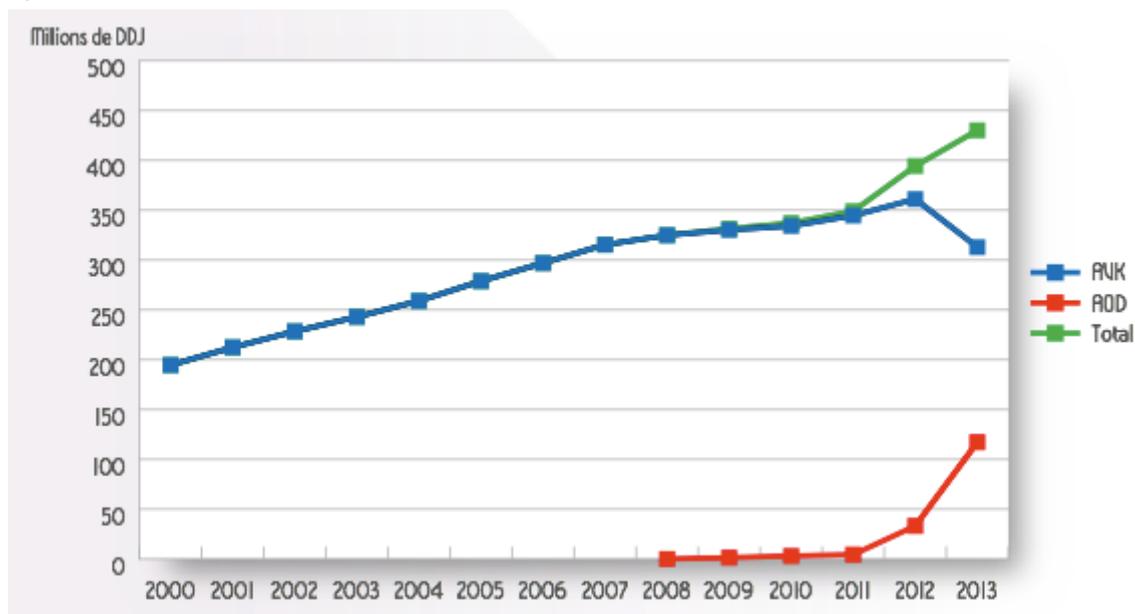
L'edoxaban, qui devait être commercialisé en France sous le nom de Lixiana[®], est aussi un inhibiteur direct du facteur Xa. L'agence européenne des médicaments a rendu un avis favorable pour une AMM en 2015, il a obtenu l'AMM française en 2016, mais n'a toujours pas été commercialisé. C'est pour cette raison que nous ne parlerons pas de cette molécule dans ce travail.

Les AOD présentent des caractéristiques pharmacologiques différentes des AVK, rendant leur maniement plus aisé :

- La variabilité inter et intra-individuelle est faible ;
- La réponse prévisible permet des doses fixes et ne nécessite donc pas de surveillance biologique en routine ;
- Il y a peu d'interactions alimentaires et les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses comme décrit ci-dessous ;
- Le délai d'action est plus rapide et la demi-vie plus courte.

L'utilisation des anticoagulants n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes entre 2000 et 2012, et 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 Dose définie journalière (DDJ) en 2009 contre 117 millions en 2013) (figure 1) (50).

Figure 1 : Evolution annuelle de la consommation des AOD et des AVK en nombre de DDJ, données ANSM 2014.



2.2.2. Pharmacologie

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AOD sont regroupées dans le tableau 4 (50).

Tableau 4 : Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Prodrogue	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
Absorption	Faible	Importante Alimentation dose-dépendante	Modérée
Biodisponibilité	6,5%	<15mg : 80-100% >15mg : 66% à jeun 100% avec alimentation	50%
Concentrations plasmatiques Demi-vie	T ½ : 12-14h Prolongée si insuffisance rénale	T ½ : 5-9h chez sujets jeunes 11-13h chez sujets âgés	T ½ : 12h
T max	0,5-2h 6h en post-opératoire	2-4h	3-4h

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Influence de l'intégrité du médicament	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75% : Ne pas ouvrir les gélules	Pas d'influence : peut être mélangé/ écrasé à aliments et administré par sonde gastrique	Peut être mélangé/ écrasé à aliments et administré par sonde gastrique
Principaux facteurs d'augmentation de l'ASC	Insuffisance rénale Age Poids faible Sexe féminin	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Poids faible
Variabilité Intra-individuelle			20%
Inter-individuelle		30-40% 70% en post-opératoire	30%
Distribution Volume de distribution	60-70 L	50 L	21 L
Liaison aux protéines plasmatiques	35%	93%	87%
Métabolisme	Très faible	Important	Important Voies multiples
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs/ substrats P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp
Elimination	85% rénale directe (sous forme inchangée)	66% après métabolisation 33% rénale directe	Surtout fécale Après métabolisation
Rénale	+++ 85% de la dose absorbée	++ 33% sous forme inchangée 33% sous forme de métabolites	+ 27% de la dose absorbée
Fécale	- 6% de la dose absorbée	+ 33% sous forme de métabolites	++ 50% de la dose absorbée
Hémodialyse	Possible Diminution de l'ASC de 50-60%	Impossible	Peu efficace Diminution de l'ASC de 50-60%

2.2.3. Etudes princeps

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont chacun été comparés à la warfarine dans trois essais randomisés multicentriques, dans la prévention des événements thromboemboliques de la FA, chez des patients à risque. Il s'agit d'études de non-infériorité ayant abouti à leur autorisation de mise sur le marché respective.

A noter que les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) étaient exclus des trois études.

2.2.3.1. *Le dabigatran*

Le dabigatran fut comparé à la warfarine dans l'étude RE-LY, publiée dans le New England Journal of Medicine en 2009 (51). Dans cette étude, 18 113 patients de 44 pays issus de 951 centres furent inclus. Le suivi minimum était d'un an, maximum de 3 ans, avec une médiane de 2 ans. Deux dosages de dabigatran ont été étudiés : 110 mg 2 fois par jour et 150 mg 2 fois par jour. L'âge moyen était de 71,5 ans et le score CHADS₂ moyen égal à 2,1. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique, hémorragique ou inclassé) ou d'un événement embolique, ainsi que la survenue d'hémorragies majeures dans chacun des trois groupes étudiés.

Les principaux résultats à retenir sont, en comparaison avec le groupe warfarine :

- La survenue d'AVC ou d'un événement embolique était similaire chez les patients traités par dabigatran à la dose de 110 mg 2 fois par jour (RR 0,91 ; IC 95% [0,74-1,11]), alors qu'elle était moindre dans le groupe prenant le dabigatran à la dose de 150 mg 2 fois par jour (RR 0,66 ; IC 95% [0,53-0,82]).
- Le taux d'hémorragies majeures était moindre chez les patients prenant le dabigatran à la dose de 110 mg 2 fois par jour (RR 0,80 ; IC 95% [0,69-0,93]), alors qu'il était similaire chez les patients traités par dabigatran 150 mg 2 fois par jour (RR 0,93 ; IC 95% [0,81-1,07]).
- Le taux d'hémorragies intracrâniennes était inférieur dans les deux groupes traités par dabigatran (pour le dosage de 110 mg 2 fois par jour : RR 0,31 ; IC 95% [0,20-0,47] ; pour le dosage de 150 mg 2 fois par jour : RR 0,40 ; IC 95% [0,27-0,60]).
- Le taux d'hémorragies digestives graves était plus élevé dans le groupe traité par dabigatran 150 mg 2 fois par jour (RR 1,50 ; IC 95% [1,19-1,89]).
- Le taux de syndrome coronarien aigu était significativement supérieur dans le groupe traité par dabigatran 150 mg 2 fois par jour (RR 1,38 ; IC 95% [1,00-1,91]), et de manière non significative pour le dosage de 110 mg 2 fois par jour (RR 1,35 ; IC 95% [0,98-1,87]).
- Le taux de mortalité toutes causes confondues était diminué dans les deux groupes dabigatran mais de manière non significative.

- En dehors des effets secondaires hémorragiques, le principal effet indésirable relevé dans les groupes traités par dabigatran était la dyspepsie.

2.2.3.2. *Le rivaroxaban*

Le rivaroxaban fut comparé à la warfarine dans l'étude ROCKET-AF publiée dans le New England Journal of Medicine en 2011 (52). Dans cette étude, 14 264 patients en FANV de 45 pays issus de 1178 centres furent inclus, avec un suivi médian de 1,9 an. La posologie du rivaroxaban était de 20 mg par jour, sauf chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min, où elle était réduite à 15 mg par jour. L'âge moyen était de 73 ans et le score CHADS₂ moyen de 3,5. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique, hémorragique) ou d'un évènement embolique, ainsi que la survenue d'hémorragies majeures ou non majeures ayant un impact clinique, dans chacun des groupes étudiés.

Les principaux résultats à retenir sont, en comparaison avec le groupe warfarine :

- La survenue d'un AVC ou d'un évènement embolique était similaire dans les groupes traités par rivaroxaban et warfarine (RR 0,88 ; IC 95% [0,75-1,03]).
- Il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue d'hémorragies notables entre les deux groupes (RR 1,03 ; IC 95% [0,96-1,11]).
- Les taux d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies fatales étaient moindres dans le groupe traité par rivaroxaban (RR 0,67 ; IC 95% [0,47-0,93] ; RR 0,50 ; IC 95% [0,31-0,79], respectivement).
- Le taux d'hémorragies digestives graves était plus élevé dans le groupe rivaroxaban (224 évènements hémorragiques contre 154 dans le groupe warfarine, p<0,001).
- Le taux de mortalité toutes causes confondues était diminué dans le groupe rivaroxaban, mais la différence n'était pas significative (RR 0,85 ; IC 95% [0,70-1,02]).

2.2.3.3. *L'apixaban*

L'apixaban fut comparé à la warfarine dans l'étude ARISTOTLE publiée dans le New England Journal of Medicine en 2011 (53). Elle comprenait 18 201 patients de 39 pays issus de 1034 centres. Le suivi médian était de 1,8 an, l'âge moyen de 70 ans et le score CHADS₂ moyen égal à 2,1. La posologie de l'apixaban était de 5 mg 2 fois par jour et de 2,5 mg 2 fois par jour chez les patients présentant au moins deux des trois critères suivants : âge > 80 ans, poids < 60 kg, créatinine sérique > 133 µmol/L. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (ischémique, hémorragique ou inclassé) ou d'un évènement embolique, ainsi que la survenue d'une hémorragie majeure dans chacun des groupes.

Les principaux résultats à retenir sont, en comparaison avec le groupe warfarine :

- Le taux de survenue d'un AVC ou d'un évènement embolique était inférieur chez les patients traités par apixaban par rapport aux patients traités par warfarine (RR 0,79 ; IC 95% [0,66-0,95]).
- Le taux de survenue d'hémorragies majeures était inférieur dans le groupe traité par apixaban (RR 0,69 ; IC 95% [0,60-0,80]).
- Le taux de survenue d'hémorragies intracrâniennes était également inférieur dans le groupe traité par apixaban (RR 0,42 ; IC 95% [0,30-0,58]).
- Le taux de survenue d'hémorragies digestives graves était inférieur chez les patients traités par apixaban mais la différence n'était pas significative (RR 0,89 ; IC 95% [0,70-1,15]).
- Le taux de mortalité toutes causes confondues était diminué de manière significative dans le groupe apixaban (RR 0,89 ; IC [0,80-0,99]).

Le tableau en annexe 2 récapitule ces trois études princeps.

2.2.3.4. *Comparaison*

Une méta-analyse de ces trois essais (ainsi que l'essai ENGAGE AF pour l'edoxaban) a été réalisée sur 71 000 patients entre 2009 et 2013, et publiée dans The Lancet en 2014, permettant d'émettre des conclusions quant à l'utilisation en général des AOD (54).

On constate ainsi que les études n'ont pas été menées de la même façon. Par exemple, l'essai RE-LY pour le dabigatran n'a pas été effectué en double aveugle. De même, les populations des différents essais ne sont pas exactement comparables, elles sont à plus haut risque ischémique dans l'étude ROCKET-AF concernant le rivaroxaban avec un nombre de patients plus important ayant un score CHADS₂ compris entre 3 et 6. L'essai ARISTOTLE est le seul à démontrer la supériorité de son anticoagulant apixaban sur le critère primaire d'efficacité, la survenue d'hémorragie et de décès. Enfin, le TTR pour les patients sous AVK est variable selon les études.

Malgré ces différences, cette méta-analyse met en évidence une diminution globale significative du risque d'AVC et d'embolie systémique de 19 %, ainsi qu'une diminution de la mortalité toute cause de 10 % et des hémorragies intracrâniennes de 52 %, un risque similaire d'hémorragies majeures, mais une augmentation des saignements gastro-intestinaux de 25 % avec les AOD, par rapport à la warfarine.

Des méta-analyses plus récentes soulignent qu'après comparaison entre ces trois AOD, l'apixaban serait associé au plus faible risque hémorragique, contrairement au

rivaroxaban qui pourrait être associé à un risque de saignement plus élevé, pour les patients de tout âge (55)(56).

2.2.4. Posologies

Parmi ces trois AOD, dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une FA non valvulaire, il est recommandé, selon l'HAS, de prescrire :

- Le dabigatran à la dose de 150 mg, deux fois par jour au long cours (57).
- Le rivaroxaban à la dose de 20 mg en une seule prise quotidienne. Aucun ajustement posologique est nécessaire chez la personne âgée (58).
- L'apixaban à la dose de 5 mg, deux fois par jour (59).

Chez les patients à risque, la dose recommandée est réduite. Les différentes situations sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Populations particulières des AOD et conduites à tenir recommandées en cas de FA.

Populations particulières		Dabigatran DR = 110 mg x 2/j	Rivaroxaban DR = 15 mg x 1/j	Apixaban DR = 2,5 mg x 2/j
Insuffisance rénale ClCr (Cockcroft) en mL/min	ClCr < 15	Contre-indiqué	Déconseillé	Déconseillé
	15 < ClCr < 30	Contre-indiqué	Prudence ➤ posologie	Prudence ➤ posologie
	30 < ClCr < 50	Prudence ➤ posologie <i>si besoin</i>	Prudence ➤ posologie	
	Cr _{sérique} ≥ 133 µM/L + ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg			Prudence ➤ posologie
Atteinte Hépatique	IH ou MH	Contre-indiqué		
	AT + coagulopathie et RSCS		Contre-indiqué	Contre-indiqué
	ASAT/ALAT > 2 x LSN	Déconseillé		Prudence
	IH sévère			Déconseillé
	IH légère / modérée			Prudence
Personnes âgées	Entre 75 et 80 ans	Prudence ➤ posologie <i>si besoin</i>	Prudence	Prudence si + aspirine
	> 80 ans	Prudence ➤ posologie	Prudence	Prudence si + aspirine
	≥ 80 ans + Cr _{sérique} ≥ 133 µM/L			Prudence ➤ posologie
Poids	< 50 kg	Prudence		
	≤ 60 kg + Cr _{sérique} ≥ 133 µM/L			Prudence ➤ posologie
Gastrite, oesophagite, reflux gastro-intestinal		Prudence ➤ posologie <i>si besoin</i>		

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

AT : Atteinte hépatique ; ClCr : Clairance de la créatinine ; Cr_{sérique} : Créatinine sérique ; DR : Dose réduite recommandée ; IH : Insuffisance hépatique ; LSN : Limite supérieure de la normale ; MH : Maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie ; RSCS : Risque de saignement cliniquement significatif.

2.2.5. Contre-indications

Les AOD ont en commun les contre-indications suivantes (60) :

- Saignement évolutif cliniquement significatif ;
- Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur : ulcère gastro-intestinal, tumeur maligne à haut risque de saignement, lésion ou chirurgie cérébrales ou rachidiennes récentes, chirurgie ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes, malformations artério-veineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales ;
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant ;
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou à un risque de saignement significatif ;
- Patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques ;
- Rétrécissement mitral modéré à sévère ;
- Femmes enceintes ou en cours d'allaitement ;
- En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Insuffisance rénale terminale avec clairance de la créatinine < 15 mL/min.

2.2.6. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec les anticoagulants oraux directs semblent moins importantes que celles concernant les AVK. Cependant, deux cibles ont été identifiées comme pouvant entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives : celle mettant en jeu la glycoprotéine P (P-gp) et celle concernant le CYP3A4 (61).

Rôle de la P-gp et interactions médicamenteuses avec le dabigatran

La P-gp est une protéine de transport située sur les membranes cellulaires, elle détermine les concentrations cellulaires et intracellulaires des médicaments. Ces transporteurs présents dans le foie et dans les tubules rénaux facilitent l'élimination des médicaments.

La P-gp affecte dans une moindre mesure la pharmacocinétique du rivaroxaban et de l'apixaban.

Les inhibiteurs de la P-gp peuvent augmenter les concentrations des médicaments.

En pratique pour le dabigatran :

- Le ketoconazole, ciclosporine, tacrolimus sont contre-indiqués ;
- Le verapamil, quinidine, amiodarone nécessitent une réduction de dose ;
- La clarithromycine implique une surveillance rapprochée.

Les inducteurs de la P-gp peuvent diminuer les concentrations des médicaments et leur efficacité. Ainsi, la rifampicine, millepertuis, phénytoïne, carbamazépine sont à éviter avec le dabigatran.

Rôle du CYP3A4 et interactions médicamenteuses avec rivaroxaban et apixaban

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des substrats du CYP3A4 hépatiques, dont l'activité est soumise à une forte variabilité dépendante de facteurs environnementaux, mais surtout de l'administration concomitante de médicaments. Parmi les inducteurs et les inhibiteurs de CYP3A4, seuls ceux qui modulent puissamment l'activité de la P-gp de façon concomitante entraînent des modifications cliniquement significatives.

Pour le dabigatran, le métabolisme hépatique ne passe pas par la voie des cytochromes (CYP450). Il n'y a donc pas d'interaction significative à envisager à partir de ces voies métaboliques.

Les médicaments inhibiteurs d'enzymes CYP diminuent la clairance des AOD métabolisés dans le foie et ainsi augmentent le degré d'anticoagulation avec une hausse de leur concentration plasmatique. En pratique pour le rivaroxaban ou l'apixaban, les anti-protéases, le ketoconazole et autres antifongiques azolés sont à éviter.

Les inducteurs d'enzymes CYP diminuant la concentration des AOD tels que la rifampicine, millepertuis, phénytoïne, carbamazépine, sont à utiliser avec précaution.

2.2.7. Antidotes

2.2.7.1. L'idarucizumab, antidote spécifique du dabigatran

Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement au dabigatran avec une très forte affinité et neutralise ainsi ses effets anticoagulants (62). Sa demi-vie est courte, il ne semble pas activer la coagulation et est bien toléré. Il réduit le saignement associé au dabigatran dans des modèles animaux.

Il a obtenu l'AMM en 2016. Chez des patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie menaçant le pronostic vital ou nécessitant une chirurgie urgente, l'idarucizumab permet une neutralisation biologique complète dans 97 % des cas, sans documentation de son efficacité à réduire le saignement. L'évaluation de la concentration en dabigatran par des dosages spécifiques permet de guider et de rationaliser son utilisation.

Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise pour une procédure invasive urgente ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital. La posologie est de 5 g, sans ajustement lié à l'âge, la fonction rénale ou hépatique. Il n'a ni contre-indication ni

interaction médicamenteuse rapportée. Il expose potentiellement au développement d'anticorps, qui limiterait alors son utilisation répétée (63).

2.2.7.2. *L'andexanet alpha, antidote anti-Xa*

Facteur Xa (FXa) recombinant modifié, sans activité catalytique, il présente une haute affinité pour les inhibiteurs directs du FXa, mais également les complexes héparines-antithrombine et le fondaparinux (62).

Administré à des volontaires sains traités par rivaroxaban ou apixaban dans l'étude ANNEXA-4 présentée en 2016, l'andexanet alpha permet d'effondrer l'activité anti-Xa en deux à cinq minutes (64). Sa demi-vie est courte, justifiant d'une administration continue. Sa commercialisation est différée car la Food and Drug Administration (FDA) a demandé des informations complémentaires sur ses modalités de production ainsi que sur son efficacité à neutraliser l'edoxaban et l'enoxaparine.

2.2.7.3. *L'aripazine, antidote « universel »*

Le PER977 est le troisième antidote en cours de développement. Il s'agit d'une petite molécule cationique capable de se lier de façon non-covalente à différents anticoagulants, les inhibiteurs directs du FXa et de la thrombine, le fondaparinux, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et de les inhiber.

Les études in vitro ont montré son efficacité à inhiber l'apixaban, le rivaroxaban et l'enoxaparine. Chez des rats exposés à un surdosage en dabigatran, rivaroxaban, apixaban, ou edoxaban, l'arizapine réduit le saignement de plus de 90 %. Les études de phase 2 confirment ces résultats. Le mystère demeure quant à son mécanisme d'action, cependant, cette molécule a obtenu l'approbation de la FDA pour poursuivre son développement selon une procédure accélérée.

2.2.8. Pharmacovigilance

En France, un suivi de pharmacovigilance a été mis en place depuis la mise sur le marché des AOD. Les dernières données nationales relevées de mars 2016 à février 2017 ont permis un huitième point de suivi de pharmacovigilance concernant le dabigatran et le rivaroxaban, et un sixième rapport pour l'apixaban (65). Tous les cas, hors hémorragies et thromboses, qu'ils soient graves ou non graves, issus des centres régionaux de pharmacovigilance ou des laboratoires, ont été analysés.

2.2.8.1. *Dabigatran*

Au total 129 cas ont été revus, parmi lesquels 53 cas graves ont été retenus pour analyse. L'âge moyen était de 76,5 ans +/- 11 ans.

Un autre médicament est suspecté dans 12 cas sur 153, soit 22.6 % des cas.

Les effets décrits sont principalement des effets « procédure » (patient bénéficiant de l'antidote) (27 %), suivis des effets cardiovasculaires (12 %), des effets hématologiques (10 %), des effets cutanés (9 %), et des atteintes rénales (9 %). Huit décès ont été rapportés (8,5 %).

2.2.8.2. *Rivaroxaban*

L'analyse a porté sur 160 cas avec un âge moyen de 68,4 ans +/- 18 ans.

Sur les 160 cas analysés, la non-conformité d'utilisation n'a pu être évaluée que chez 36 patients. Parmi ces patients, 19 (53 %) présentaient au moins un critère de non-conformité (indications hors AMM, posologie inadéquate, surdosage, grossesse en cours).

Les effets indésirables les plus fréquents sont hématologiques (17 %), cutanéomuqueux (15 %), hépatobiliaires (12 %), neuropsychiatriques (8 %) et rénaux (8 %). Cinq décès ont été rapportés (3 %).

Concernant le rivaroxaban, le bilan ne fait pas apparaître d'effets indésirables nouveaux, mais il s'enrichit de cas d'effets indésirables non listés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel qui mériteraient de l'être : les syndromes de DRESS, les vascularites cutanées ou purpuras vasculaires et les douleurs musculo-squelettiques.

Le comité technique a approuvé l'arrêt du suivi national pour le dabigatran et rivaroxaban, ce qui n'empêche pas la poursuite de la surveillance de ces médicaments dans le cadre de la pharmacovigilance classique basée sur la notification spontanée.

2.2.8.3. *Apixaban*

L'analyse a porté sur 718 cas graves et/ou d'intérêt qui ont concerné 51,2 % de femmes avec un âge moyen de 76,9 +/- 12 ans.

Parmi ces cas, 68 décès ont été rapportés soit 9,5 % du total des cas, en lien avec des événements hémorragiques dans 87 % des cas, accident thromboembolique dans 2,9 % des cas. L'âge moyen des patients décédés était de 79,5 +/- 7,7 ans.

Les effets indésirables rapportés sont les effets hémorragiques hors anémies (59 %), dont 75 % d'hémorragies majeures, thromboemboliques (12 %), cutanés (10 %),

hématologiques (5,6 %), hépatiques (5 %), rénaux (3 %), neurologiques hors AVC (3 %), digestifs (2 %), pulmonaires (1,7 %) et généraux (1,5 %).

Peu de mésusage a été mis en évidence dans ce suivi : indication non conforme et sous dosage, chiffre à modérer devant l'existence de données manquantes. Le taux de notification est en baisse dans la fibrillation auriculaire.

L'ajout des vascularites et des alopecies dans l'information produit sera demandé au comité de pharmacovigilance.

Au niveau européen, un suivi régulier du profil de sécurité des AOD est également mis en place. Il repose sur l'évaluation des données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR). Par ailleurs, ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) comprenant le suivi des risques identifiés et potentiels de ces spécialités, ainsi que des études observationnelles permettant de collecter les données de sécurité liées à l'utilisation de ces médicaments.

L'ensemble des données disponibles en matière de pharmacovigilance, qui font l'objet d'une réactualisation régulière, ne met pas en évidence de risque hémorragique supérieur à celui des AVK et vont dans le sens des études princeps, tout comme les études post-AMM qui se veulent rassurantes. Ces essais en vie réelle permettent de mieux représenter la population traitée et particulièrement l'âge des patients sous traitement anticoagulant et leurs facteurs de risque.

2.2.9. Vie réelle

L'étude NACORA-BR (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés) est une étude observationnelle du bénéfice/risque à court terme des AOD dabigatran et rivaroxaban chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des AVK, réalisée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) en collaboration avec l'ANSM (66).

Cette étude comparative publiée en 2014, a inclus 71 589 patients en 2012 et les a suivis durant 90 jours après l'instauration du traitement ; 12 403, 10 436 et 48 750 patients dans les cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK respectivement. L'objectif principal était de comparer le risque hémorragique majeur entre les nouveaux utilisateurs d'AVK et d'AOD. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité des AOD vs AVK en comparant le risque d'événements artériels thrombotiques chez les patients traités dans le cadre d'une FA, ainsi que de comparer le risque d'IDM à court terme et la mortalité toutes causes à 30 jours après une hémorragie majeure sous AOD ou AVK nécessitant une hospitalisation.

Les résultats de cette étude à partir des bases de données médico-administratives françaises ne montrent pas d'excès de risque hémorragique, ni d'excès de risque

thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD vs AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Dans cette étude, 28 et 22 % des patients avaient une coprescription d'antiagrégants plaquettaires, et 6 et 9 % des patients avaient une coprescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), respectivement sous dabigatran et rivaroxaban.

Une autre étude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un AVK vers un AOD chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme en conditions réelles d'utilisation, nommée étude NACORA-SWITCH, a été réalisée par l'ANSM, en collaboration avec le Département des Etudes en Santé Publique et CNAMTS, et publiée en 2014 (67).

Au total, entre 2011 et 2012, 24 820 patients ont été inclus (9 520 dans le groupe switch et 15 300 dans le groupe non-switch), 70 % traités pour FANV. Cette étude rétrospective montre qu'à quatre mois de suivi, on n'observe pas d'augmentation de risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement par AVK par un AOD, en comparaison avec celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation de risque d'AVC ischémique, d'embolie systémique, d'IDM ou d'évènements composites.

Les principales études observationnelles françaises mises en place par les laboratoires pour documenter l'impact de morbi-mortalité des AOD en réponse à la demande de la Commission de transparence de la HAS sont les études BROTHER et ENGEL 2 réalisées sur le SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) (68). Ces études fournissent des données observationnelles à plus long terme (12 mois) que celles déjà disponibles, uniquement pour le rivaroxaban et le dabigatran (études en cours pour l'apixaban). Les analyses ont porté sur des patients naïfs d'un traitement anticoagulant oral et débutant un traitement par rivaroxaban, dabigatran ou AVK en 2013 (ENGEL) ou en 2013-2014 (BROTHER).

Dans ces études, les comparaisons entre le rivaroxaban (tous dosages) et les AVK suggèrent un moindre risque d'hémorragies majeures (dont les AVC hémorragiques) sous rivaroxaban. Elles n'ont pas non plus mis en évidence de différence sur le risque d'AVC ischémique/ embolie systémique à l'exception de l'étude BROTHER où il a été observé un risque moindre sous rivaroxaban 20 mg que sous AVK. S'agissant des comparaisons entre le dabigatran (tous dosages confondus) et les AVK issues de l'étude ENGEL 2, il a notamment été observé un risque moindre d'hémorragies majeures (dont les AVC hémorragiques) et d'AVC ischémique/ embolie systémique avec le dabigatran.

Les données de morbi-mortalité issues de ces études observationnelles sont à interpréter avec prudence. Elles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées en raison de leurs différentes limites méthodologiques.

Globalement, ces études n'ont pas mis en évidence de risque hémorragique supplémentaire par rapport à ce qui a été observé dans les études, en comparaison aux AVK.

L'ensemble des données épidémiologiques disponibles pour le rivaroxaban et le dabigatran confirme un profil de patients différent selon l'anticoagulant prescrit à l'instauration du traitement. On observe ainsi une prescription préférentielle d'un AVK aux patients les plus à risque thrombotique et hémorragique. Les AOD ont été plus fréquemment instaurés par des cardiologues que les AVK, à l'exception des faibles dosages utilisés hors-AMM (sous-dosages), davantage prescrits par des médecins généralistes. Les études sur le SNIIRAM montrent également un profil de patients différent selon le dosage de l'AOD, les faibles dosages étant prescrits à une population plus à risque hémorragique et thrombotique que celle avec un dosage standard.

Les nouvelles études observationnelles montrent l'existence d'usages non conformes des anticoagulants oraux en France. Pour les AOD, les principaux observés sont la prescription chez des patients sans facteur de risque thromboembolique (score CHA₂DS₂-VASc égal à 0) et des pratiques de sous-dosage. Des pratiques similaires existent également sous AVK, bien qu'elles semblent moins fréquentes. Il a également été observé des cas de surdosage, en l'absence d'adaptation posologique chez des patients relevant d'une diminution de dose d'après les RCP.

2.2.10. Surveillance

L'avantage des AOD est principalement un suivi biologique moins contraignant, de par l'absence de contrôle de l'INR. Cependant, comme pour tout traitement médicamenteux, une surveillance des patients sous traitement anticoagulant est nécessaire. Avant la mise en route du traitement, et au moins une fois par an en cours de traitement, il faut évaluer la fonction rénale en calculant la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.

Selon l'HAS, les recommandations sont plus strictes chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, avec un contrôle de la fonction rénale tous les 6 mois. Ce contrôle est préconisé tous les 3 mois si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn, ou pour les sujets âgés de plus de 75 ans selon l'ANSM (69)(50).

En routine, aucun suivi de l'activité anticoagulante n'est nécessaire.

2.2.11. Coût

L'Assurance maladie a publié fin 2013 un récapitulatif du coût d'un traitement mensuel par anticoagulant oral, en tenant compte du suivi par INR : environ 15€ sous Coumadine®, 12,5€ sous Previscan®, 76€ sous Pradaxa® ainsi que sous Xarelto® et 72€ sous Eliquis® (70).

Une étude de pharmaco-économie publiée en 2014 s'est intéressée au rapport bénéfice/ efficacité de la prise en charge des patients sous AOD et sous warfarine selon une méthode validée par le CEESP (Commission Evaluation Economique et de Santé Publique) (71).

Cette étude prend en compte le coût du médicament en lui-même ainsi que le suivi biologique et le coût de prise en charge d'éventuels effets secondaires et événements liés au traitement et à la pathologie (AVC ischémique ou hémorragique, embolie systémique, saignements majeur ou non majeur mais cliniquement pertinent, IDM, décès). Le coût du traitement annuel de la warfarine s'élevait à 420€, ceux du dabigatran et du rivaroxaban étaient de 1126€, et le traitement par apixaban revenait à 1082€.

Les résultats montrent que seul l'apixaban a un rapport coût efficacité comparable à celui des AVK.

2.3. Recommandations

2.3.1. Européennes

L'ESC de 2016 donnent les recommandations suivantes (24) :

- La prise d'un traitement anticoagulant contre le risque thromboembolique est recommandée chez les patients porteurs de fibrillation auriculaire ayant un score CHA₂DS₂-VASc supérieur ou égal à 2 chez les hommes, et supérieur ou égal à 3 chez les femmes, selon un niveau de preuve I et un grade A.
- A l'initiation d'un traitement anticoagulant, l'utilisation des AOD est recommandée en première intention devant leur bénéfice clinique net par rapport aux AVK, en l'absence de contre-indication, avec un niveau de preuve I et un grade A.
- Les AVK sont recommandés pour les patients en fibrillation auriculaire avec une valve cardiaque mécanique ou un rétrécissement mitral modéré à sévère (niveau I, grade B).
- Pour les patients traités par AVK, le TTR doit être aussi élevé que possible et surveillé régulièrement (niveau I, grade A).
- Un traitement anticoagulant par AVK peut être remplacé par un AOD si le TTR est insuffisant malgré une bonne observance, ou si préférence du patient, en l'absence de contre-indication (niveau IIb, grade A).

- Un traitement anticoagulant peut être considéré chez les patients ayant un score CHA₂DS₂-VASc égal à 1 chez les hommes et égal à 2 chez les femmes en fonction de leurs facteurs de risques personnels et selon leurs préférences (niveau IIa, grade B).

2.3.2. Françaises

Jusqu'en 2017, la HAS plaçait les AVK en première intention dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire (69). Dans la mise à jour de 2015, les AVK restaient les anticoagulants oraux de référence. Les AOD représentaient une alternative notamment chez les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'était pas habituellement assuré malgré une observance correcte ou chez les patients pour lesquels les AVK étaient contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne pouvaient pas les prendre ou qui acceptaient mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Chez les patients de plus de 75 ans, les AOD étaient à éviter par manque de données cliniques dans cette population à risque et impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

Selon la Commission de transparence, le service médical/rendu est important pour l'apixaban et le rivaroxaban alors qu'il est modéré pour le dabigatran ; l'amélioration du service médical/rendu de l'apixaban est mineure par rapport aux AVK et le dabigatran et rivaroxaban n'ont pas d'amélioration du service médical/rendu par rapport aux AVK.

Selon le rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux de la commission de transparence de la HAS publié en janvier 2018, lors de l'instauration du traitement anticoagulant, un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention (41). Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment l'âge, le poids, la fonction rénale, la qualité prévisible de l'observance et la préférence du patient après information adaptée. Le rapport stipule qu'à la différence des AOD, on dispose pour les AVK de davantage de recul dans leur utilisation et de la possibilité de surveiller le degré d'anticoagulation, en particulier chez les patients les plus fragiles.

Il n'existe à l'heure actuelle selon la HAS, aucun argument pour remplacer un traitement par AVK efficace avec un INR bien équilibré et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Lorsqu'un AOD est envisagé (apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban), le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament.

Ce rapport précise qu'il convient de prendre en considération le fait que les AOD sont en partie éliminés par le rein, que c'est l'apixaban qui a le meilleur niveau de preuve

dans la démonstration de son intérêt versus warfarine et que le dabigatran est actuellement le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (l'impact de celui-ci en termes de morbi-mortalité par rapport à la prise en charge habituelle ne peut cependant être estimé à partir des données cliniques disponibles).

3. La personne âgée

3.1. « L'âge de la vieillesse »

Dans la littérature, les seuils retenus pour définir les populations de personnes âgées varient selon les auteurs et les époques. L'espérance de vie s'accroît, le niveau de revenu, les comportements de consommation et l'état de santé des jeunes retraités rendent moins pertinent le seuil de 65 ans initialement utilisé. Dans son rapport « Vivre ensemble plus longtemps », le Centre d'analyse stratégique fait la distinction entre les « personnes âgées » désignant les plus de 75 ans, et le « grand âge » désignant les plus de 85 ans (72).

L'âge n'est qu'un indicateur partiel pour définir une personne âgée. Les « groupes d'âge » proposés par le Centre d'analyse stratégique ont été définis à travers un croisement des critères d'état de santé et d'âge. Concernant les « personnes âgées », c'est autour de l'âge de 75 ans que la santé se dégrade durablement et que des vulnérabilités plus ou moins importantes apparaissent. Au-delà de 85 ans, le risque de perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne s'accroît très fortement.

L'espérance de vie en France continue d'augmenter. Selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), si les tendances démographiques récentes se maintiennent, en 2030, 12,3 % de la population française aura plus de 75 ans contre 9,3 % en 2014 ; le nombre de personnes de plus de 75 ans passerait de 5,9 millions en 2013 à 11,6 millions en 2050. Cet allongement de l'espérance de vie fait apparaître de nouvelles problématiques dans la prise en charge médicale des personnes âgées, du fait de la polypathologie grandissante.

3.2. Risques liés au vieillissement

L'âge et la polypathologie majorent les risques de sous-traitement, de iatrogénie médicamenteuse et de faible observance.

La iatrogénie médicamenteuse représente, à elle seule, 20 % des hospitalisations en urgence des plus de 75 ans et 25 % des admissions des plus de 85 ans (73).

L'âge avancé entraîne des modifications de la composition corporelle et de la physiologie qui affectent la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments. Ainsi, la biodisponibilité, l'élimination rénale, la fixation protéique lors d'une dénutrition peuvent être modifiées, augmentant alors le risque de surdosage. Le métabolisme hépatique peut être altéré, entraînant la survenue d'interactions médicamenteuses. Enfin, il existe aussi avec l'âge, une modification de la sensibilité des organes cibles à l'action du médicament (74).

Le vieillissement peut perturber l'administration de médicaments en raison de ces conséquences physiques (baisse des capacités physiques, altération de la vision, audition, troubles cognitifs, troubles de déglutition, tremblements...), mais aussi psycho-sociales (difficultés de communication, financières, isolement social, perte d'autonomie fonctionnelle...). Ces situations médico-psycho-sociales augmentent le risque de complications dues aux médicaments ainsi que la mauvaise observance.

Par conséquent, les personnes âgées constituent une population spécifique en raison de la survenue fréquente de polyopathologies, et pour les plus âgées d'entre elles, de l'existence d'une fragilité physique, psychique ou socio-économique et d'un risque de perte d'autonomie et de dépendance.

Le terme de polypathologie est variablement défini et non consensuel. Selon Fortin, la définition la plus acceptée est « la co-occurrence de plusieurs maladies chroniques (au moins deux) chez le même individu sur la même période ». Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), par maladies chroniques, on entend des problèmes de santé qui nécessitent des soins sur le long terme (plusieurs années) et qui retentissent systématiquement sur les dimensions sociale, psychologique et économique de la vie du malade. Dans l'article R. 322-6 du Code de la sécurité sociale de 2008, le terme « polypathologie » est employé lorsqu'un patient est atteint de plusieurs affections caractérisées, entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à 6 mois (72).

Le terme polypathologie est souvent confondu avec celui de comorbidité. La comorbidité est un concept issu d'une approche centrée sur la maladie, tandis que celui de polypathologie est issu d'une approche plus généraliste et centrée sur le patient.

La polypathologie devient beaucoup plus fréquente dans les classes d'âge les plus élevées. Une personne de plus de 75 ans qui a une maladie ou un traitement en a, en moyenne, 2,6 (2,1 dans la classe d'âge précédente). De même, 82 % des patients ayant une maladie cardiovasculaire ont au moins une autre pathologie ou un autre traitement, et 33 % au moins trois autres.

La polymédication est alors définie comme la prise régulière de plusieurs médicaments nécessaires au traitement de plusieurs maladies chroniques. Le premier déterminant de la polymédication est la polypathologie. Plus de 10 % des personnes âgées de 75 ans ou plus en France prennent quotidiennement entre huit et dix médicaments.

Dans les dernières recommandations cardiologiques européennes, une prise en charge spécifique de la FA est décrite chez les personnes âgées avec la notion de fragilité. En 2001, Fried et al. apportent une définition standardisée au concept de fragilité chez les personnes âgées (75). Les items de leur score de fragilité sont : une perte de poids non intentionnelle, une asthénie, une diminution de l'activité physique, de la vitesse de marche et de la force de préhension. Ils démontrent que la fragilité est un facteur de risque prédictif indépendant des comorbidités et de l'invalidité. Une étude suédoise plus récente confirme ces résultats en mettant en évidence que la fragilité physique est associée à une augmentation de la mortalité à court terme chez les personnes âgées ne présentant pas de comorbidités (76).

La FA est associée à un risque accru de troubles cognitifs, indépendamment de la survenue d'un AVC (77). Mais ces troubles sont également une limitation à la prescription des antithrombotiques. Dans une étude britannique rétrospective étudiant plus de 80 000 patients porteurs de FA, la présence de troubles cognitifs était associée de façon significative, à une proportion plus faible de traitement anticoagulant. D'autres facteurs ont aussi été associés, de façon indépendante, à la sous-utilisation d'une anticoagulation : l'âge supérieur à 80 ans, le sexe féminin, et un Indice de Masse Corporelle (IMC) faible (78).

L'âge est un facteur indépendant d'augmentation du risque de saignement (79). La fréquence de survenue d'un saignement majeur chez les patients de plus de 80 ans sous traitement anticoagulant est de 2,5 % par an, alors qu'elle n'est que de 0,9 % chez les plus jeunes (10). Un risque élevé de saignement est un critère décrit fréquemment pour expliquer l'absence d'anticoagulation chez les patients âgés porteurs de FA. Dans une large étude publiée en 2011, le risque de saignement fut la raison la plus citée pour ne pas anticoaguler un patient avec une FA nécessitant pourtant un tel traitement, suivi par le risque de chute, l'âge du patient et enfin la capacité à la compréhension et à la compliance au traitement (80).

Ainsi, le risque de chute est également un facteur limitant la prescription des AVK. Une revue de la littérature réalisée en 2011 ne montre pas d'augmentation de saignement chez des patients chuteurs et correctement anticoagulés (INR entre 2 et 3) en comparaison à un groupe témoin chutant et n'étant pas sous AVK (81). Pour être exposé à une hémorragie intracrânienne, un patient devrait chuter un peu moins de 300 fois par an qu'il soit sous AVK ou sous AAP. Cependant, il est démontré que même si le risque hémorragique intracrânien augmente sous AVK chez des patients à haut risque de chute, le bénéfice quant au risque thromboembolique lié à la mise sous traitement est plus important (82).

L'étude de Pilotto et al. publiée en 2016 a testé l'effet d'un traitement anticoagulant par warfarine sur la mortalité toutes causes confondues des patients âgés de plus de 65 ans présentant différents seuils de fragilité : léger, modéré ou sévère (83). Les résultats

montrent que les patients les plus fragiles sont moins traités par un anticoagulant et présentent un taux de mortalité à 3 ans supérieur aux patients ayant un score de fragilité moindre. Cependant, une anticoagulation par warfarine est associée de façon significative à un taux de mortalité plus faible, indépendamment du degré de sévérité de la fragilité des patients âgés.

3.3. Les AOD chez la personne âgée

Plus de 30 % des personnes âgées en FA ne reçoivent pas d'anticoagulation orale, et cela sans contre-indication formelle, principalement par crainte d'initier une anticoagulation dans cette population, des risques hémorragiques, d'un risque accru de chute et de la mauvaise observance (84).

3.3.1. Analyse des sous-groupes de sujets âgés

Concernant le dabigatran, deux analyses de sous-groupes ont été réalisées à partir de l'étude RELY : chez des sujets âgés (plus de 75 ans) d'une part et des sujets très âgés (plus de 80 ans) d'autre part, concernant donc 7258 sujets âgés de 75 ans ou plus, soit 40 % de la population de l'étude (51).

Chez les sujets âgés et très âgés comparativement aux sujets plus jeunes, à la fois les taux d'évènements emboliques et hémorragiques apparaissent plus importants. La supériorité du dabigatran 2 x 150 mg/j vs warfarine et sa non-infériorité à la posologie de 2 x 110 mg/j sont conservées dans les deux sous-groupes. Concernant la sécurité d'utilisation du dabigatran sur le risque hémorragique, il existe une interaction avec l'âge. Le risque d'hémorragie majeure apparaît significativement plus élevé comparativement à la warfarine dans les deux sous-groupes de sujets âgés, et cela pour les deux posologies de dabigatran. La même tendance est observée pour les hémorragies digestives. La diminution significative des hémorragies intracrâniennes observée dans les groupes dabigatran est également observée dans les deux sous-groupes de sujets âgés.

Pour le rivaroxaban, une analyse de sous-groupe de sujets âgés de 75 ans et plus, soit 6229 sujets représentant 44 % de la population de l'étude a été effectuée à partir des données de l'étude ROCKET-AF (52). Il apparaît que chez les sujets âgés, le risque d'AVC et de complications hémorragiques est plus élevé que chez les sujets les plus jeunes, dans les deux groupes warfarine et rivaroxaban à la fois. L'analyse de sous-groupes montre qu'il n'y a pas d'interaction avec l'âge, le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine dans la diminution du risque d'AVC pour un taux d'hémorragies majeures similaires. Dans le sous-groupe des sujets âgés, la diminution du risque d'hémorragies intracrâniennes, initialement observée dans le groupe rivaroxaban comparativement au groupe warfarine, n'est plus

retrouvée (3). Hankey et al. ont évalué à partir de l'étude ROCKET-AF, les facteurs associés à une augmentation du risque spécifique d'hémorragie intracrânienne. Il en ressort que l'âge est associé à une augmentation significative du risque d'hémorragie intracrânienne et que la randomisation dans le groupe rivaroxaban comparativement à celle du groupe warfarine diminue ce risque, et ce, quel que soit l'âge (85).

Enfin, une analyse de sous-groupes prédéfinis a été d'emblée effectuée dans ARISTOTLE avec notamment un groupe de 5678 sujets de plus de 75 ans, soit 31,2 % de l'effectif total de l'étude qui ont reçu une diminution de la dose d'apixaban à 2 x 2,5 mg/j en cas de poids inférieur à 60 kg, ou de créatinine plasmatique supérieure à 133 µmol/L (53). Les résultats sont similaires à ceux observés dans la population générale avec une absence d'augmentation significative avec l'âge du risque thrombotique artériel et du risque de saignement dans les deux groupes. Une analyse détaillée du risque hémorragique sous apixaban en fonction de l'âge n'objective pas de majoration du risque hémorragique chez les sujets âgés (86).

3.3.2. Méta-analyse

Plusieurs méta-analyses ont évalué le bénéfice antithrombotique et le risque hémorragique des AOD chez les sujets âgés de plus de 75 ans dans la FA. C'est le cas de celle de Sardar et al. publiée en 2014 étudiant plus de 25 000 patients dans 10 essais randomisés, celles de Sharma et al. en 2015 et Sadlon et al en 2016 regroupant chacune plus de 30 000 sujets âgés (87)(88)(89).

Elles retrouvent toutes que le risque d'AVC ou d'embolies systémiques n'est pas augmenté significativement sous AOD, qu'il est même significativement inférieur sous dabigatran 150 et apixaban que sous warfarine ; que les AOD ne sont pas associés à une augmentation du risque d'hémorragie majeure chez les sujets de plus de 75 ans comparativement à la warfarine.

Concernant l'évaluation des AOD individuellement, ces études démontrent que chez les personnes âgées de plus de 75 ans, comparativement à un traitement par AVK :

- le dabigatran aux deux posologies est associé à :
 - une augmentation non significative du risque d'hémorragie majeure (voire une réduction significative pour le dabigatran 110 mg x 2/j selon Sadlon et al.) ;
 - une baisse significative du risque d'hémorragie intracrânienne ;
 - un risque non significativement différent de mortalité secondaire à une hémorragie ;
 - une augmentation significative d'hémorragie gastro-intestinale.
- L'apixaban est associé à :

- Une baisse significative du risque d'hémorragie majeure ;
- Une baisse significative du risque d'hémorragie intracrânienne ;
- Un risque non significativement différent de mortalité due à une hémorragie.
- Le rivaroxaban est associé à
 - Une baisse non significative du risque d'hémorragie intracrânienne.

Toutes ces méta-analyses mettent l'accent sur un véritable manque de données disponibles et sur une grande hétérogénéité des différents essais étudiés, bloquant la comparaison possible des AOD entre eux et empêchant l'étude plus précise sur la sécurité de ces derniers, en particulier celle concernant le rivaroxaban et l'apixaban.

Les études de phase III qui ont validé l'efficacité et la sécurité d'utilisation des AOD amènent plusieurs problématiques : outre le financement par l'industrie et les liens d'intérêt des auteurs envers l'industrie pharmaceutique, ce sont la méthodologie des études et la représentativité des personnes âgées incluses qui sont critiquables (90).

En effet, tous les grands essais thérapeutiques sur les AOD étaient des études de non-infériorité et non des essais de supériorité. Ces essais sont parfois appelés par abus de langage essais d'équivalence mais malgré les apparences, l'essai dit « d'équivalence » ne permet pas de conclure que le traitement étudié a une efficacité identique à celle du traitement de référence mais simplement qu'il a une efficacité suffisante. Les conclusions de ces essais sont aussi très souvent « sur-interprétées ».

L'absence de données chez les sujets très âgés, polyopathologiques et surtout fragiles (au sens gériatrique du terme), demeure l'une des limites principales des études de phase III des AOD. La représentativité des sujets inclus, et particulièrement celle des patients âgés, doit être probablement celle qui prêle le plus à question. Il s'agit d'un facteur essentiel dans l'application en pratique quotidienne des résultats des études de phase III aux patients âgés, très âgés ou fragiles. En effet, la FA a une incidence qui augmente considérablement avec le vieillissement. Or, l'âge moyen des sujets inclus dans les grands essais randomisés des AOD était inférieur à 75 ans. Les patients âgés représentaient entre 31 et 44 % de la population totale étudiée selon l'AOD, alors que 70 % des patients porteurs de FA ont plus de 75 ans.

L'autre question est de savoir si, indépendamment de l'âge chronologique, les sujets inclus dans ces études avaient les caractéristiques gériatriques (polymédication, polypathologie, syndromes gériatriques : chute, confusion, troubles cognitifs, fragilité, etc.) de ceux que nous traitons quotidiennement ? Si des éléments de réponse existent, ils demeurent encore largement insatisfaisants.

4. Objectifs

L'objectif principal de notre étude est d'analyser les pratiques des médecins spécialistes à l'échelle locale sur la prescription des anticoagulants oraux directs, chez les sujets âgés de plus de 75 ans porteurs de FA non valvulaire, afin de mettre en évidence les paramètres cliniques et paracliniques modulant cette prescription.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Évaluer les difficultés rencontrées quant au choix du traitement anticoagulant chez les personnes âgées ;
- Objectiver une adaptation thérapeutique des AOD dans la population spécifique des personnes âgées ;
- Pallier aux éventuelles difficultés rencontrées en améliorant la relation spécialistes/ médecins généralistes.

1. Étude

Il s'agit d'une étude descriptive, réalisée à partir d'une enquête d'opinion recueillant individuellement les informations auprès des spécialistes par le biais d'un questionnaire écrit.

2. Population étudiée

Nous avons inclus dans notre échantillon les médecins spécialistes prescripteurs d'AOD chez les personnes âgées de plus de 75 ans, dans le cadre de la FANV, à savoir : les cardiologues libéraux et hospitaliers, les neurologues hospitaliers ainsi que les gériatres, sur le secteur sanitaire palois.

Les neurologues libéraux et les angiologues n'ont finalement pas été inclus dans l'étude car ils ne sont pas primo-prescripteurs d'anticoagulation dans le cadre de la FANV.

Par le biais des pages jaunes, et en nous déplaçant au sein du centre hospitalier de Pau et des différentes cliniques et cabinets de cardiologie, nous avons établi une liste de 49 spécialistes.

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

3. Questionnaire

Nous avons élaboré un questionnaire anonyme (annexe 3) contenant différents items, voulus simples et rapides, permettant de répondre aux objectifs précédemment décrits.

Ce questionnaire a été soumis au préalable à un panel test de sept spécialistes, soit 15 % de l'effectif de notre étude, qui comprenait cardiologues, neurologue et médecins vasculaires. Cela nous a permis de modifier plusieurs questions afin de préciser nos attentes et améliorer la compréhension globale pour un meilleur taux de réponses espéré.

Le questionnaire était composé de plusieurs parties évaluant différents critères :

- Les données concernant le médecin spécialiste : spécialité, sexe, âge, date d'installation, mode d'exercice ;

- Le type de traitement antithrombotique dont bénéficient les patients âgés de plus de 75 ans porteurs de FANV : AVK, AOD, antiagrégant plaquettaire, aucun ; ainsi qu'une estimation de la proportion de ces différents traitements ;
- Une partie comparative des AOD avec les AVK chez la personne âgée : l'existence de difficultés d'équilibre de l'INR et l'attitude adoptée en fonction, la préférence pour un des traitements anticoagulants et les raisons qui la motive, les facteurs influençant le choix d'un traitement anticoagulant plutôt que l'autre parmi un poids faible, une insuffisance rénale modérée, sévère, une insuffisance hépatique, la présence d'un antiagrégant plaquettaire, de troubles psychiatriques, cognitifs, d'une aide humaine pour la prise médicamenteuse, un risque d'interactions médicamenteuses, de mauvaise observance, et enfin la survenue de chutes et la fréquence impliquant une modification du traitement ;
- Une partie ciblée sur les AOD chez la personne âgée : la molécule prescrite principalement et les raisons de ce choix, la prescription d'un bilan biologique avant l'introduction d'un AOD et les paramètres demandés, le choix d'une réduction de dose et les critères motivant cette adaptation posologique parmi l'âge du patient, son poids, la clairance de la créatinine, l'association à un antiagrégant plaquettaire, la présence de troubles cognitifs, de chutes fréquentes, d'interaction médicamenteuse.
- Enfin, le souhait d'avoir l'avis du médecin traitant concernant le choix de la molécule, ainsi qu'une expertise gériatrique de certains patients quant à leur anticoagulation, fut recueilli.

4. Recueil de données

Nous avons contacté chaque médecin spécialiste en nous rendant dans les différents centres médicaux spécialisés, afin de nous présenter directement, dans le but d'expliquer de vive voix notre travail. De cette manière, nous voulions attirer leur attention en rendant ce questionnaire plus personnel pour obtenir un taux de réponses satisfaisant.

Une enveloppe contenant le questionnaire accompagné d'une lettre expliquant l'objectif de notre étude, était remise en mains propres à la plupart des spécialistes, ou à défaut à leur secrétariat en cas d'indisponibilité. Quand ces derniers ne pouvaient/voulaient pas répondre directement au questionnaire, nous le récupérions auprès de leur secrétariat une fois rempli.

Ce recueil de données s'est effectué d'octobre 2017 à avril 2018.

5. Analyse statistique

Les données ont été anonymisées et saisies dans un tableur Excel[®]. Une description des données a été réalisée par calcul des effectifs et des pourcentages.

Une analyse comparative des données qualitatives a été réalisée en utilisant le test du Khi deux avec correction du facteur Yates si besoin. Si les conditions d'application de ce dernier n'étaient pas remplies, le test de Fisher a été utilisé. Les tests ont été réalisés via le logiciel SPSS version23[®].

RESULTATS

1. Participation

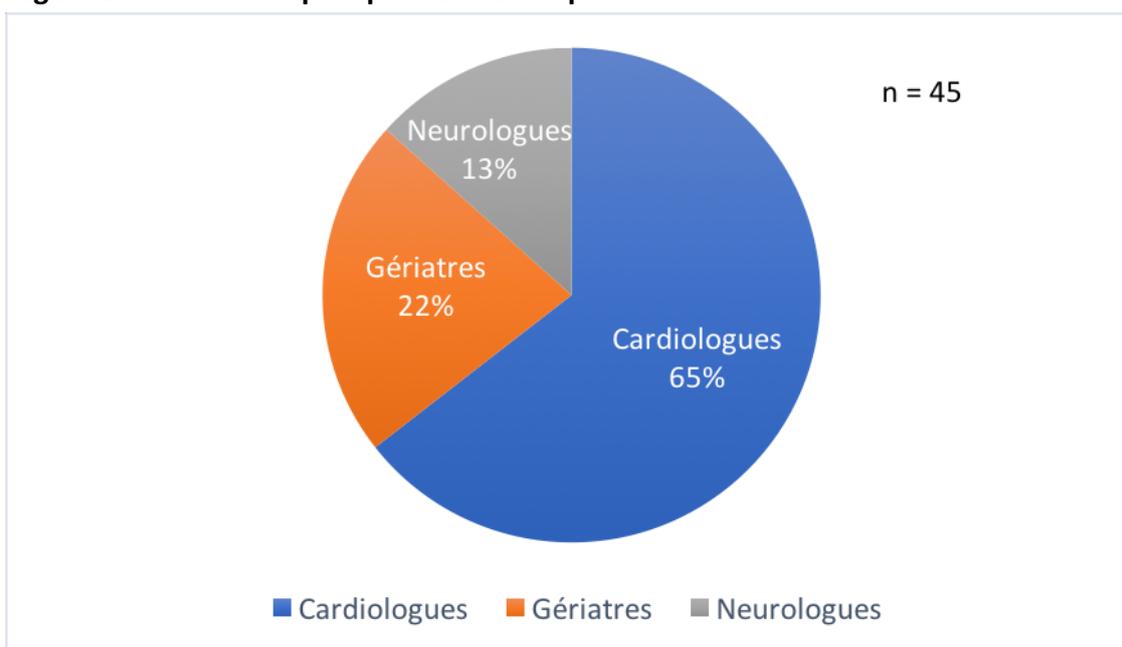
Au total, d'octobre 2017 à avril 2018, 49 spécialistes ont reçu le questionnaire directement en mains propres ou via leur secrétariat. Après plusieurs relances, seuls quatre spécialistes n'ont pas répondu à cette étude, dont trois de façon attendue sur possible erreur d'inclusion : un géronto-psychiatre et une neurologue réalisant uniquement des consultations externes au sein de l'hôpital et un cardiologue partant à la retraite le mois suivant la réception du questionnaire.

Ainsi, 45 réponses ont été recueillies, soit un taux de participation de 92 %.

2. Caractéristiques de la population

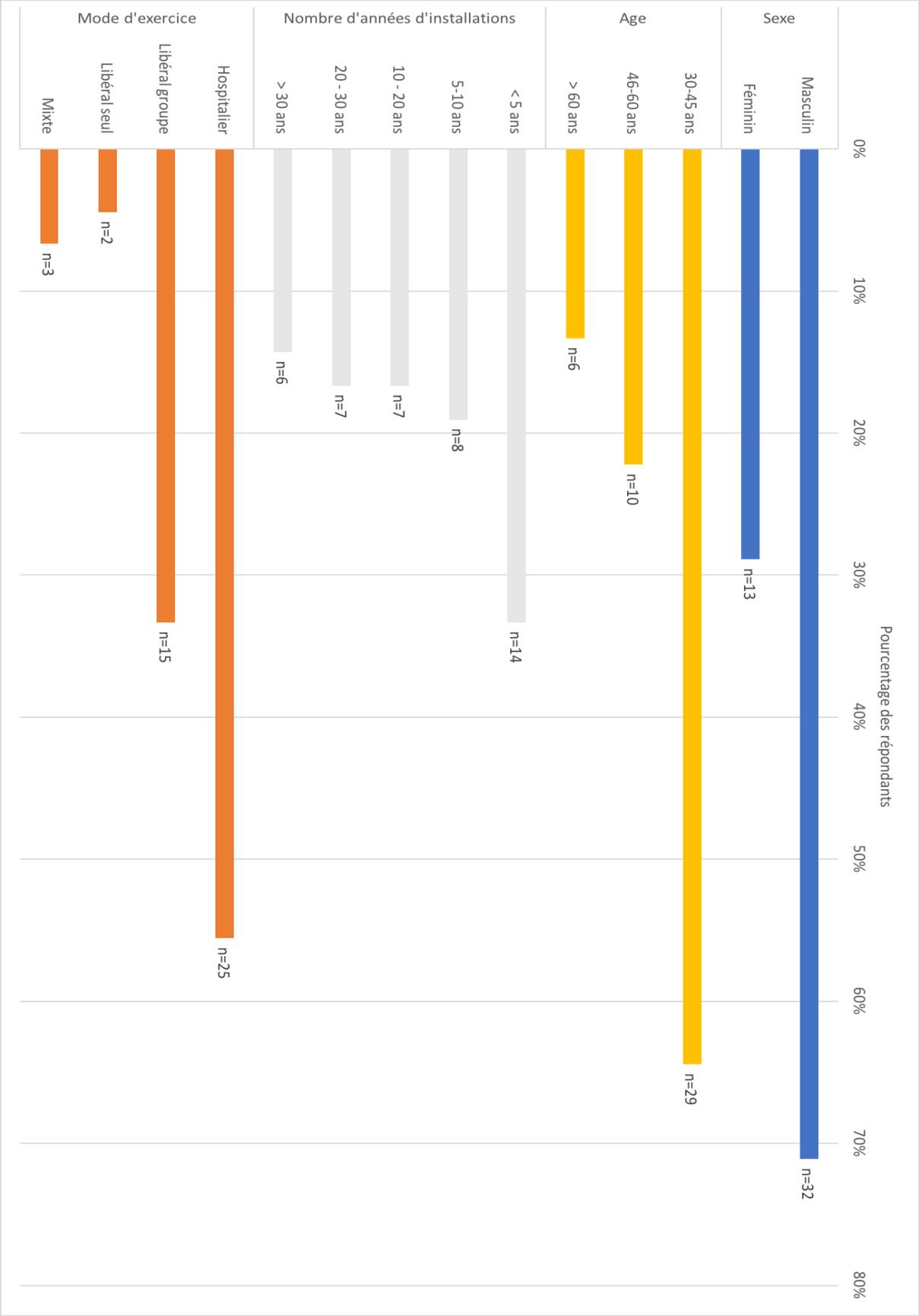
La majorité des médecins spécialistes de l'étude sont des cardiologues : 29 sur les 45 spécialistes (cf figure 2).

Figure 2 : Classement par spécialité des répondants.



Les principales caractéristiques de notre population sont résumées dans la figure 3 :

Figure 3 : Caractéristiques de la population étudiée.



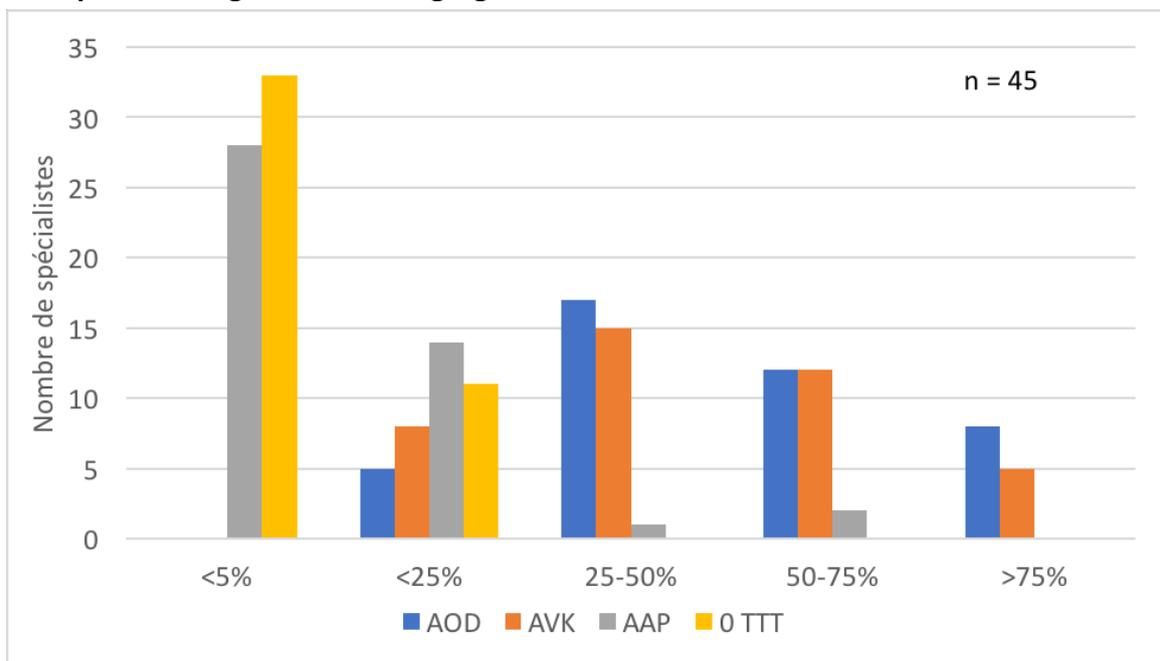
Dans notre étude, 13 femmes ont été incluses soit un taux de 29 %. Le sexe ratio est de 2,46.

En moyenne, les spécialistes de notre étude sont installés depuis 13,3 ans.

3. Traitements antithrombotiques

Les médecins de notre étude estiment qu'une très faible proportion de leurs patients âgés porteurs de FANV ne reçoivent pas de traitement anticoagulant. Selon eux, le pourcentage de patients sous AOD est plus important que celle sous AVK (cf figure 4).

Figure 4 : Estimation par les spécialistes interrogés de la proportion de leur patientèle traitée par anticoagulant ou antiagrégant.

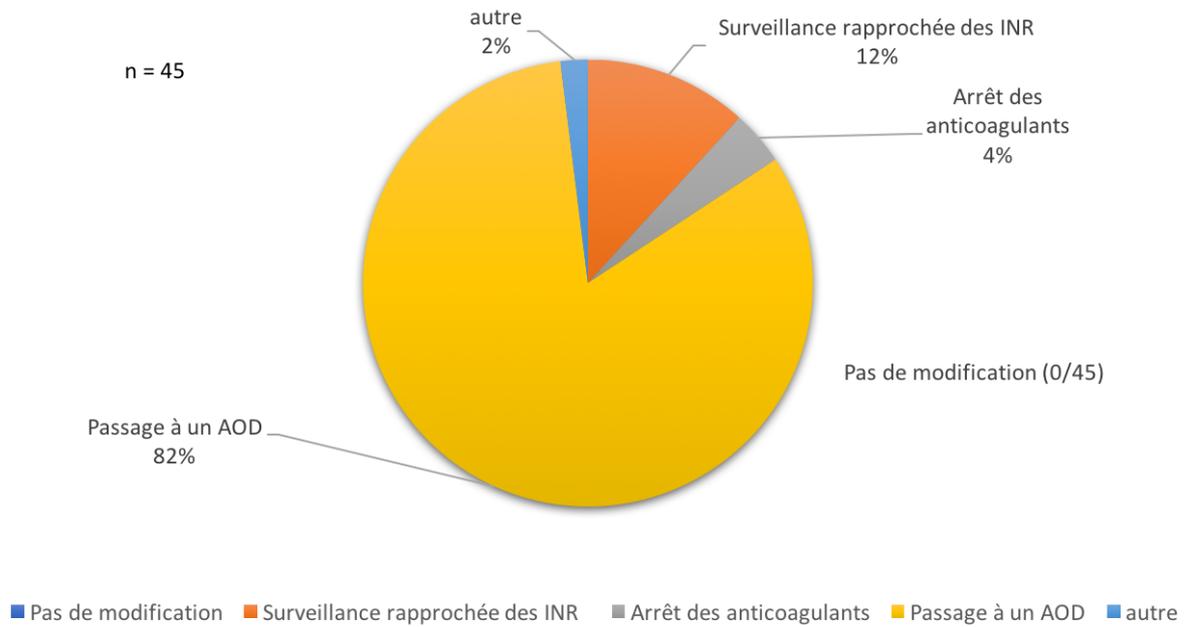


4. Comparaison AOD/AVK

L'équilibre de l'INR chez les patients sous AVK est un problème fréquent chez la grande majorité des médecins interrogés (84 %).

En cas de difficultés d'équilibre sous AVK, 42 médecins changent le traitement pour un AOD (cf figure 5).

Figure 5 : Attitudes des spécialistes en cas d'équilibre difficile de l'INR.

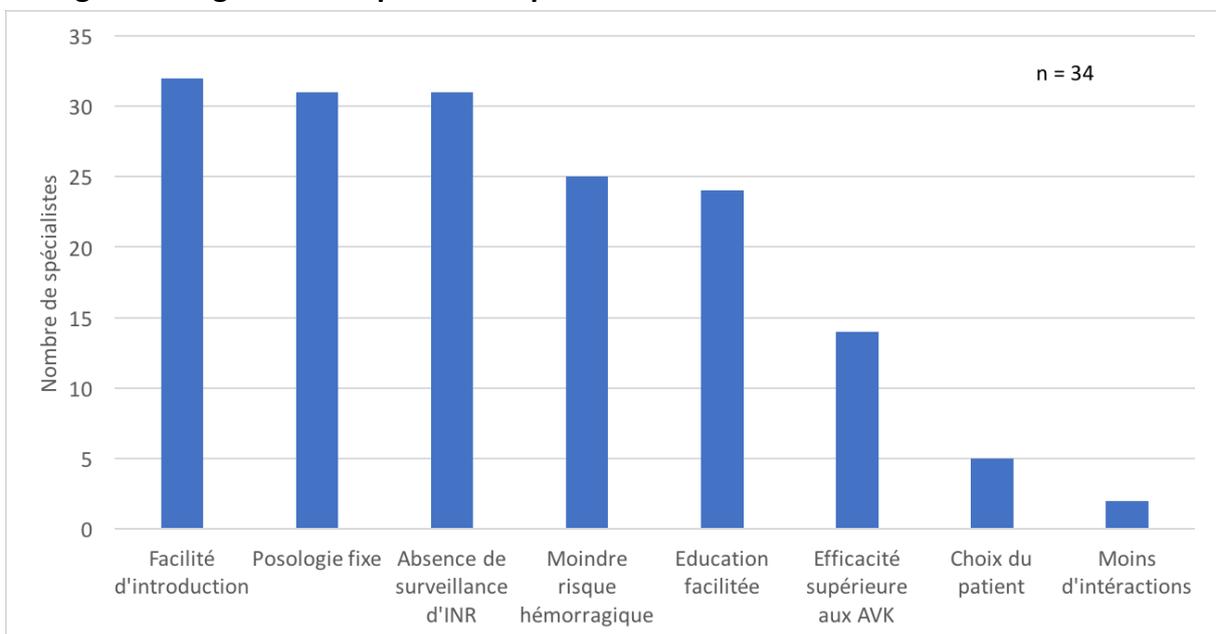


91 % des médecins interrogés ont une préférence quant au choix du traitement anticoagulant, il s'agit d'un AOD pour 83 % d'entre eux, et d'un AVK pour 17 %.

La totalité des 34 spécialistes préférant les AOD est âgée de moins de 60 ans ($p < 0,0001$), et la totalité des 7 spécialistes qui préfèrent les AVK a plus de 60 ans ($p < 0,0001$).

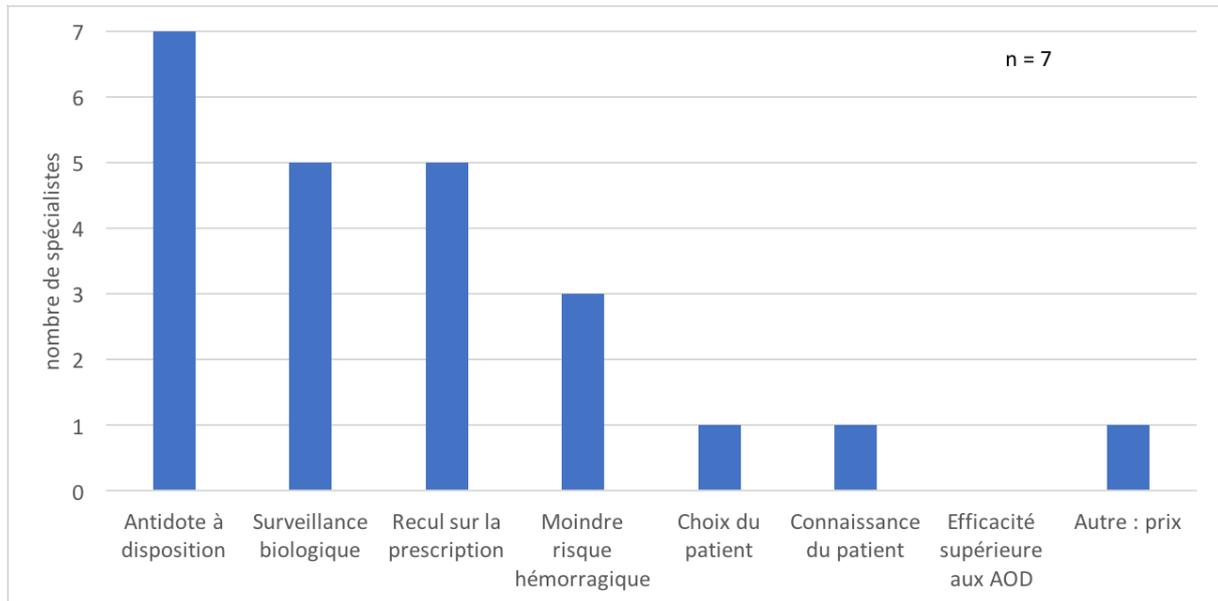
Les arguments qui les font préférer un traitement anticoagulant plutôt que l'autre, sont listés dans les figures 6 et 7 ci-dessous.

Figure 6 : Arguments de préférence pour les AOD.



Plus de 90 % des médecins préférant les AOD citent la facilité d'introduction, la posologie fixe et l'absence de surveillance d'INR comme arguments de choix.

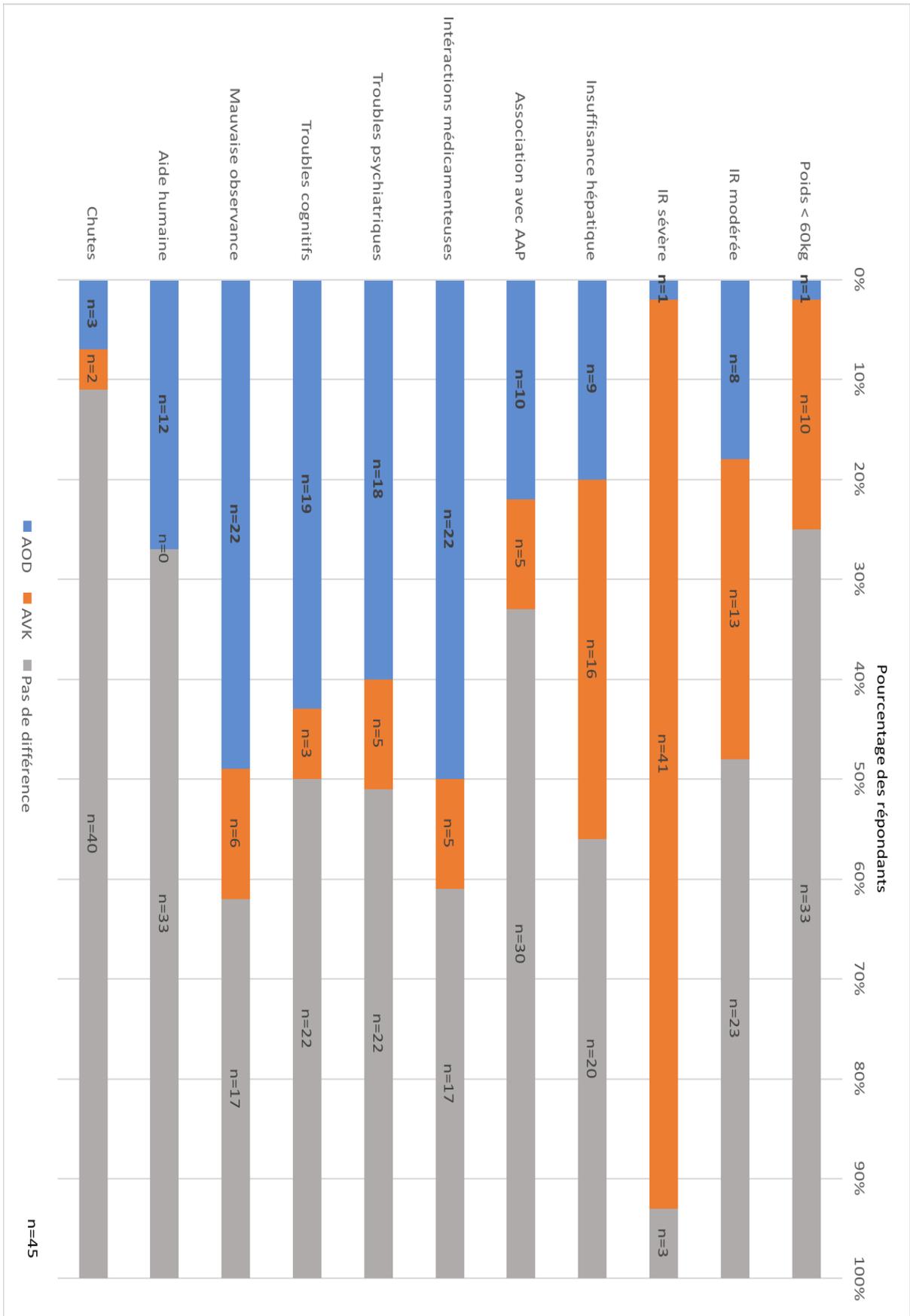
Figure 7 : Arguments de préférence pour les AVK.



L'existence d'un antidote est reconnue chez la totalité des médecins préférant les AVK aux AOD.

Les critères influençant le choix de l'anticoagulation sont présentés dans la figure 8.

Figure 8 : Critères influençant le choix de l'anticoagulation.



Pour la majorité des spécialistes interrogés, la présence d'un poids inférieur à 60 kg, d'une insuffisance rénale modérée, d'une association avec un antiagrégant plaquettaire, de chutes fréquentes et d'une aide humaine, ne sont pas des facteurs déterminant le choix d'un traitement anticoagulant particulier.

Près de la moitié des médecins répondants préfèrent les AOD lorsqu'il existe des interactions médicamenteuses (50 %), un risque de mauvaise observance (49 %), des troubles cognitifs (43 %), ou psychiatriques (40 %).

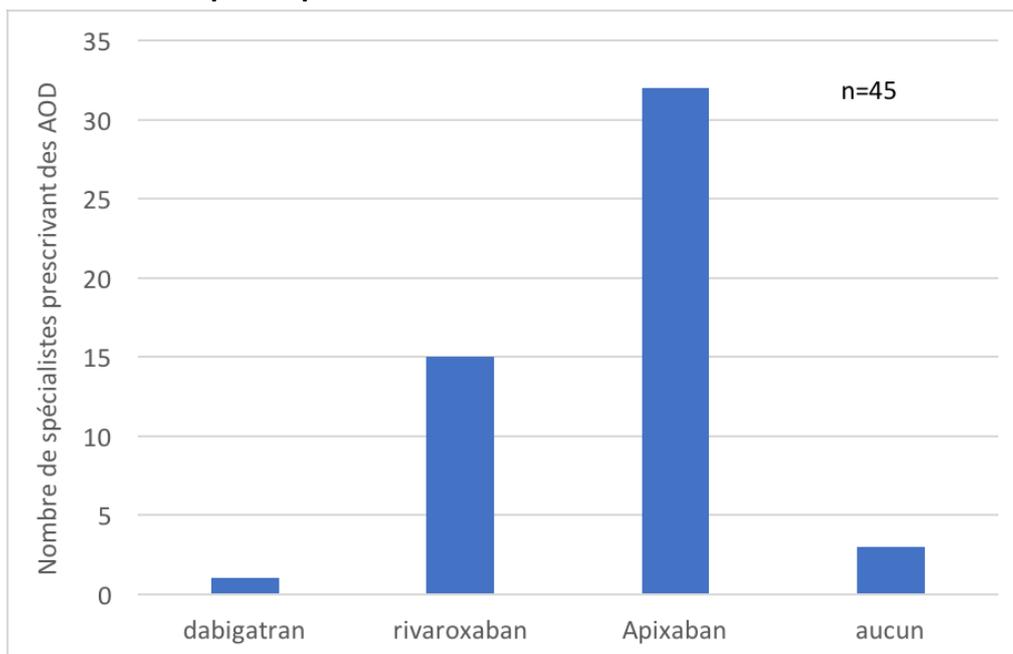
En cas d'insuffisance rénale sévère, 91 % des médecins choisissent un AVK.

Parmi les spécialistes interrogés, 4 % déclarent remettre en question le traitement anticoagulant à partir de deux chutes par an ; 39 % le remettent en question à partir d'une chute par mois ; 39 % également à partir d'une chute par semaine ; et 18 % des médecins le remettent en question pour une chute par jour.

5. Particularités des AOD chez les personnes âgées

La figure 9 ci-dessous illustre la proportion des différents AOD prescrits par les médecins de notre étude.

Figure 9 : Choix de prescription entre les différents AOD.

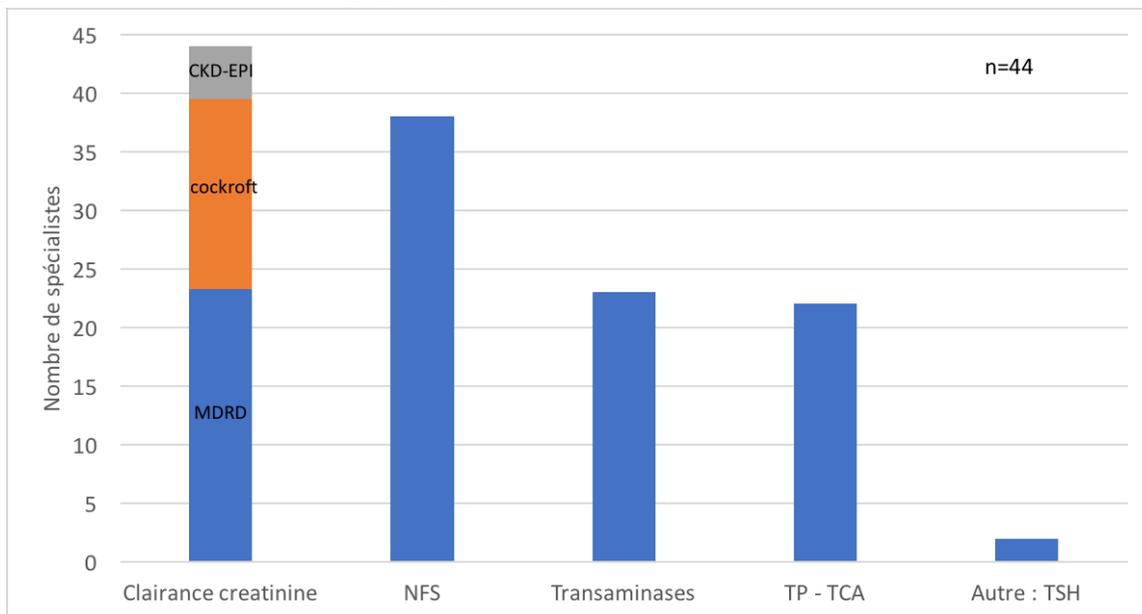


Pour initier un traitement par AOD, 61 % des médecins répondants choisissent l'apixaban. Ils évoquent comme justification une élimination rénale moindre (32 %), moins d'effets indésirables (26 %), une meilleure efficacité (19 %).

Ils sont 31 % à préférer le rivaroxaban, majoritairement (56 %) pour sa prise quotidienne unique.

Avant l'introduction d'un traitement par AOD, 98 % des spécialistes de l'étude réalisent un bilan biologique ; les paramètres biologiques prescrits sont résumés dans la figure 10.

Figure 10 : Paramètres biologiques prescrits.



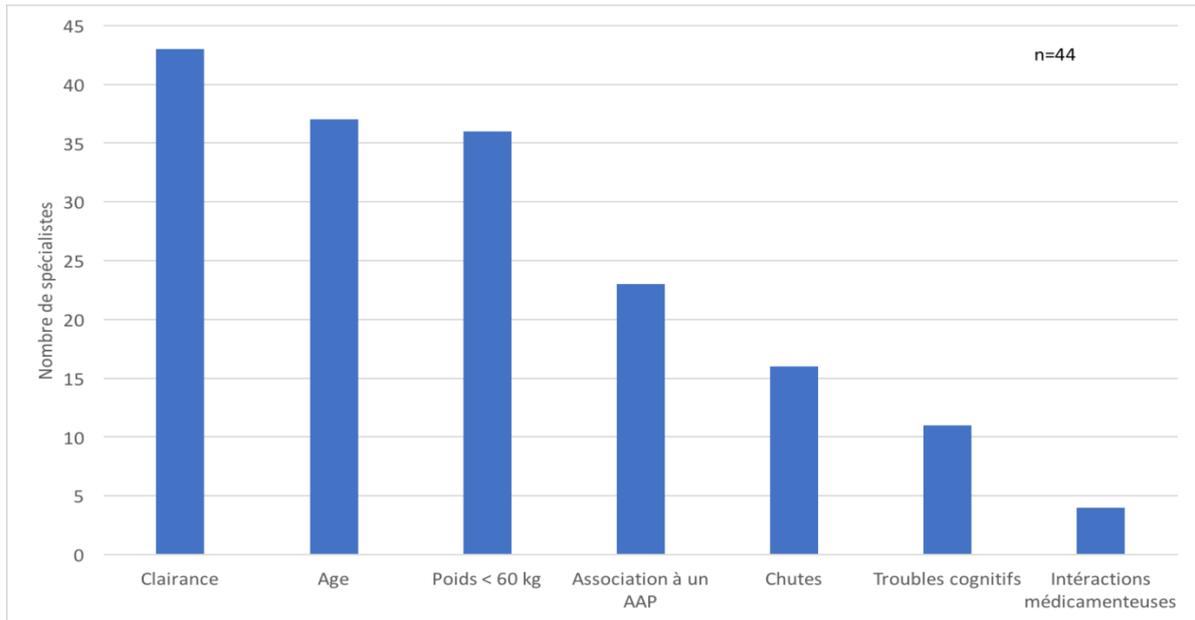
La totalité des médecins demandant une biologie évalue la fonction rénale : 68 % avec la clairance selon MDRD, 48 % avec Cockcroft, 14 % avec CKD-EPI, 4 % avec la créatinine.

Ils sont 86 % à prescrire une NFS et 52 % demandent les transaminases. La moitié des répondants demande aussi un bilan de coagulation.

Dans notre étude, 98 % des médecins interrogés ont réalisé une réduction de dose de l'AOD chez un sujet âgé.

Les facteurs pris en compte pour réduire la posologie de l'AOD sont décrits dans la figure 11.

Figure 11 : Facteurs pris en compte pour la réduction de posologie des AOD.



Pour 98 % des spécialistes, la clairance de la créatinine est un facteur à prendre en compte pour réduire la dose de l'AOD. Parmi eux :

- 27 % diminuent la posologie devant une clairance inférieure à 30 mL/min,
- 27 % la diminuent devant une clairance inférieure à 40 mL/min,
- 27 % pour une clairance inférieure à 50 mL/min,
- 10 % pour une clairance inférieure à 60 mL/min,
- 10 % la diminuent devant une créatinine > 130 µmolL.

Parmi les médecins répondeurs, 84 % prennent en compte l'âge pour décider de réduire la posologie de l'AOD,

- 6 % diminuent la posologie pour un âge supérieur à 75 ans,
- 52 % la diminuent devant un âge supérieur à 80 ans,
- 27 % pour un âge supérieur à 85 ans,
- 15 % pour un âge supérieur à 90 ans.

Ils sont une majorité à la réduire devant un poids inférieur à 60 kg (82 %), et en association avec un antiagrégant plaquettaire (53 %). A noter que 36 % des médecins répondeurs la réduisent devant la survenue de chutes.

6. Prescription des AOD selon la spécialité : cardio/neuro vs gériatre

Notre étude montre que le groupe associant cardiologues et neurologues (groupe CN) prescrit significativement plus d'AOD que les gériatres, ($p=0,02$).

On ne retrouve pas de différence significative quant aux arguments faisant préférer les AOD entre les deux groupes (cf tableau 6).

Tableau 6 : Arguments en faveur des AOD.

Critères listés de préférence AOD	Cardiologues + neurologues (n=30)	Géiatres (n=4)	<i>p value</i>
Posologie fixe, n(%)	28 (93%)	3 (75%)	0.3
Education thérapeutique jugée plus simple, n(%)	20 (67%)	4 (100%)	0.3
Absence INR, n(%)	27 (90%)	4 (100%)	1
Choix du patient, n(%)	4 (13%)	1 (25%)	0.5
Moins de risque hémorragique, n(%)	23 (77%)	2 (50%)	0.3
Efficacité jugée supérieure aux AVK, n(%)	12 (40%)	2 (50%)	1
Autres :			
<i>Moins d'interactions médicamenteuses, n(%)</i>	2 (6%)	-	-
<i>Rapidité d'action n(%)</i>	1 (3%)	-	-

Notre étude ne révèle pas de différence significative entre le groupe CN et les gériatres concernant les critères pouvant influencer le choix de l'anticoagulation (tableau 7).

Tableau 7 : Critères influençant la prescription d'AVK ou AOD entre les sous-groupes.

Critères de préférence AVK/AOD	Cardiologues + neurologues (n=35)	Gériatres (n=10)	<i>p value</i>
Poids < 60 kg, n(%)	AVK : 10(29%) AOD : 1(3%)	AVK : 0 AOD : 0	0,07
Antécédent d'insuffisance rénale modérée, n(%)	AVK : 10(29%) AOD : 7(20%)	AVK : 3(30%) AOD : 1(10%)	0,9
Antécédent d'insuffisance rénale sévère, n(%)	AVK : 32(91%) AOD : 0	AVK : 9(90%) AOD : 1(10%)	0,3
Antécédent d'insuffisance hépatique, n(%)	AVK : 13(37%) AOD : 5(14%)	AVK : 3(30%) AOD : 4(40%)	0,3
AAP associé, n(%)	AVK : 3(9%) AOD : 10(29%)	AVK : 2(20%) AOD : 0	0,1
Risque d'interactions médicamenteuses, n(%)	AVK : 5(14%) AOD : 17(49%)	AVK : 0 AOD : 5(50%)	0,6
Antécédent de maladie psychiatrique, n(%)	AVK : 4(11%) AOD : 15(43%)	AVK : 1(10%) AOD : 3(30%)	0,8
Antécédent de démence, n(%)	AVK : 1(3%) AOD : 16(46%)	AVK : 2(20%) AOD : 3(30%)	0,2
Risque de mauvaise observance, n(%)	AVK : 4(11%) AOD : 17(49%)	AVK : 2(20%) AOD : 5(50%)	0,7
Présence d'une aide humaine, n(%)	AVK : 0 AOD : 9(26%)	AVK : 0 AOD : 3(30%)	1
Antécédent de chute, n(%)	AVK : 1(3%) AOD : 2(6%)	AVK : 1(10%) AOD : 1(10%)	0,3

Cependant, on souligne une tendance à la préférence des AVK dans le groupe CN lorsque le poids est inférieur à 60 kg, ($p=0,07$).

Notre travail retrouve une différence significative sur le choix de l'AOD entre les sous-groupes CN et gériatres, ($p=0,01$) (cf tableau 8).

Tableau 8 : Choix de l'AOD.

Préférence AOD	CN (n=40)	Gériatre (n=11)
apixaban	23 (57,5 %)	9 (82 %)
rivaroxaban	14 (35 %)	1 (9 %)
dabigatran	0	1 (9 %)
pas de préférence	3 (7,5 %)	0

Les différents facteurs de risque motivant une réduction de dose des AOD sont regroupés dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Critères retenus pour une réduction de dose des AOD.

Critères de réduction de dose des AOD	Cardiologues + neurologues (n=34)	Géiâtres (n=10)	<i>p value</i>
Age,	31 (91%)	6 (60%)	0.036
≥ 75 ans,	2 (6%)	-	1
≥ 80 ans,	13 (42%)	4 (67%)	1
≥ 85 ans,	8 (26%)	1 (17%)	0.67
≥ 90 ans,	3 (10%)	-	1
Clairance par CG,	33 (97%)	10 (100%)	1
< 30ml/min,	10 (30%)	1 (10%)	0.30
< 50 ml/min,	16 (48%)	6 (60%)	0.49
< 60 ml/min,	3 (9%)	1 (10%)	0.85
Association à AAP,	23 (68%)	3 (30%)	0.06
Poids < 60 kg,	29 (85%)	7 (70%)	0.39
Antécédent de démence,	10 (29%)	1 (10%)	0.40
Antécédent de chute(s),	14 (41%)	2 (20%)	0.29
Risque d'interactions médicamenteuses,	4 (12%)	-	0.56

L'âge est un facteur significatif de réduction de dose pour le groupe CN ($p=0,036$). Les cardiologues et neurologues réalisent plus de réduction de dose de l'AOD que les géiâtres

pour un âge élevé. Près de la moitié d'entre eux diminue la posologie de l'AOD devant un âge supérieur à 80 ans, seuil retenu également par la majorité des gériatres.

De plus, l'association à un AAP semble être un critère plus pris en compte pour la réduction de dose des AOD dans le groupe CN que chez les gériatres, à la limite de la significativité ($p = 0,06$).

7. Relation avec médecin généraliste/ gériatre

Dans notre étude, 84 % des médecins ne demandent pas l'avis du médecin traitant quant au choix de l'anticoagulation. Les raisons citées sont un manque de temps, un avis inutile devant une prescription du recours du spécialiste.

Les sept spécialistes qui prennent l'avis du médecin traitant le font afin d'évaluer les facteurs de risque, contre-indications éventuelles au traitement anticoagulant et dans le cadre d'un parcours coordonné, pour améliorer le suivi biologique, clinique.

Parmi les spécialistes (cardiologues et neurologues) interrogés, 66 % souhaitent une expertise gériatrique pour certains patients concernant le choix de l'anticoagulation. Ils désireraient une évaluation plus complète et globale des critères de fragilité, notamment le risque de chutes, le risque hémorragique, l'état nutritionnel, et cognitif. Leur objectif est de mieux « évaluer la balance risques/bénéfices », participant à une démarche de « coordination multidisciplinaire ».

1. Représentativité de l'échantillon

La grande majorité des spécialistes initiant un traitement anticoagulant chez les personnes âgées de plus de 75 ans sur le secteur sanitaire palois a répondu à notre enquête (92 %). Il s'agit de cardiologues à 65 %, de gériatres à 22 % et de neurologues à 13%. 56 % des médecins répondants ont un exercice hospitalier dont 31 % des cardiologues et 100 % des gériatres (100% des neurologues également mais les neurologues libéraux n'ont pas été inclus volontairement dans notre étude).

Ces résultats sont en accord avec les chiffres régionaux du Conseil National de l'Ordre des Médecins qui publie chaque année un atlas de la démographie médicale (91).

2. Quid de l'anticoagulation

2.1. Proportion des différentes thérapeutiques

Dans notre étude, la majorité des spécialistes estime que parmi les patients âgés porteurs de FANV, moins de 5 % ne reçoivent aucun traitement à visée antithrombotique (75 %) et moins de 5 % sont traités par un antiagrégant plaquettaire (62 %). Cela est en accord avec les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2016, qui préconisent un traitement anticoagulant (24).

Toutefois, ils sont respectivement 25 ou 38 % à penser qu'entre 5 et 25 % de leurs patients ne reçoivent pas d'anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire seul. En effet, malgré ces recommandations, la fibrillation auriculaire est insuffisamment anticoagulée, particulièrement chez les personnes âgées. Dans la littérature, la sous-anticoagulation est, selon les études, comprise entre 30 et 50 %, y compris chez des patients à haut risque d'évènements thromboemboliques (84)(92)(7).

La grande majorité des patients âgés en FANV reçoit un traitement anticoagulant ; la proportion des AVK et AOD semble similaire, avec une légère tendance à une supériorité des AOD. Ces chiffres montrent que les spécialistes prescrivent fréquemment les AOD et ont suivi davantage ces dernières années, les recommandations européennes, plutôt que les recommandations françaises qui préconisaient jusqu'en 2018 les AVK en première intention (69)(41).

Une enquête sur la prescription d'anticoagulants par la méthode de l'audit clinique a été réalisée en 2013 et 2016, concernant la population des patients nécessitant une anticoagulation, hospitalisés dans le service de médecine vasculaire à l'Hôpital Saint-André de Bordeaux (93). Plus de la moitié des patients étudiés était âgée de plus de 75 ans. Cette

étude montre que le choix de l'anticoagulant prescrit s'est modifié en 2016 : les AOD représentent presque 60% des prescriptions, trois fois plus qu'en 2013. Concernant la FANV, les AOD sont devenus les principaux anticoagulants prescrits, à hauteur de 57 %, contre 40 % pour les AVK, contrairement à 2013 avec 26 % d'AOD prescrits contre 65 % d'AVK.

2.2. Préférence AOD/AVK

L'équilibre de l'INR est un problème fréquemment retrouvé chez 84 % des spécialistes de notre étude. Ces derniers choisissent de changer d'anticoagulant pour un AOD pour 83 % d'entre eux et 4 % choisissent d'arrêter l'anticoagulation. Un seul parmi les 45 spécialistes répondants ajoute la possibilité de changer d'AVK, réaction non proposée dans le questionnaire qui aurait probablement rapporté plus de suffrage.

L'étude sur laquelle nous nous sommes appuyées pour réaliser la nôtre évaluait la prescription des AOD chez les médecins généralistes pour les personnes âgées porteuses de FANV sur le secteur sanitaire palois. Dans cette étude, 64 % des médecins généralistes interrogés rencontraient ce problème, ils n'étaient que 16 % en 2015 à changer pour un AOD et 14 % à arrêter l'anticoagulation (8). Cela illustre bien l'augmentation importante de l'utilisation des AOD ces dernières années et leur prescription majoritairement initiée par les spécialistes autres que généralistes.

Parmi les 91 % des spécialistes ayant une préférence pour un anticoagulant, 83 % préfèrent les AOD par rapport aux AVK.

De façon significative, l'âge est un facteur déterminant pour le choix de l'anticoagulant : en effet, les spécialistes de moins de 60 ans choisissent davantage les AOD ($p < 0,001$). Cela peut s'expliquer par une habitude de prescription, avec une classe thérapeutique sortie il y a moins de dix ans sur le marché.

De plus, les cardiologues et neurologues optent plus pour les AOD que les gériatres ($p = 0,002$). L'étude de Fuchs sur la prescription des anticoagulants dans la FA chez la personne âgée confirme cette différence : 50 % des cardiologues de l'étude ont choisi un AOD tandis que 90 % des gériatres préféraient un AVK ($p = 0,001$) (84). Cette tendance peut s'expliquer comme nous l'avons vu précédemment par une des limites principales des études de phase III des AOD qui est l'absence de données chez les sujets très âgés, polyopathologiques et fragiles (90). Cependant, les récentes méta-analyses sont très rassurantes sur l'utilisation des AOD chez les personnes âgées (94).

Enfin, la majorité des médecins préfère les AOD pour leur facilité d'introduction, leur posologie fixe, l'absence de surveillance d'INR, un moindre risque hémorragique et une éducation facilitée.

Ce dernier critère s'entend facilement par la posologie fixe et l'absence d'INR. Dans notre enquête, nous n'avons pas étudié l'éducation réalisée avec la prescription d'une

anticoagulation, car nous n'estimions pas de différence notable quant à l'éducation à faire pour un AVK ou un AOD, restant très importante pour tout type d'anticoagulation. Toutefois il est important de ne pas sous-estimer l'importance de l'éducation pour les AOD. En effet, de nombreuses études soulignent un manque d'éducation thérapeutique des patients recevant des AOD, ils présentent peu de compétences pour la gestion au quotidien de leur traitement, encore plus particulièrement s'ils n'ont pas été précédemment traités par AVK (95)(96).

A noter que les spécialistes qui préfèrent les AVK citent tous comme arguments de choix l'existence d'un antidote, devant le recul sur la prescription et la surveillance biologique.

Ce sont les mêmes arguments en faveur des AOD et AVK que nous retrouvons dans la littérature (97).

2.3. Critères de choix pour l'anticoagulation

2.3.1. Pas de différence AVK/AOD

Devant un antécédent d'insuffisance rénale modérée, d'association avec un antiagrégant plaquettaire ou devant la survenue de chutes, notre étude n'a pas montré de différence quant à la prescription spécifique d'un anticoagulant chez les personnes âgées. Ces résultats se veulent rassurants car en accord avec les dernières recommandations qui ne prévoient pas de contre-indications ni de précautions d'emploi lors de la présence de ces facteurs de risque.

Un poids inférieur à 60 kg n'est pas un critère influençant un anticoagulant plutôt que l'autre pour 75% des médecins répondants. Toutefois, parmi les 11 médecins pour qui ce critère compte dans le choix de l'anticoagulant, 10 vont prescrire un AVK. De plus, notre étude montre que les cardiologues et neurologues ont tendance à préférer davantage les AVK devant un poids inférieur à 60 kg, que les gériatres ($p=0,07$).

On retrouve peu de sources dans la littérature sur l'influence d'un poids faible sur la prescription médicamenteuse, notamment chez la personne âgée. Certes, l'amaigrissement est un des nombreux facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé (98).

La dénutrition augmente la fraction libre active de l'anticoagulant et expose à un risque de surdosage des AVK ou d'instabilité de l'INR (99).

Dans les recommandations, seul l'apixaban doit être prescrit à une dose réduite lorsque le poids est inférieur à 60 kg, (quand il est associé à un autre facteur de risque). En effet, comparé aux sujets pesant entre 65 à 85 kg, un poids < 50 kg a été associé à une exposition d'apixaban supérieure de 30%. On peut ainsi supposer que les médecins préférant les AVK devant un poids faible ont généralisé ces données à l'ensemble des AOD,

d'autant plus que l'apixaban apparaît être l'AOD de prédilection, comme nous le reverrons ultérieurement.

Pour la moitié des médecins répondants, les troubles cognitifs et psychiatriques, sont des facteurs qui n'influencent pas le choix du type d'anticoagulant. Parmi l'autre moitié, 80 % vont préférer un AOD en présence de ces troubles. Pour justifier ce choix, on peut citer l'étude de van Deelen qui a montré, chez les patients de plus de 70 ans avec FA et traités par AVK, qu'un MMSE (Mini-Mental State Examination) < 23 était associé significativement à un risque de déséquilibre de l'INR ([OR] 2.77; 95% CI 1.13, 6.74) (100).

Il existe aussi une relation entre dépression et maladies cardiovasculaires chez le patient âgé (99). Le vieillissement serait associé à une diminution de l'activité vagale cardiaque et, chez le patient dépressif, la baisse de la capacité du système cardiovasculaire à répondre à un changement serait accentuée. Par ailleurs, les symptômes dépressifs diminuent l'observance. Ainsi l'étude ThrombEVAL a montré que les patients déprimés comparés aux patients non déprimés avaient une observance plus faible, des contrôles biologiques moins fréquents, plus d'effets indésirables non spécifiques et étaient moins satisfaits de leur traitement et de leur relation avec leur médecin. Enfin, le TTR des patients déprimés était plus faible et diminuait avec la sévérité de la dépression (101).

Ces études peuvent expliquer la crainte de troubles cognitifs et dépressifs responsables d'un risque accru d'anticoagulation inefficace. Cependant ces résultats ne concernent que le traitement par AVK car la mesure de son efficacité et de sa prise est possible avec l'INR, contrairement aux AOD. Afin de vérifier les effets de ces troubles sur les AOD, on pourrait réaliser des dosages d'anti Xa, avec l'accord du laboratoire, chez les patients souffrant de troubles cognitifs et dépressifs, pour s'assurer de la prise orale.

La présence d'une aide humaine à la surveillance de prise médicamenteuse ne joue pas sur le choix d'une classe d'anticoagulant selon 75 % des médecins de l'enquête. Notre question n'était pas dans ce sens, mais on peut supposer que l'existence d'aide extérieure contribue à la prescription d'une anticoagulation en général chez une personne âgée. En effet, l'isolement social est fréquemment retrouvé comme frein à une anticoagulation chez le patient fragile (92)(99)(84).

L'insuffisance hépatique est majoritairement un critère n'influençant pas le choix d'une classe d'anticoagulant, selon 44 % des spécialistes répondants. 36 % préfèrent les AVK contre 20 % qui choisissent les AOD. On pouvait s'attendre à une plus nette proportion de médecins pour qui cette comorbidité n'entraîne pas en jeu dans le choix de l'anticoagulant car les atteintes hépatiques sévères sont des contre-indications communes à l'utilisation des AVK et des AOD (3). Cependant, notre questionnaire cite seulement « une insuffisance hépatique », sans la notion de « sévérité », ce qui peut être à l'origine d'un biais de réponse.

2.3.2. En faveur des AVK

Parmi les participants, 91 % ont répondu prescrire un AVK devant un antécédent d'insuffisance rénale sévère. Ces chiffres sont en accord avec les différentes recommandations qui contre-indiquent le dabigatran lors d'insuffisance rénale sévère. Ces recommandations stipulent une prudence et une adaptation posologique du rivaroxaban et de l'apixaban devant une insuffisance rénale sévère et ne recommandent pas ces deux AOD lors d'insuffisance rénale terminale. Il faut néanmoins mentionner que dans les essais de phase III ROCKET-AF et ARISTOTLE étudiant le rivaroxaban et l'apixaban, les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ont été exclus. Or, cette atteinte est fréquente : en France, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est estimée à 10%. Des études sont actuellement en cours concernant les AOD chez les patients insuffisants rénaux sévères et dialysés.

2.3.3. En faveur des AOD

Face à un risque d'interactions médicamenteuses, la moitié des médecins de notre étude prescrit davantage un AOD. En effet selon les diverses études, les AOD semblent avoir moins d'interactions médicamenteuses que les AVK (5). Ils sont tout de même près de 40% à déclarer ne pas avoir de préférence quant au choix de l'anticoagulant devant ce risque.

Le risque de mauvaise observance est décrit par la même proportion de spécialistes : ils prescrivent majoritairement un AOD en présence d'un risque accru de mauvaise observance. Ce choix en faveur des AOD est retrouvé dans l'audit clinique de Blasac sur la prescription d'anticoagulants dans le service de médecine vasculaire de Bordeaux (93). On peut supposer que ces médecins craignent un déséquilibre de l'INR en cas de mauvaise prise médicamenteuse. Cependant, dans leur mise au point avec focus chez le sujet fragile, Vogel et al expliquent que les AVK sont à privilégier aux AOD en raison de leur demi-vie d'élimination plus longue (maintien plus prolongé de l'effet anticoagulant en cas d'oubli d'une prise) et de la possibilité de vérifier le degré d'anticoagulation par le contrôle des INR (3).

3. Quid des chutes

L'antécédent de chutes n'est pas un critère déterminant pour le choix de l'anticoagulant dans notre étude. C'est néanmoins un critère important quant à la décision de l'anticoagulation. En effet, 43 % des médecins répondants remettent en cause le traitement devant des patients qui chutent une fois par mois, ils sont 82 % à le remettre en cause à partir d'une chute par semaine.

Les chutes répétées sont fréquentes avec une prévalence chez les personnes âgées pouvant atteindre 25 % et concernent majoritairement les plus de 75 ans et ceux présentant un état fragile. Elles sont associées à une forte morbi-mortalité accélérant le processus de perte d'autonomie, et à un taux d'institutionnalisation élevé pouvant atteindre 40 % des personnes. Selon l'HAS, le caractère répétitif des chutes est considéré à partir du moment où la personne a fait au moins deux chutes sur une période de 12 mois (102).

Dans la littérature, la crainte d'une chute est l'une des raisons qui expliquent qu'un nombre important de patients âgés n'a pas de traitement anticoagulant alors qu'ils pourraient en bénéficier. Dans l'étude de Fuchs de 2015, le taux de prescription d'un anticoagulant diminue en fonction de la fréquence des chutes : passant de 33 % dans le cadre d'une chute par mois à 5 % lors d'une chute par semaine (84).

Or, pour la warfarine, il a été montré qu'un sujet âgé porteur de FA devrait chuter une fois par jour pour compenser le bénéfice du traitement anticoagulant (3). La méthodologie de la modélisation mathématique utilisée reste toutefois discutable.

Ainsi, le rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant chez le patient « chuteur » en FA est débattu. En effet, la complication la plus redoutée par les médecins prescripteurs en cas de chute est l'hémorragie intracrânienne (99).

Une étude prospective française publiée en 2014 incluant 7000 patients hospitalisés pour FA, montre que les patients avec des antécédents de chute étaient moins souvent sous traitement anticoagulant que les patients qui n'avaient jamais chuté (103).

Parmi les patients sous anticoagulation, ceux avec des antécédents de chute avaient un risque plus élevé d'AVC ou de thrombose systémique (HR 5,19 ; IC 95 %, 2,1-12,6 ; $p < 0,0001$), d'hémorragie majeure (HR 3,32 ; 1,23-8,91 ; $p = 0,02$) et de mortalité toutes causes confondues (HR 3,69 ; 1,52-8,95 ; $p = 0,04$), mais le risque d'hémorragie intracrânienne n'était pas augmenté (HR 4,20 ; 0,58-30,48 ; $p = 0,16$). Les auteurs soulignent cependant que ces événements restent rares.

Par ailleurs, de nombreuses études montrent que parmi les patients chuteurs, les complications hémorragiques graves ne sont pas plus fréquentes chez les patients sous anticoagulant.

Dans l'étude de Chiu et al. publiée en 2018, qui analysait 332 000 patients de plus de 65 ans hospitalisés pour chute (dont 75 % âgés de plus de 75 ans), il est montré que seulement 5 % étaient considérés comme « chuteur fréquent » (à savoir au moins 2 chutes en 6 mois) (104). Parmi ces 5 %, seulement 5 % avaient chuté 3 fois ou plus dans la même période.

Les patients âgés de plus de 85 ans chutent significativement plus souvent ($p < 0,01$), de même que les patients présentant le plus de comorbidités ($p < 0,01$).

En comparant les patients sous anticoagulant et ceux n'en recevant pas, les auteurs soulignent qu'il y a autant de chutes fréquentes dans les deux groupes. Pourtant, le taux de survenue d'hémorragie est similaire. Cependant, en cas de saignement, les patients sous anticoagulant ont un taux de décès trois fois plus élevé ($p < 0,01$). Il faut souligner que cette étude n'inclut que les patients hospitalisés pour chute donc potentiellement plus fragiles et/ou présentant une chute plus sévère que chez des patients ambulatoires.

Le risque de chute ne doit pas être évalué séparément car il existe une association épidémiologique forte entre chute, troubles cognitifs, et dénutrition (3).

Il ne doit pas être une contre-indication à lui seul à la mise en place d'un traitement anticoagulant oral. Des syndromes gériatriques autres que la chute sont donc à prendre en considération dans la décision d'instaurer ou de poursuivre ce traitement chez le patient chuteur.

On pourrait ainsi organiser une hospitalisation en hôpital de jour gériatrique pour bilan de chute avant d'arrêter un traitement anticoagulant chez un patient âgé chuteur.

4. Quid des AOD

4.1. Préférence pour l'apixaban

Soixante-trois pour cent des médecins de notre étude choisissent l'apixaban lors d'une prescription d'anticoagulation par AOD, 29 % préfèrent le rivaroxaban. Cette proportion est retrouvée dans l'étude de Blasac sur la prescription des anticoagulants dans un service de médecine vasculaire (93). Ces chiffres illustrent les recommandations de l'HAS qui déclare que l'apixaban a le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt versus warfarine (41).

Lors de l'instauration d'un AOD, les cardiologues et neurologues ne prescrivent pas la même molécule que les gériatres ($p = 0,01$). Parmi les cardiologues et neurologues, 57 % prescrivent l'apixaban, 35 % le rivaroxaban. Tandis que chez les gériatres, 82 % choisissent l'apixaban.

Concernant le dabigatran, seulement 2 % des médecins répondants le prescrivent. Or, c'est le seul AOD à posséder un antidote spécifique, qui, comme nous l'avons précédemment vu, est le principal avantage des AVK recherché par la totalité des spécialistes préférant cette classe d'anticoagulant. Cela illustre bien le recul de prescription du dabigatran, qui, malgré le cumul des différents arguments de prescription, est l'AOD le moins utilisé (93).

4.2. Réalisation d'un bilan biologique

Parmi les 98 % des médecins réalisant un bilan biologique avant l'instauration d'un AOD, la totalité évalue la fonction rénale, suivant les recommandations européennes et françaises.

Cependant, ils ne sont pas d'accord sur la méthode d'estimation de la fonction rénale. En effet, une grande majorité calcule le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule MDRD (68 %), 14 % selon CKD-EPI, et 48 % mesurent la clairance selon Cockcroft ; 4 % ne dosent que la créatininémie.

Selon les recommandations de la HAS, le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique doit reposer sur une estimation du DFG, et non plus par l'estimation de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault (105). La fiabilité des méthodes utilisées a été évaluée par la HAS en 2011 et c'est l'équation CKD-EPI qui présente les meilleures performances en termes d'exactitude pour l'estimation du DFG.

Cependant, la HAS ne peut pas se prononcer sur la validation de cette équation chez les patients âgés de plus de 75 ans, ou dénutris, ou présentant un poids extrême ou des variations de la masse musculaire.

De plus, la HAS attire l'attention sur les difficultés liées au calcul des posologies des médicaments dont les résumés des caractéristiques du produit (RCP) mentionnent une adaptation des posologies en fonction de la clairance de la créatinine estimée avec la formule de Cockcroft. C'est en effet le cas pour les études concernant les AOD.

C'est pour cette raison que l'ANSM recommande d'évaluer la fonction rénale par le calcul de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft, avant la mise en route d'un traitement par AOD (50).

Dans la population spécifique du sujet âgé, MDRD et CKD-EPI donnent un résultat plus élevé par rapport à Cockcroft, les gériatres proposent donc plus souvent, d'adapter les doses de médicament en fonction de Cockcroft sur la base du principe de précaution.

Devant ces recommandations différentes, on comprend donc aisément la discordance de prescription des médecins interrogés. Il serait ainsi souhaitable de revoir ces RCP pour permettre d'adapter les posologies des médicaments en fonction du DFG estimé par l'équation CKD-EPI ou de trouver une nouvelle formule afin d'estimer spécifiquement le DFG chez la personne âgée.

Comme le recommande les différentes sociétés savantes, 86 % des médecins de notre étude réalisent un dosage de l'hémoglobine, mais seulement 52 % évaluent la fonction hépatique. De plus, ils sont 50 % à réaliser un bilan de coagulation, non recommandé lors de la prescription initiale d'un AOD, ni lors du suivi (50).

4.3. Réduction de dose

La quasi-totalité des médecins de notre étude procède à une réduction de dose chez les personnes âgées. La grande majorité d'entre eux le fait devant des facteurs de risque connus et recommandés par les guides de bonnes pratiques pour la prescription des AOD. Ainsi plus de 80 % des spécialistes réduisent la dose de l'AOD en fonction de la clairance de la créatinine, de l'âge et d'un poids < 60 kg.

Cependant, il n'y a que pour l'apixaban que les diverses recommandations stipulent une réduction de dose devant l'existence de deux de ces trois facteurs de risque. La posologie du rivaroxaban doit être diminuée seulement en fonction de l'insuffisance rénale, aucun ajustement n'est nécessaire selon l'âge ou le poids. Le dabigatran ne doit pas non plus être sous-dosé devant un poids faible mais l'être selon la fonction rénale et l'âge.

Ces déclarations peuvent s'expliquer par notre questionnaire lui-même. En effet, nous avons posé la question de la réduction de dose de manière générale, commune à tout AOD, sans précision de la molécule, ce qui a pu pousser les médecins interrogés à déclarer une « généralisation » de leurs pratiques.

De plus, leur préférence pour l'apixaban peut aussi justifier ces réponses en raison de leurs habitudes de prescription. Toutefois, dans toutes les réponses au questionnaire, aucun répondeur n'a précisé pour quelle(s) molécule(s) un facteur lui faisait réduire la dose.

Ainsi, à cause d'un manque de précision de notre questionnaire, nous ne pouvons savoir si le critère du poids < 60 kg par exemple, est bien pris en compte seulement pour l'apixaban ou si le rivaroxaban et/ou le dabigatran sont sous-dosés de façon injustifiée dans ce cas.

Il faut tout de même indiquer que la formulation de cette question était réfléchie, généralisée de manière à ce qu'elle soit facilement comprise et obtienne un maximum de réponses. De plus, aucun des spécialistes de notre panel test n'a remarqué de difficultés à répondre à cette question.

Concernant la réduction de dose réalisée par rapport à la fonction rénale, les médecins de l'étude ne s'accordent pas du tout sur le même seuil. En effet, ils sont autant (27 %) à baisser la posologie de l'AOD devant une clairance inférieure à 30, 40, ou 50 mL/min ; et autant (10 %) à la diminuer si clairance inférieure à 60 mL/min ou créatininémie > 130 µmol.

La même critique de notre questionnaire peut aussi être soulevée. Mais aucun répondant n'a également noté de différence selon la molécule dont ils réduisent la dose en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale.

Cette absence d'homogénéité pour le seuil de clairance de la créatinine à retenir, afin d'adapter la dose d'AOD, s'explique encore par de multiples seuils recommandés.

Effectivement, la posologie de l'apixaban doit être diminuée lors d'insuffisance rénale sévère, soit une clairance entre 15 et 30 mL/min, mais aussi si créatininémie > 130 µmol en présence d'un autre facteur de risque. Pour la même molécule, l'évaluation de la fonction rénale doit donc se faire de deux façons.

La dose du rivaroxaban doit être abaissée lors d'insuffisance rénale modérée ou sévère, soit une clairance entre 15 et 50 mL/min. Or une insuffisance rénale modérée est définie pour une clairance pouvant aller jusqu'à 60 mL/min.

De façon anecdotique, on peut noter que sur la fiche de bon usage du médicament des anticoagulants oraux dans le cadre de la FANV mise à jour par la HAS en mai 2018, on retrouve deux seuils de clairance différents pour la diminution du rivaroxaban en cas d'insuffisance rénale chronique : l'un de 49 mL/min, l'autre de 29 mL/min sur une autre page (69).

Le dabigatran, quant à lui, doit être prescrit à dose réduite lors d'insuffisance rénale modérée, mais là-aussi avec un seuil de clairance de 50 mL/min. Il est contre-indiqué pour une clairance < 30 mL/min.

On pourrait ainsi souhaiter une uniformisation du seuil de réduction de posologie lors d'insuffisance rénale. Par exemple, serait-il obsolète de retenir uniquement deux seuils de clairance : 30 et 50 mL/min ?

- Baisser la dose d'apixaban devant une clairance < 30 mL/min ou < 50 mL/min si association avec autre facteur de risque ;
- Baisser la dose de rivaroxaban devant une clairance < 50 mL/min ;
- Baisser la dose de dabigatran devant une clairance < 50 mL/min, le contre-indiquer si clairance < 30 mL/min.

La réduction de posologie d'AOD en fonction de l'âge est réalisée pour la stricte majorité des médecins interrogés à partir de 80 ans. Ce seuil est en accord avec les différentes recommandations qui le préconisent pour le dabigatran, ainsi que pour l'apixaban si associé à un autre facteur de risque. Seul le rivaroxaban ne nécessite pas d'adaptation de dose si sujet âgé.

De plus, le fait d'aller voir un cardiologue ou neurologue quand on est âgé est un facteur de risque de réduction de dose par rapport au fait de consulter un gériatre ($p=0,036$). Cela peut s'expliquer par la patientèle spécifique des gériatres pour qui naturellement, ces derniers ont une pratique globale adaptée à un âge avancé.

La moitié des spécialistes déclare réduire la posologie des AOD lors d'une association avec un antiagrégant plaquettaire.

De plus, notre étude tend à montrer que les cardiologues et neurologues diminuent davantage la posologie des AOD que les gériatres, en présence d'un antiagrégant plaquettaire ($p=0,06$).

On retrouve peu de données dans la littérature concernant la crainte d'une antiagrégation plaquettaire sur la prescription d'un AOD. Il est licite de craindre une majoration des complications hémorragiques chez des patients sous double traitement antithrombotique, de surcroît chez des patients âgés dont le risque hémorragique est majoré.

Toutefois, les recommandations de bonnes pratiques ne mentionnent pas de contre-indication aux AOD, ni de réduction de dose à appliquer dans cette situation. De plus, l'association à un antiagrégant plaquettaire est prise en compte lors de l'évaluation des différents scores de risque hémorragique. Il faut donc veiller à réévaluer régulièrement l'indication de ces traitements, particulièrement dès lors qu'ils sont associés, voire de discuter du retrait potentiel d'un antiagrégant plaquettaire en cas d'anticoagulation.

Une minorité de médecins dans notre étude déclarent réduire la dose d'AOD devant des patients qui chutent et qui souffrent de troubles cognitifs, 36 et 25 % respectivement. Ces chiffres sont rassurants car en accord avec les recommandations et nous montrent que les patients chuteurs et/ou déments ne sont pas sous-dosés en traitement anticoagulant.

5. Relations avec médecin traitant/ gériatre

Parmi les cardiologues et neurologues de notre étude, 66 % souhaiteraient une expertise gériatrique afin d'obtenir une évaluation « plus complète et globale » des critères de fragilité que peuvent avoir leurs patients âgés. Ils désirent spécifiquement préciser le risque de chutes, le risque hémorragique, l'état nutritionnel et cognitif de ces patients. Ainsi, ils recherchent une meilleure « balance bénéfices/risques » dans le cadre d'une « coordination multidisciplinaire ».

Des articles très récents basés chacun sur plusieurs études évaluant la sécurité des AOD chez les personnes âgées et les perceptions des différents acteurs des anticoagulants oraux confirment cette attente globale.

Ainsi, selon Patti et al., l'utilisation des AOD chez les personnes très âgées nécessite une évaluation gériatrique complète pour évaluer les comorbidités, la fragilité, la fonction cognitive, le risque de chutes, l'état nutritionnel, la dépression, la polymédication et l'environnement social (106).

Ces auteurs vont un peu plus loin en évoquant une réflexion à faire au cas par cas chez le sujet âgé. Ils préconisent de réaliser une approche individualisée en tenant compte du risque de saignement, d'autres comorbidités et de facteurs liés au patient, plutôt qu'une approche généralisée avec « un médicament unique » pour l'ensemble des personnes âgées.

De plus, les différentes caractéristiques de chaque anticoagulant devraient améliorer notre capacité à adapter au mieux le traitement anticoagulant à chaque patient âgé.

Selon l'étude qualitative de Mas Dalmau et al., les principales préoccupations des médecins qui rendent difficile l'utilisation d'un traitement anticoagulant sont l'incertitude perçue, le besoin de prise de décision individualisée et le sentiment de responsabilité déléguée (92).

Pour faciliter la prescription basée sur une décision individualisée, il faut améliorer la coordination entre les soins primaires et hospitaliers, entre le médecin généraliste et les spécialistes.

Dans notre étude, 84 % des spécialistes ne demandent pas l'avis du médecin traitant quant au choix de l'anticoagulant, car ils jugent son avis inutile et manquent de temps.

Notre question peut être critiquée et nous aurions pu demander si, comme pour l'expertise gériatrique, ils souhaiteraient avoir l'avis du médecin généraliste quant à l'anticoagulation à préférer en fonction des facteurs de risque existant.

En effet, les quelques spécialistes qui prennent l'avis du médecin traitant le font afin d'évaluer les éventuels facteurs de risque, contre-indications au traitement anticoagulant et pour améliorer la surveillance de cette prescription grâce à un parcours de soins coordonné.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les spécialistes qui souhaitent un avis gériatrique veulent préciser les critères de fragilité de leurs patients, leurs risques de chute, d'hémorragie, de dénutrition, de troubles cognitifs... Or, on pourrait penser que les médecins généralistes sont également capables de répondre à ces questions, connaissant bien le mode de vie de leurs patients âgés.

Les principaux facteurs pour les patients de la sous-utilisation de l'anticoagulation sont le manque d'information, de connaissance et de compréhension, de surcroît chez les personnes âgées, moins éduquées comparativement aux patients les plus jeunes (92).

Il est important d'améliorer l'information fournie aux patients, afin de favoriser leur observance, comme le souligne les dernières recommandations de la HAS de 2018 (41). Chaque médecin doit ainsi veiller à informer les sujets âgés de l'importance vitale de la prise du traitement à chaque consultation ou dispensation. Un horaire de prise régulier peut être conseillé.

Cet impératif doit être rappelé sur une carte mentionnant le traitement anticoagulant. Ce document, dont le port est une nécessité, précise aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

Cette carte peut être complétée d'une fiche de suivi remise au patient, mentionnant les caractéristiques du traitement (indication, date de début de prise, posologie, nom et

coordonnées du prescripteur, etc.). Ce document, s'il est présenté à tout personnel de santé auquel le patient a recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants.

6. Forces et limites de l'étude

Les forces de cette étude retrouvent un taux de réponse élevé : plus de 90 % des médecins contactés nous ont répondu. Ainsi, l'ensemble des spécialistes prescripteurs d'une anticoagulation orale dans le secteur sanitaire palois a pu être étudié, population similaire aux critères démographiques nationaux, ce qui limite les biais de sélection.

De plus, le questionnaire est constitué de questions mixtes : la majorité est fermée, permettant des réponses rapides et un recueil de données plus fiable ; d'autres sont ouvertes laissant aux médecins la possibilité d'expliquer leurs choix, ce qui évite des biais de réponse et/ou d'évaluation.

Enfin, on peut souligner l'originalité de cette enquête car peu d'études tentent d'analyser les critères précis influençant une prescription, d'autant plus chez des patients âgés.

Les limites de ce travail sont nombreuses. Il s'agit d'une étude quantitative pouvant entraîner des biais de réponse car des réponses aux questions ont pu être induites.

De plus, cette enquête se base sur des données déclaratives telles qu'un sondage. D'une part, les réponses à un questionnaire à un instant t peuvent entraîner des biais de mémoire. D'autre part, les pratiques déclarées ne sont pas forcément le reflet de la réalité.

De surcroît, même en ayant interrogé la quasi-totalité des spécialistes primo-prescripteurs d'anticoagulants oraux chez les sujets âgés en FANV du secteur palois, l'échantillon de notre étude est faible, entraînant donc un manque de puissance et une extrapolation difficile des résultats.

Enfin, avec plus de recul, d'autres notions auraient mérité d'être étudiées, telles que l'éducation réalisée lors de la prescription d'un AOD, l'importance et les raisons de la non-prescription d'une anticoagulation orale...

Une étude qualitative pourrait être intéressante et compléter cette enquête afin de préciser les habitudes de prescription, les freins, la maniabilité des spécialistes envers les AOD chez les sujets fragiles ; autour de cas cliniques types, par exemple.

CONCLUSION

Notre étude montre que les spécialistes prescripteurs d'anticoagulation orale sur le secteur palois suivent les recommandations et les résultats des principales études. La grande majorité des personnes âgées en FANV est anticoagulée, selon une proportion similaire entre AVK et AOD. Les médecins choisissent préférentiellement un AVK devant une insuffisance rénale sévère et un AOD devant un risque accru d'interactions médicamenteuses.

Les cardiologues et neurologues ont une préférence pour les AOD, contrairement aux gériatres, leur permettant entre autres, de lutter contre le problème fréquent d'équilibre de l'INR.

La prescription d'AOD se fait aussi en accord avec les recommandations. Ainsi, le choix se porte en premier sur l'apixaban, suivi du rivaroxaban ; et ce, différemment selon la spécialité exercée. Un bilan biologique comprenant l'évaluation de l'hémoglobine, de la fonction rénale et de la fonction hépatique est réalisé avant l'introduction d'un AOD. Une réduction de posologie est effectuée selon l'insuffisance rénale, l'âge et le poids ; mais difficilement précisée quant à la molécule et les seuils de réduction choisis.

Des difficultés sont relevées par des prescriptions différentes en présence de critères spécifiques aux personnes âgées. En effet, les médecins de notre étude ne s'accordent pas sur le seuil d'insuffisance rénale faisant abaisser la posologie de l'AOD. De plus, la grande majorité remettent en cause l'anticoagulation face à la survenue de chutes fréquentes (hebdomadaires). Enfin, le risque de mauvaise observance, les troubles cognitifs et psychologiques tendent à les faire préférer un AOD aux AVK, risquant ainsi de diminuer l'effet anticoagulant devant la demi-vie plus courte de ces traitements.

Les relations entre médecins généralistes et spécialistes doivent être améliorées afin d'établir une évaluation globale et individualisée pour une meilleure prescription de l'anticoagulation orale chez les personnes âgées. Ainsi, la première question à se poser en cas de FANV chez un sujet âgé ne doit pas être « dois-je l'anticoaguler ? » mais « pourquoi je ne l'anticoagulerai pas ? ». On ne peut pas avoir d'arbre décisionnel tranchant pour cette question, chaque cas est une question de balance bénéfices/risques, avec notamment la mesure de la polymédication et du risque d'interactions médicamenteuses. Pour tout nouveau médicament introduit chez un patient sous AVK ou AOD, il faut vérifier le risque d'interactions.

A l'heure où l'on nous demande de tout protocoliser, l'anticoagulation orale de la personne âgée reste une question à laquelle il faut apporter une réponse personnalisée et qui doit être ré évaluée régulièrement en fonction des différents facteurs de risque.

ANNEXES

Annexe 1 : Interactions médicamenteuses des AVK.

Mécanisme	Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique	Diminution de l'effet de l'anticoagulant
Médicaments	Allopurinol Amiodarone Androgènes ISRS 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

ISRS = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

HBPM = héparines de bas poids moléculaire

HNF = héparines non fractionnées

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des études princeps des AOD.

†1

	dabigatran – RELY	dabigatran – RELY	rivaroxaban – ROCKET AF	apixaban – ARISTOTLE
Dosages	150 mg/j ou 110 mg/j	150 mg/j ou 110 mg/j	20 mg/ j ou 15 mg/j	5 mg*2/j ou 2,5 *2
Nb de patients, moyenne d'âge, % avec CI CG 30-49 mL/min	18 113 71,5 ± 8,7 20 %	18 113 71,5 ± 8,7 20 %	14 254 73 ans [65-78] 21 %	18 201 70 ans [63-76] 15 %
Score moyen CHADS	2,1	2,1	3,5	2,1
<i>Warfarine/versus</i>	dabigatran 150mg	dabigatran 110 mg	rivaroxaban 2 dosages	apixaban 2 dosages
AVC ischémique	non infériorité	non infériorité	non infériorité	non infériorité
AVC hémorragique	RR 0,26 ; p < 0,001	RR 0,12 ; p < 0,001	RR 0,59 ; p = 0,024	RR 0,51 ; p < 0,001
Hémorragie grave	RR 0,93 ; p = 0,31	RR 0,80 ; p = 0,003	RR 1,04 ; p = 0,58	RR 0,69 ; p < 0,001
Saignement intracérébral	RR 0,40 ; p < 0,001	RR 0,29 ; p < 0,001	RR 0,67 ; p = 0,02	RR 0,42 ; p < 0,001
Saignement digestif majeur	RR 1,50 ; p < 0,001	RR 1,04 ; p = 0,74	RR 1,61 ; p < 0,001	RR 0,89 ; p = 0,37
SCA	RR 1,38 ; p = 0,048	RR 1,35 ; p = 0,07	RR 0,81 ; p = 0,121	RR 0,88 ; p = 0,37
Décès toute cause	RR 0,88 ; p = 0,051	RR 0,91 ; p = 0,13	RR 0,85 ; p = 0,073	RR 0,89 ; p = 0,047

Annexe 3 : Questionnaire de l'étude.

EVALUATION DES PRATIQUES DES MEDECINS SPECIALISTES SUR LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LES PATIENTS AGES DE PLUS DE 75 ANS PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE, SUR LE SECTEUR SANITAIRE PALOIS.

NB : FANV = sans rétrécissement mitral ni valve mécanique

Pourriez-vous compléter svp les informations suivantes :

- Spécialité :
- Sexe M F
- Age :
 30-45 ans 46-60 ans supérieur à 60 ans
- Date de votre première installation :
- Exercice :
 Hospitalier libéral en groupe libéral seul mixte

A. Personnes âgées, fibrillation auriculaire non valvulaire et traitement antithrombotique

Concernant votre patientèle porteuse d'une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), selon vous, comment est-elle traitée ?

1. Quelle est la proportion de vos patients de plus de 75 ans porteurs d'une FANV recevant un traitement anti thrombotique par AVK ?
 < 5 % < 25 % 25-50 % 50- 75 % > 75 % > 95 %
2. Quelle est la proportion de vos patients de plus de 75 ans porteurs d'une FANV recevant un traitement anti thrombotique par AOD ?
 < 5 % < 25 % 25-50 % 50- 75 % > 75 % > 95 %
3. Quelle est la proportion de vos patients de plus de 75 ans porteurs d'une FANV recevant un traitement anti thrombotique par aspirine seule ?
 < 5 % < 25 % 25-50 % 50- 75 % > 75 % > 95 %
4. Quelle est la proportion de vos patients de plus de 75 ans porteurs d'une FANV ne recevant aucun traitement anti thrombotique ?
 < 5 % < 25 % 25-50 % 50- 75 % > 75 % > 95 %

B. AOD versus AVK

5. L'équilibre du TP-INR est-il un problème récurrent chez vos patients âgés sous AVK ?
 oui non
6. En cas de difficulté d'équilibration du TP-INR chez vos patients de plus de 75 ans sous AVK, que faites-vous ?
 pas de modification surveillance plus rapprochée des INR

- une insuffisance hépatique : AOD AVK pas de différence
- la présence d'un antiagrégant plaquettaire : AOD AVK pas de différence
- un risque d'interaction médicamenteuse : AOD AVK pas de différence
- des troubles psychiatriques : AOD AVK pas de différence
- des troubles cognitifs, démence : AOD AVK pas de différence
- un risque de mauvaise observance : AOD AVK pas de différence
- la présence d'une aide humaine quotidienne pour la prise médicamenteuse : AOD AVK pas de différence
- la survenue de chutes : AOD AVK pas de différence

8. Quelle fréquence de chute impliquerait selon vous une remise en question du traitement anticoagulant ?

- 1/jour 1/semaine 1/mois 2/an

C. AOD et personnes âgées

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

- Pradaxa®- dabigatran Xarelto® - rivaroxaban Eliquis®- apixaban

○ Pourquoi ?

10. Un bilan biologique est-il réalisé avant l'introduction du traitement ?

- oui non

○ Si oui, lequel ?

- Clairance de la créatinine selon : Cockcroft MDRD CKD-EPI
 ASAT, ALAT NFS TP, TCA
 autre :

.....

11. Avez-vous déjà réalisé une réduction de dose de l'AOD chez le sujet âgé ?

oui non

○ Si oui, quels sont les facteurs que vous prenez en compte pour la décision de réduire la dose de l'AOD ?

âge

▪ À partir de quel âge diminuez-vous la posologie ?

clairance de la créatinine

▪ En dessous de quelle clairance diminuez-vous la posologie ?

association à un AAP

poids < 60 kg

présence de troubles cognitifs

chutes fréquentes

interaction médicamenteuse (ex : amiodarone, verapamil...)

autre

12. Demandez-vous l'avis du médecin traitant quant au choix de la molécule ?

Oui Non

Pourquoi ?

13. Souhaiteriez-vous une expertise gériatrique pour certains patients sur la question de l'anticoagulation, quant à l'initiation, le maintien, le choix de la molécule, la posologie... ?

oui non

Pourquoi ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med.* 1 nov 2013;274(5):461-8.
2. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis.* 1 févr 2011;104(2):115-24.
3. 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 Gériatrique.* 1 sept 2015;7(3):122-37.
4. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 1 oct 2016;32(10):1170-85.
5. Zirikli A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* avr 2017;43(3):365-79.
6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance - Point d'information - ANSM [Internet]. 2014 [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information>
7. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med.* 1 juill 2010;123(7):638-645.e4.
8. Carrier M. 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. 19 nov 2015;136.
9. Assurance Maladie. Nouveaux anti-coagulants oraux: une étude de l'Assurance Maladie qui souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. [Internet]. 2013 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/espace-presse/communiqués-et-dossiers-de-presse/recherche-avancee.php?filtre=177649&month1=0&year1=0&month2=1&year2=2017&action=resultats&caisses=0&page=17>
10. Roul G. Utilisation des anticoagulants directs chez le sujet âgé : le point de vue du cardiologue. *Cah Année Gériatrique.* 1 sept 2015;7(3):103-6.
11. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* mars 2018;72(3):e13070.
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 1 oct 2002;113(5):359-64.
13. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor Outcome After First-Ever Stroke: Predictors for Death, Dependency, and Recurrent Stroke Within the First Year. *Stroke.* 1 janv 2003;34(1):122-6.
14. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, Schwartz R, Goldbourt U, Tsabari R, et al. Relation of Effective Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation to

- Stroke Severity and Survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol.* 1 févr 2010;105(3):411-6.
15. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 1 avr 2010;31(8):967-75.
 16. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillationThe Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 oct 2010;31(19):2369-429.
 17. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* févr 2010;137(2):263-72.
 18. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 15 août 2006;114(7):e257-354.
 19. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationAn update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillationDeveloped with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 1 nov 2012;33(21):2719-47.
 20. Olesen JB, Lip GYH, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med.* août 2012;125(8):826.e13-23.
 21. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FDR, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* avr 2009;40(4):1410-6.
 22. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA.* 9 mai 2012;307(18):1952-8.
 23. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GYH. Risk Factors for Stroke and Thromboembolism in Relation to Age Among Patients With Atrial Fibrillation: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *CHEST.* 1 janv 2012;141(1):147-53.
 24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 7 oct 2016;37(38):2893-962.
 25. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 26 2011;8(10):602-6.
 26. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Ischaemic stroke and bleeding rates in « real-world » atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* juill 2011;106(1):34-44.
 27. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 14 mai 2009;360(20):2066-78.
 28. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation

- (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 11 août 2007;370(9586):493-503.
29. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* oct 2010;31(19):2369-429.
 30. Lip GYH. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *Eur Heart J.* 1 janv 2012;33(2):147-56.
 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. 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. *Arch Cardiovasc Dis.* 1 mai 2013;106(5):303-23.
 33. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 7 déc 2015;36(46):3258-64.
 34. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet Lond Engl.* 28 janv 1989;1(8631):175-9.
 35. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, et al. The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF Study. *Am Heart J.* déc 1992;124(6):1567-73.
 36. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):857-67.
 37. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 20 nov 2002;288(19):2441-8.
 38. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 11 août 2007;370(9586):493-503.
 39. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* mars 2007;36(2):151-6.
 40. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/68133651/\(limit\)/43](http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/68133651/(limit)/43)
 41. HAS. Les anticoagulants oraux [Internet]. 2018 [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
 42. 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.
 43. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. 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):623-31; discussion 631-633.
44. HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. 2008 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/fr/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier
45. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* mai 2009;124(1):37-41.
46. Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Sjölander A. Warfarin treatment complications do not correlate to cTTR when above 70. *Thromb Res.* déc 2015;136(6):1185-9.
47. EMIR: Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux [Internet]. 2007. Disponible sur: solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf
48. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 6 avr 2018]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-etudes-et-recherche/article/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins>
49. Vidal J-S, Hanon O. What is the current use of vitamin K antagonists in the elderly? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* déc 2013;11(1 Suppl):17-22.
50. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.
55. Li G, Lip GYH, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 8 juin 2018;
56. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest.* déc 2016;150(6):1302-12.
57. HAS. Avis de la Commission de la transparence - PRADAXA [Internet]. [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826822/fr/pradaxa
58. HAS. Avis de la Commission de la transparence - XARELTO [Internet]. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826828/fr/xarelto

59. HAS. Avis de la Commission de la transparence - ELIQUIS [Internet]. [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2826829/fr/eliquis
60. ANSM. Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2013 [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouveaux-anticoagulants-oraux-Eliquis-apixaban-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-mise-en-garde-sur-les-facteurs-de-risques-hemorragiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
61. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. *Rev Médicale Suisse*. 5 févr 2014;10(416):319-24.
62. Godier A, Martin A-C. Les antidotes des anticoagulants oraux directs. *JMV-J Médecine Vasc*. 1 mars 2017;42(2):77.
63. GIHP. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran) [Internet]. 2016 [cité 23 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=gihp+recommandation+antidote&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b>
64. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 22 2016;375(12):1131-41.
65. ANSM. comite technique pharmacovigilance pradaxa eliquis xarelto [Internet]. 2017 [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=comite+technique+pharmacovigilance+pradaxa+eliquis+xarelto&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab>
66. CNAMTS. Étude ‘en vie réelle’ du bénéfique/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Étude NACORA-BR du projet NACORA [Internet]. 2014 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/(offset)/2)
67. ANSM. Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d’un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d’utilisation. Etude NACORA-Switch [Internet]. [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/(offset)/2)
68. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Rapport d’évaluation des médicaments anticoagulants oraux [Internet]. 2018 [cité 29 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=COMMISSION+DE+LA+TRANSPARENCE+Rapport+d+%E2%80%99%99%C3%A9valuation+des+m%C3%A9dicaments+anticoagulants+oraux&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b>
69. HAS. BUM - Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux ? [Internet]. 2015 [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamine-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum?xtmc=&xtcr=1
70. Assurance Maladie. La place des nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire non valvulaire [Internet]. 2013 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/medicaments-produits-sante/nouveaux-anticoagulants-oraux-naco>

71. Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ.* août 2014;17(8):587-98.
72. HAS. Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires - Note méthodologique et de synthèse documentaire [Internet]. 2015 [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2028194/fr/prendre-en-charge-une-personne-agee-polypathologique-en-soins-primaires
73. Haute Autorité de Santé. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? [Internet]. 2014 [cité 2 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1771468/fr/comment-ameliorer-la-qualite-et-la-securite-des-prescriptions-de-medicaments-chez-la-personne-agee?cid=c_1794597
74. Pepersack T. Inappropriate prescribing in the elderly. *Rev Med Brux.* sept 2013;34(4):295-300.
75. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2001;56(3):M146-156.
76. Zucchelli A, Vetrano DL, Marengoni A, Grande G, Romanelli G, Calderón-Larrañaga A, et al. Frailty predicts short-term survival even in older adults without multimorbidity. *Eur J Intern Med* [Internet]. 24 juin 2018 [cité 3 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620518302620>
77. de Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol.* nov 2015;72(11):1288-94.
78. Scowcroft ACE, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009. *Heart Br Card Soc.* janv 2013;99(2):127-32.
79. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc.* août 2006;54(8):1231-6.
80. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing.* nov 2011;40(6):675-83.
81. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J.* 1 févr 2011;161(2):241-6.
82. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* juin 2005;118(6):612-7.
83. Pilotto A, Gallina P, Copetti M, Pilotto A, Marcato F, Mello AM, et al. Warfarin Treatment and All-Cause Mortality in Community-Dwelling Older Adults with Atrial Fibrillation: A Retrospective Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(7):1416-24.
84. 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.* 1 août 2015;36(8):509-15.
85. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial Hemorrhage Among Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Warfarin or Rivaroxaban: The Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in

Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1 mai 2014;45(5):1304-12.

86. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 21 juill 2014;35(28):1864-72.

87. 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*. 1 mai 2014;62(5):857-64.

88. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 21 juill 2015;132(3):194-204.

89. Sadlon A, Tsakiris D. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 28 sept 2016 [cité 16 juin 2017]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2016.14356>

90. Vogel T, Lang P-O, Kaltenbach G, Karcher P. L'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés : les limites de la médecine fondée sur les preuves ? *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2015;36(12):840-2.

91. Bouet D, Le Breton-Le Rouvillois G. Atlas démographie médicale - CNOM [Internet]. 2017 [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=atlas+démographie+médicale&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b>

92. Mas Dalmau G, Sant Arderiu E, Enfedaque Montes MB, Solà I, Pequeño Saco S, Alonso Coello P. Patients' and physicians' perceptions and attitudes about oral anticoagulation and atrial fibrillation: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract*. 13 janv 2017;18(1):3.

93. Blasac A. Évaluation de la prescription des anticoagulants, dans le service de médecine vasculaire de l'hôpital Saint-André de Bordeaux, à travers une démarche d'audit clinique, et les indicateurs de qualité mis en place. 21 sept 2017;64.

94. Bai Y, Guo S-D, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma C-S, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing*. 1 janv 2018;47(1):9-17.

95. Le put A, Toth K, Ohanessian A, Guiraudet O. Résultats de l'évaluation des pratiques professionnelles sur la prise charge médicamenteuse par les anticoagulants oraux. *Pharm Hosp Clin*. 1 sept 2015;50(3):321-2.

96. Rey A, Deppenweiler M, Berroneau A, Martin-Latry K, Breilh D. Compétences des patients vis-à-vis de leur traitement anticoagulant oral par antivitamines K et anticoagulants oraux directs. *Pharm Hosp Clin*. 1 juin 2015;50(2):219-24.

97. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 avr 2015;64(2):68-75.

98. Laroche M-L, Roux B, Grau M. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée, comprendre et agir. *Actual Pharm*. 1 déc 2017;56(571):28-32.

99. Tayaa S, Berrut G, Decker L de, Chevalet P. Anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale non valvulaire du sujet âgé : pour un traitement adapté au profil du patient. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 sept 2018;16(3):229-40.

100. van Deelen BAJ, van den Bemt PMLA, Egberts TCG, van 't Hoff A, Maas HAAM. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging*. 2005;22(4):353-60.

101. Michal M, Prochaska JH, Ullmann A, Keller K, Gobel S, Coldewey M, et al. Relevance of depression for anticoagulation management in a routine medical care setting: results from the ThrombEVAL study program. *J Thromb Haemost JTH*. déc 2014;12(12):2024-33.
102. HAS. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [Internet]. 2009 [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_793371/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees
103. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GYH. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med*. oct 2014;127(10):972-8.
104. Chiu AS, Jean RA, Fleming M, Pei KY. Recurrent Falls Among Elderly Patients and the Impact of Anticoagulation Therapy. *World J Surg*. 29 juin 2018;
105. HAS. Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. 2012 [cité 28 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1064297/fr/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatinemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation
106. Patti G, Cavallari I, Hanon O, De Caterina R. The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly. *Int J Cardiol*. 15 août 2018;265:118-24.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

ANALYSIS OF THE PRACTICES OF SPECIALIST DOCTORS ON THE PRESCRIPTION OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS, IN PATIENTS OVER 75 YEARS CARRYING NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION, ON THE HEALTH SECTOR OF PAU.

Introduction : Direct oral anticoagulants (DOAC) showed non-inferiority compared to vitamin K antagonists (VKA) for the prevention of ischemic accidents in atrial fibrillation (AF); however, more than 30% of elderly people with AF do not receive oral anticoagulation. We wanted to analyze the methods of prescription of DOAC by medical specialists in subjects over 75 years old with non-valvular AF.

Materials and methods : From October 2017 to April 2018, we interviewed all DOAC primary-care specialists in the health sector in Pau. Through a questionnaire, we collected their prescribing habits in order to highlight the factors influencing the choice of anticoagulation, the criteria for dose reduction.

Results : The majority of responder specialists are cardiologists (29 out of 45). Less 25% of their elderly patients do not receive anticoagulants. 83% of practitioners prefer DOAC, including cardiologists and neurologists ($p=0.02$). 61% prefer apixaban, especially geriatricians ($p=0.01$). 91% choose an VKA for severe renal failure and 50% a DOAC with a risk of drug interactions or poor compliance. 82% say that oral anticoagulation is challenged by weekly falls. All specialists evaluate renal function before prescribing a DOAC, of which 48% according to Cockcroft. More than 80% reduce the dosage of DOAC in patients with moderate renal impairment, age > 80 years and weight < 60 kg; 53% reduce it if combined with a platelet antiaggregant and 36% if frequent falls. 84% of specialists do not take the general practitioner's advice and 66% want geriatric expertise.

Conclusion : The anticoagulation of the elderly remains a question of balance between benefits and risks, requiring a personalized response and reassessed regularly according to the risk factors.

ANALYSE DES PRATIQUES DES MEDECINS SPECIALISTES DU SECTEUR SANITAIRE PALOIS
SUR LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS,
CHEZ LES PLUS DE 75 ANS PORTEURS D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE

Introduction : Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont montré leur non infériorité par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la prévention des accidents ischémiques dans la fibrillation auriculaire (FA) ; mais plus de 30 % des personnes âgées en FA ne reçoivent pas d'anticoagulation orale. Nous avons souhaité analyser les modalités de prescription des AOD par les médecins spécialistes, chez les sujets âgés de plus de 75 ans porteurs de FA non valvulaire.

Matériels et méthodes : D'octobre 2017 à avril 2018, nous avons interrogé tous les spécialistes primo-prescripteurs d'AOD du secteur sanitaire palois. Par le biais d'un questionnaire, nous avons recueilli leurs habitudes de prescription afin de mettre en évidence les facteurs influençant le choix de l'anticoagulation, les critères de réduction de dose.

Résultats : La majorité des spécialistes répondants sont cardiologues (29 sur 45). Moins de 25% de leurs patients âgés ne reçoivent pas d'anticoagulant. 83% des praticiens préfèrent les AOD, notamment les cardiologues et neurologues ($p=0,02$). 61% préfèrent l'apixaban, en particulier les gériatres ($p=0,01$). 91% choisissent un AVK devant une insuffisance rénale sévère et 50% un AOD face à un risque d'interactions médicamenteuses ou de mauvaise observance. 82% déclarent remettre en cause l'anticoagulation orale devant des chutes hebdomadaires. La totalité des spécialistes évalue la fonction rénale avant de prescrire un AOD, dont 48% avec la formule de Cockcroft. Plus de 80% réduisent la posologie des AOD devant une insuffisance rénale modérée, un âge >80 ans et un poids <60 kg ; 53% la réduisent si association à un antiagrégant plaquettaire et 36% si chutes fréquentes. 84% des spécialistes ne prennent pas l'avis du médecin traitant et 66% souhaitent une expertise gériatrique.

Conclusion : L'anticoagulation de la personne âgée reste une question de balance bénéfices/risques nécessitant une réponse personnalisée et ré évaluée régulièrement en fonction des facteurs de risque.

Mots-clés : anticoagulants oraux directs – personne âgée – prescription – fibrillation auriculaire – facteur de risque - fragilité