



HAL
open science

Évaluation de la prescription des anticoagulants oraux directs dans un service de court séjour gériatrique et suivi à 1 an

Pauline Favé

► **To cite this version:**

Pauline Favé. Évaluation de la prescription des anticoagulants oraux directs dans un service de court séjour gériatrique et suivi à 1 an. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02097533

HAL Id: dumas-02097533

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02097533>

Submitted on 12 Apr 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 CAEN - NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 17 octobre 2018

par

Madame FAVÉ PAULINE

Née le 09/05/1991 à LÉHON (22)

TITRE DE LA THÈSE :

**ÉVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS
ORAUX DIRECTS DANS UN SERVICE DE COURT SÉJOUR
GÉRIATRIQUE ET SUIVI À UN AN**

Président : Monsieur le Professeur MILLIEZ Paul

Membres : Madame le Professeur LESCURE Pascale « Directrice de thèse »

Monsieur le Docteur LE BAS François

Monsieur le Docteur JOURDAN Jean-Pierre

Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M.	HÉRON Jean-François Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Cancérologie
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno Éméritat jusqu'au 31/01/2020	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses

Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	LUET Jacques	Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
----	--------------	------------------------------	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS À TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS À MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^e cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard sera en retraite à partir du 01/01/18	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2017	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS À MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M.	GRUJARD Philippe	Médecine générale
M.	LE BAS François	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Au président du jury, Monsieur le Professeur MILLIEZ Paul, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

À Monsieur le Docteur LE BAS François, vous me faites l'honneur de juger ce travail, en tant que représentant de notre spécialité de Médecine Générale. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur JOURDAN Jean-Pierre, je vous remercie de juger et d'avoir apporté votre expertise en tant que chef de clinique en pharmacie à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

À ma directrice de thèse, Madame le Professeur LESCURE Pascale, un immense merci pour ce sujet de thèse passionnant, ainsi que votre soutien et votre rigueur tout au long de la réalisation de ce travail. Merci pour votre bienveillance, vos enseignements et pour votre approbation à intégrer ce DESC de gériatrie.

À mes collègues

Au service de Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Avranches-Granville, au Docteur Piednoir, à Maxime, Thibault, Pascal, pour votre bienveillance et vos enseignements. À Sébastien, pour m'avoir fait découvrir et aimer la gériatrie.

Au service de Gériatrie du CHU de Caen, au Docteur Descatoire, à Claire, Mélissa, Bérangère pour votre apprentissage de la gériatrie. À Marie, pour tes enseignements et conseils. À Elsa et Nathalie, pour votre aide dans le recueil des courriers.

Au service de Gériatrie du Centre Hospitalier Public du Cotentin, à Mathilde, Tiffanie, Andry, Éric, Sébastien et Marion. Merci pour votre formation, votre soutien et votre bonne humeur, qui ont facilité la finalisation de ce travail ! Merci de m'accueillir dans votre équipe pour la suite de ma vie professionnelle.

Aux Docteurs Béatrice Buraud Robin, Mathilde Hélène et Eric Beaumier, merci pour votre accueil, votre humanité et votre apprentissage de la médecine générale.

Au Docteur Creveuil, merci pour votre aide dans l'analyse statistique de cette étude.

Aux médecins traitants inclus dans l'étude, merci de m'avoir accordé du temps pour répondre aux questionnaires par courrier ou par téléphone.

À toutes les personnes que j'ai pu rencontrer sur mon parcours professionnel, les équipes médicales et paramédicales du CH de Flers, du CHAG, du CHU et du CHPC qui m'ont beaucoup apporté.

À ma famille,

À mes parents, merci pour votre amour, votre soutien infaillible. Merci maman pour ta patience, ton aide et tes conseils dans la réalisation de cette thèse. Ce jour marque la fin de mes études, et cette thèse est l'accomplissement d'années d'éducation et de travail.

À mon frère Valentin, merci de me soutenir depuis toujours, et même encore lorsque tu es expatrié en Allemagne pour tes études.

À Grand-mère, Grand-père et à Mamie, merci pour les innombrables cartes postales et votre soutien tout au long de ces longues études.

À Pierre. Merci pour ta présence à mes côtés, ton soutien, ta patience. Merci pour ton aide dans la finalisation de ce travail de thèse.

À mes amis,

Mes co-desceurs de gériatrie Wilhem, Anne Lise, Claire et Sarah, merci d'être là et de partager ensemble cette aventure du DESC. À Louise et Alice, mes amies les plus proches, merci pour votre aide et vos relectures. À Florie, merci d'être toujours présente à mes côtés. À Louis, pour toutes ces années passées ensemble assis sur les bancs du lycée puis de la fac. À mes co-internes Vincent, Lucie, Julie, Miguel, Laura, Emilie, Farah, Antoine, Claire, Marion et Charlotte, sans qui ces stages n'auraient pas été les mêmes.

ABRÉVIATIONS (classées par ordre alphabétique)

AAP : Anti-Agrégants Plaquettaires

AAS : Acide AcétylSalicylique

AC : Anticoagulant

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulant Oral Direct

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARISTOTLE : Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Event in Atrial Fibrillation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

CICr : Clairance de la créatinine

CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance

DDJ : Dose Définie Journalière

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EGS : Évaluation Gériatrique Standardisée

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EHRA : European Heart Rhythm Association

ESC : European society of Cardiology

EMA : European Medicines Agency

EP : Embolie pulmonaire

ETT : Échographie Trans Thoracique

FA : Fibrillation Atriale

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HTA : HyperTension Artérielle

HNF : Héparine Non Fractionnée

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MMSE : Mini-Mental State Examination

MTEV : Maladie ThromboEmbolique Veineuse

NACO : Nouveaux AntiCoagulants Oraux

NACORA : Nouveaux AntiCoagulants Oraux et Risques Associés

PO : Per Os

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RE-LY : Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy

ROCKET AF : Rivaroxaban once daily Oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

SFC : Société Française de Cardiologie

SFGG : Société Française de Gériatrie et Gériatologie

TP : Temps de Prothrombine

TCA : Temps de Céphaline activée

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

INDEX FIGURES

Figure 1 : Prévalence trimestrielle du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016 (données inter-régimes, source DCIR).....	3
Figure 2 : Sites d'action comparés des anticoagulants oraux directs (AOD), des médicaments anti-vitamines K (AVK) et de l'héparine (source Elsevier Masson).....	6
Figure 3 : Diagramme de flux	41
Figure 4 : Fonction rénale selon le type d'AOD	44
Figure 5 : Répartition des anticoagulants à l'entrée.....	45
Figure 6 : Répartition des AOD à l'entrée selon leurs posologies	46
Figure 7 : AOD à l'entrée selon leurs indications	46
Figure 8 : AOD à l'entrée selon leur année de primo-prescription	47
Figure 9 : Motif d'arrêt des AOD au cours de l'hospitalisation.....	48
Figure 10 : Répartition des anticoagulants à la sortie	49
Figure 11 : Répartition des AOD à la sortie selon leurs posologies	49
Figure 12 : AOD à la sortie selon leurs indications	50
Figure 13 : Posologies standards et adaptées dans l'indication de la prévention de l'AVC/ES en cas de FANV selon l'AOD	50
Figure 14 : Évolution de la prescription des AOD selon la date de sortie du CSG....	51
Figure 15 : Conformité de la posologie de l'AOD selon l'indication.....	52
Figure 16 : Conformité de la prescription selon le risque hémorragique	52
Figure 17 : Conformité de la posologie de l'AOD selon le risque hémorragique	53
Figure 18 : Présence de contre-indications selon l'AOD.....	54
Figure 19 : Types d'interactions médicamenteuses selon l'AOD	55
Figure 20 : Interactions médicamenteuses selon les AOD	55
Figure 21 : Statut vital des patients lors du suivi.....	56
Figure 22 : Réévaluation de la poursuite de la prescription de l'AOD lors du suivi ...	57
Figure 23 : Motifs d'arrêt des AOD lors du suivi.....	57
Figure 24 : AOD selon leurs posologies lors du suivi.....	58
Figure 25 : Hémorragies et leur sévérité selon l'AOD lors du suivi	59
Figure 26 : Localisation des hémorragies sous AOD lors du suivi	59
Figure 27 : Fréquence de surveillance des paramètres biologiques lors du suivi	60
Figure 28 : Fonction rénale selon le type d'AOD lors du suivi.....	61
Figure 29 : Conformité de prescription selon le risque hémorragique lors du suivi ...	62
Figure 30 : Conformité de la posologie de l'AOD selon le risque hémorragique lors du suivi	62

INDEX TABLEAUX

Tableau 1 : AOD et leur AMM européenne selon leurs indications.....	5
Tableau 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD	7
Tableau 3 : États des lieux des études princeps réalisées par AOD et indications.....	8
Tableau 4 : Posologies standards et adaptées des AOD.....	11
Tableau 5 : Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée ..	11
Tableau 6 : Interactions médicamenteuses avec AOD.	13
Tableau 7 : Effets indésirables des AOD.	15
Tableau 8 : Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	18
Tableau 9 : Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du sujet âgé	24
Tableau 10 : Score HEMORR ₂ HAGES.....	28
Tableau 11 : Score HAS-BLED	28
Tableau 12 : Score ATRIA.....	28
Tableau 13 : Caractéristiques générales des patients selon l'AOD	42
Tableau 14 : Caractéristiques gériatriques des patients selon l'AOD	43
Tableau 15 : Caractéristiques biologiques des patients selon l'AOD	44
Tableau 16 : Caractéristiques biologiques des patients selon l'AOD lors du suivi	60

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	1
II.	ÉTATS DES LIEUX DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS	3
A.	Épidémiologie des anticoagulants	3
B.	Historique des anticoagulants.....	4
C.	Propriétés pharmacodynamiques des AOD.....	5
D.	Propriétés pharmacocinétiques des AOD.....	6
E.	Résultats des principaux essais cliniques.....	8
F.	Posologies des AOD selon leurs indications	10
G.	Contre-indications des AOD	12
1.	Contre-indications communes des AOD	12
2.	Contre-indications spécifiques au Dabigatran	12
H.	Interactions médicamenteuses	12
1.	Glycoprotéine P.....	13
2.	CYP3A4	14
3.	Antiagrégants plaquettaires (AAP), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et autres AC.....	14
4.	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (IRSNA)	14
I.	Effets Indésirables (EI).....	14
J.	Modalités de la surveillance des AOD	16
1.	Surveillance clinique.....	16
2.	Surveillance biologique	16
K.	Recommandations.....	18
1.	La prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)	18
2.	Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récives	20
3.	Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG	21
4.	Prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une maladie coronaire	22
III.	SPÉCIFICITÉS DU SUJET ÂGÉ	23
A.	Particularités de la prescription chez la personne âgée.....	23
1.	Le patient âgé et le patient gériatrique	23
2.	Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement physiologique	24
3.	Risque iatrogénique	25
4.	Outils d'aide à la prescription	26
B.	Anticoagulation chez la personne âgée.....	27

1.	Prévention des événements thromboemboliques.....	27
2.	Risque de sous-prescription des anticoagulants dans la population gériatrique	29
3.	Les AVK : avantages et limites chez le sujet âgé	29
4.	Les AOD : des données limitées chez le sujet âgé	30
5.	Recommandations chez le sujet âgé.....	32
6.	Présentation de l'étude.....	33
IV.	MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE	35
A.	Objectifs	35
B.	Matériel et méthode	35
1.	Type d'étude	35
2.	Réglementation	35
3.	Population de l'étude.....	35
4.	Recueil des données.....	36
5.	Paramètres étudiés	37
6.	Statistiques.....	40
V.	RÉSULTATS	41
A.	Diagramme de flux	41
B.	Description de la population étudiée.....	42
1.	Caractéristiques générales.....	42
2.	Caractéristiques gériatriques.....	43
3.	Caractéristiques biologiques	44
C.	Traitement à l'entrée.....	45
1.	Répartition des anticoagulants à l'entrée.....	45
2.	Répartition des AOD et leur posologie à l'entrée.....	45
3.	AOD à l'entrée selon leurs indications.....	46
4.	AOD à l'entrée selon leur année de prescription et leur prescripteur	47
5.	Motif d'arrêt AOD au cours de l'hospitalisation.....	47
D.	Traitement à la sortie	48
1.	Répartition des anticoagulants à la sortie.....	48
2.	Répartition des AOD et leur posologie à la sortie.....	49
3.	AOD à la sortie selon leurs indications.....	49
4.	AOD à la sortie selon leur date de prescription	51
E.	Évaluation de la conformité de la prescription des AOD en sortie d'hospitalisation	51
1.	Selon l'indication	51
2.	Selon la posologie en fonction de l'indication	51
3.	Selon la posologie en fonction du risque hémorragique	52

4.	Selon la présence de contre-indications.....	53
5.	Selon la présence d'interactions médicamenteuses en sortie d'hospitalisation	54
F.	Suivi.....	56
1.	Mortalité à 1 an selon l'AOD.....	56
2.	Évaluation de la poursuite des AOD à 1 an.....	57
3.	Motif d'arrêt des AOD.....	57
4.	Répartition des AOD et leur posologie	58
5.	Événements hémorragiques.....	58
6.	Événements ischémiques	59
7.	Surveillance biologique et sa fréquence.....	60
8.	Évaluation de l'indication à poursuivre l'AOD	61
9.	Évaluation de la posologie en fonction du risque hémorragique.....	62
VI.	DISCUSSION	63
A.	Discussion de la méthode.....	63
1.	Points faibles.....	63
2.	Points forts	64
B.	Discussion des résultats.....	64
1.	Analyse de la population incluse	64
2.	Analyse des prescriptions en sortie d'hospitalisation.....	72
3.	Analyse du suivi	78
4.	Analyse des prescriptions à 1 an.....	82
5.	Synthèse et axes d'améliorations.....	83
VII.	Conclusion.....	86
VIII.	Bibliographie.....	88
IX.	ANNEXES	97

I. INTRODUCTION

Le traitement et la prévention des événements thromboemboliques représentent un enjeu de santé publique majeur en raison de la surmortalité et de la sévérité des séquelles fonctionnelles liées à ces événements ; du nombre croissant de sujets atteints ; des conséquences médicales, sociales et économiques (1).

La fibrillation auriculaire (FA) est une pathologie du sujet âgé, plus de 60 % des patients sont âgés de plus de 75 ans (2). Vingt à trente pour cent des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont attribuables à une FA et ce risque augmente avec l'âge : 2 % avant 70 ans, 24 % entre 80 et 89 ans et 35 % au-delà de 90 ans (3). Les thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP), aussi appelées maladies veineuses thromboemboliques (MTEV), sont aussi des pathologies fréquentes chez le sujet âgé : plus de 65 % des sujets ont de plus de 70 ans (4).

Les personnes âgées sont particulièrement concernées par les prescriptions d'anticoagulants (AC) pour le traitement et la prévention des AVC et des MTEV. L'âge moyen des patients traités par un AC oral en France en 2013 est de 72,5 ans, et leur nombre, qui augmente avec l'âge, est estimé à environ 1,49 millions (5).

Les AC classiques, comme les antagonistes de la vitamine K (AVK), ont largement montré leur efficacité en prévention et dans le traitement des MTEV depuis leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1988. Cependant, leur marge thérapeutique étroite et leur très grande variabilité intra et interindividuelle exposent les patients à un risque hémorragique non négligeable. C'est dans ce contexte que les anticoagulants oraux directs (AOD), anciennement appelés Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO), ont été développés. Présentés comme les AC idéaux, du fait de leur délai d'action rapide, de leurs posologies fixes et de l'absence de suivi biologique, les études ont montré qu'ils étaient au moins aussi efficaces que le traitement AC classique avec un risque moindre d'hémorragies graves.

Néanmoins, la prescription des AOD reste complexe du fait de leurs caractéristiques : une classe de molécules non homogènes sur le plan pharmacodynamique et pharmacocinétique ; un risque potentiel d'utilisation inappropriée en raison de la nouveauté de la pratique, des recommandations posologiques différentes en fonction des indications et des facteurs de risque hémorragique (âge, fonction rénale, poids, interactions médicamenteuses). La prescription des AOD est d'autant plus délicate chez le patient âgé gériatrique, souvent polypathologique, polymédiqué, et plus sensible au risque iatrogénique et hémorragique. Enfin, le manque de données chez les sujets gériatriques demeure l'une des principales limites des études de phase III des AOD (6).

Ce travail de thèse, a donc été réalisé afin d'établir un état des lieux des modalités de prescription des AOD et de leur conformité, au sein d'une population gériatrique hospitalisée au CSG du CHU de CAEN. Dans le cadre ce travail, nous avons réévalué à un an auprès du médecin traitant, la conformité de ces prescriptions et de leur indication à être poursuivies. Nous avons également évalué lors du suivi, la survenue d'éventuels effets indésirables (EI) et les modalités de surveillances clinico-biologiques réalisées. L'objectif de ce travail est d'améliorer la prise en charge des patients gériatriques, en améliorant nos connaissances sur les AOD.

II. ÉTATS DES LIEUX DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

A. Épidémiologie des anticoagulants

L'utilisation des AC n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes des AC oraux entre 2000 et 2012. Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un AC, parmi eux 1,62 millions ont reçu un AC par voie injectable et 1,49 millions par voie orale.

Concernant les AC oraux, les ventes des AVK ont doublé entre 2000 et 2011, avec une décroissance progressive à partir de 2013 (environ -10 % depuis fin 2014) (5). Cette décroissance paraît liée à la mise à disposition en 2009 en France des AOD, dont les ventes ont progressé très rapidement, de 1 million de Doses Définies Journalières (DDJ) en 2009 à 117 millions en 2013 (contre 313 millions de DDJ pour les AVK) (7).

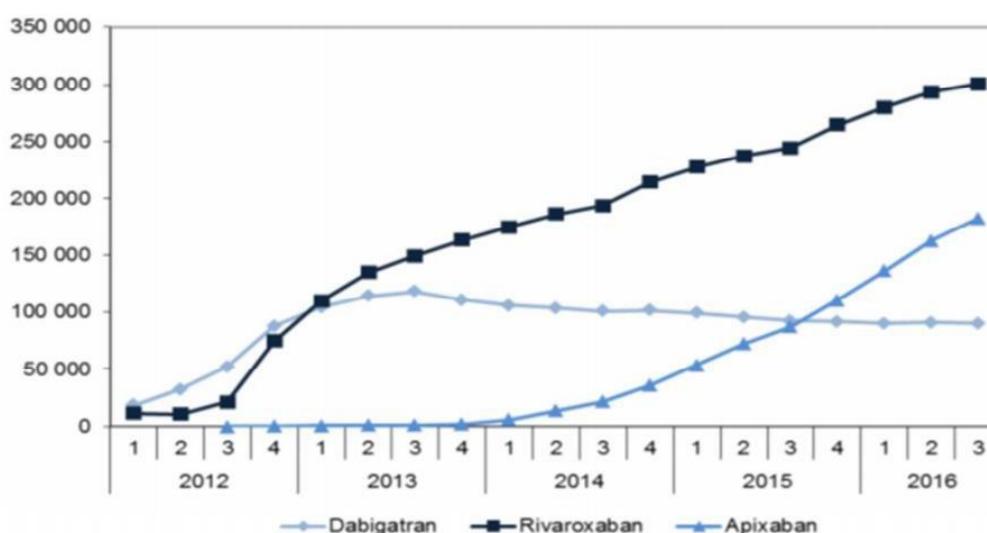


Figure 1 : Prévalence trimestrielle du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016 (données inter-régimes, source DCIR)

Les ventes des AOD continuent d'augmenter depuis, jusqu'à atteindre +160 % depuis fin 2014. Cette augmentation globale de la prévalence concerne principalement la tranche d'âge \geq à 80 ans. Au 3^e trimestre 2016, le nombre de patients prévalents utilisateurs d'AVK reste néanmoins supérieur à celui des utilisateurs prévalents d'AOD (928 772 versus 569 004).

La prévalence des patients traités par AOD au 3^{ème} trimestre 2016 était de 569 004, avec une majorité (52 %) de patients traités par rivaroxaban, 32 % par apixaban et 16 % par dabigatran. La prévalence des patients traités par dabigatran est en légère décroissance depuis fin 2013, tandis que l'on observe une tendance inverse pour les deux autres AOD.

On constate, depuis le dernier trimestre 2014, un recours aux AOD en 1^{re} intention plus fréquent qu'aux AVK, avec un écart de plus en plus net depuis fin 2015. Depuis sa mise sur le marché, le rivaroxaban reste l'AOD le plus fréquemment prescrit en 1^{re} intention, suivi de l'apixaban.

B. Historique des anticoagulants

Les AVK étaient les seuls AC oraux disponibles jusqu'en 2009. En raison de leur marge thérapeutique étroite et de leur grande variabilité inter et intraindividuelle, le choix et l'adaptation des doses d'AVK doivent se faire selon un marqueur de l'effet biologique de ces médicaments : l'*international normalized ratio* (INR). Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le temps passé avec un INR correct entre 2 et 3, n'est obtenu que dans 60 % des cas (8), ce qui expose les patients à des risques de sous ou de surdosage. Les AVK sont, de ce fait, responsables d'une importante iatrogénie et d'un risque hémorragique. Ainsi, ils représentent en France la principale cause d'hospitalisation pour iatrogénie, en étant à l'origine de 17 000 hospitalisations par an et de 4 000 à 5 000 décès par an (9).

C'est dans ce contexte que l'industrie pharmaceutique a recherché des alternatives aux AVK, en développant de nouvelles molécules anticoagulantes actives per os (PO), avec un meilleur rapport bénéfice/risque et d'utilisation plus facile. Le profil des AOD se rapproche de l'anticoagulant dit « idéal » (10) : une administration per os, une action pharmacologique prévisible, rapide et plus stable,

une limitation des interactions médicamenteuses et alimentaires, une réduction du risque hémorragique et une absence de surveillance biologique.

Entre 2008 et 2015, quatre AOD ont obtenu une AMM. Une autre molécule, le Bétrixaban est en cours de développement. Le Bétrixaban est un inhibiteur direct du facteur Xa et a une indication approuvée par la FDA dans la prophylaxie des MTEV, avec un risque hémorragique moindre par rapport à la warfarine (11).

Présentation	Dénomination commune internationale (DCI)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
	Nom commercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
	Forme galénique	Gélule	Comprimé pelliculé	Comprimé pelliculé	Comprimé pelliculé
	Posologies	75 mg ; 110 mg ; 150 mg	2,5 mg ; 10 mg ; 15 mg ; 20 mg	2,5 mg ; 5 mg	30 mg ; 60 mg
Année de leur AMM	Prévention des ETEV en cas de chirurgie programmée	2008	2008	2011	Pas d'AMM
	Prévention AVC/ES en cas de FANV	2011	2011	2012	2015 (accord de remboursement, non commercialisé)
	Traitement et prévention des récurrences des TVP/EP	2014 (indication non remboursable)	2012 2017 (pour les comprimés de 10 mg)	2014	2015 (accord de remboursement, non commercialisé)
	Prévention des événements athérotrombotiques chez le patient coronarien en associant avec de l'AAS 100 mg	Pas d'AMM	26/08/2018 (pour les comprimés de 2,5 mg)	Pas d'AMM	Pas d'AMM

Tableau 1 : AOD et leur AMM européenne selon leurs indications

C. Propriétés pharmacodynamiques des AOD

La coagulation sanguine, qui conduit à la formation d'un caillot composé de fibrine, est l'aboutissement d'une cascade d'activations de facteurs de coagulation. Ces facteurs s'activent les uns les autres dans un ordre prédéterminé. Les derniers facteurs de la cascade, les facteurs X (Stuart), II (prothrombine) et I (fibrinogène) revêtent une importance particulière pour contrôler la formation du caillot. Ainsi, le facteur X, activé en Xa par le facteur IXa, active le facteur II en IIa (thrombine), qui est responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine.

Contrairement aux AC injectables ou aux AVK, les AOD agissent de façon spécifique, directe et réversible sur les facteurs de la coagulation activée.

Deux cibles font l'objet d'une inhibition :

- la thrombine (facteur IIa) inhibée par le dabigatran.
- le facteur X activé (Xa) inhibé par l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban.

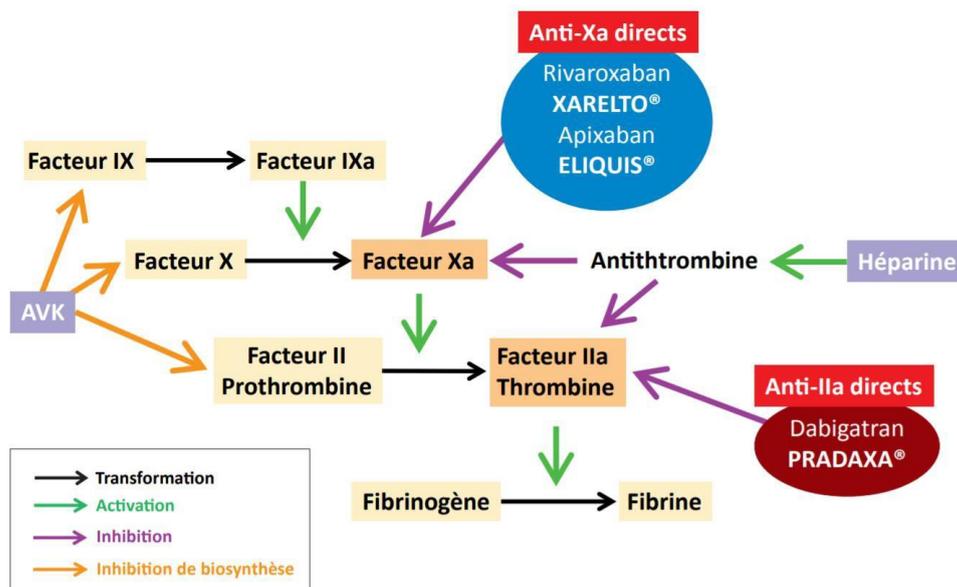


Figure 2 : Sites d'action comparés des anticoagulants oraux directs (AOD), des médicaments anti-vitamines K (AVK) et de l'héparine (source Elsevier Masson).

D. Propriétés pharmacocinétiques des AOD

Tous les AOD sont des substrats de la glycoprotéine-P (P-gp). Au niveau intestinal, cette glycoprotéine limite leur absorption et affecte leur biodisponibilité : elle varie de 80 % pour le rivaroxaban à 7 % pour le dabigatran. C'est la raison pour laquelle, il est recommandé de prendre le rivaroxaban au milieu d'un repas.

À l'exception du dabigatran, les AOD subissent une dégradation métabolique au niveau hépatique par le CYP3A4/3A5. Le dabigatran est l'AOD le plus éliminé par voie rénale (85 %), les autres AOD sont éliminés par voie rénale mais aussi fécale (33 à 65 %).

Les concentrations plasmatiques maximales des AOD sont atteintes en 30 minutes à 4 heures. Les demi-vies sont atteintes en 9 à 14 heures, bien plus courtes que celles des AVK qui étaient atteintes en 30 à 45 heures.

Bien que les AOD aient été développés pour les limiter, une variabilité intra-individuelle de 20 % et interindividuelle de 30-40 % est retrouvée chez les patients sous rivaroxaban et apixaban.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD sont décrites dans le tableau 2.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Classe	Anti-IIa direct	Anti-Xa direct		
Prodrogue	Dabigatran etexilate	Non	Non	Non
Absorption	Faible	Importante Alimentation/dose dépendante	Modérée	Modérée
Biodisponibilité	3-7%	< 15 mg : 80-100% > 15 mg : 66% à jeun et 100% avec de la nourriture	50%	62%
Influence de la nourriture	Pas d'effet sur la biodisponibilité	< 15 mg : Pas d'effet. > 15 mg : + 39% biodisponibilité	Pas d'effet sur la biodisponibilité	Pas d'effet sur la biodisponibilité
	Prise possible au cours ou en dehors des repas	Prise au cours des repas uniquement	Prise possible au cours ou en dehors des repas	Prise possible au cours ou en dehors des repas
Influence de l'intégrité du comprimé	Si ouverture de la gélule : + 75% biodisponibilité	Pas d'influence	Pas d'influence	
	Ne pas ouvrir, croquer la gélule	Peut être écrasé, mélangé à un repas	Peut être écrasé, mélangé à un repas.	
Liaisons aux protéines	35%	92-95%	87%	55%
Elimination	Rénale, forme active (85%)	Rénale, forme métabolite (33%) et active (33%)	Rénale, forme active (27%)	Rénale (35%)
	Fécale, forme métabolite (6%)	Fécale, forme métabolite (33%)	Fécale, forme métabolite 50%)	Biliaire/intestinale (65%)
Demi-vie	12-14 heures	5-9 heures (jeunes) 11-13 heures (âgés)	12 heures	10-14 heures
C max	0,5-2 h	2 à 4 h	3 à 4 h	1 à 2 h

Tableau 2 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD

E. Résultats des principaux essais cliniques

Le tableau 3 détaille pour chaque AOD, les études princeps réalisées pour les différentes indications envisagées et la validation de cette indication (AMM, étude positive sur le critère primaire, étude négative).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prévention des ETEV en chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche (PTH)	RENOVATE 1 RENOVATE 2 (12)	RECORD 1 RECORD 2 (13)	ADVANCE 1 ADVANCE 3 (14)	
Prévention des ETEV en chirurgie programmée une prothèse totale de genou (PTG)	RE-MODEL RE-MOBILIZE (15)	RECORD 3 RECORD 4 (16)	AVANCE 2 APROPOS (17)	
Prévention des ETEV en milieu médical		MAGELLAN (18)	ADOPT (19)	
Prévention des AVC/ES en cas de FANV	RE-LY (20)	ROCKET-AF (21)	AVERROES ARISTOTLE (22)	ENGAGE (23)
Prévention des AVC/ES en cas de valve mécanique	RE-ALIGN (24)			
Traitement des TVP/EP	RE-COVER RE-COVER II (25) (26)	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE (27) (28)	AMPLIFY (29)	HOKUSAI- VTE (30) HOKUSAI- VTE cancer
Prévention des récurrences TVP/EP	REMEDY (vs AVK) RESONATE (vs placebo)	EINSTEIN CHOICE (vs AAP) EINSTEIN EXTENSION (vs placebo) (31)	AMPLIFY EXT (vs placebo) (32)	
Prévention antithrombotique post syndrome coronarien aigu (SCA)	RE DEEM (33)	ATLAS ACS 2 TIMI 51 (34)	APPRAISE (35)	
Prévention antithrombotique de la maladie coronaire stable et de l'artériopathie périphérique (AOMI)		COMPASS (36)		
Prévention de la mortalité chez l'insuffisant cardiaque porteur d'une coronaropathie		COMMANDER (37)		

*Tableau 3 : États des lieux des études princeps réalisées par AOD et indications.
Légende : Études qui ont l'AMM, Études phase III positives sur le critère primaire,
Études négatives*

Dans l'indication de la prévention des ETEV en chirurgie programmée pour PTG ou PTH, les études RENOVATE (12) et RE-MODEL (15) ont montré une non- infériorité du dabigatran par rapport au HBPM sur les événements thrombotiques

post-opératoires et sur les événements hémorragiques. Les études RECORD (13) (16) et ADVANCE (14) (17) ont montré une supériorité du rivaroxaban et de l'apixaban sur les événements thrombotiques postopératoires et une non-infériorité sur les événements hémorragiques.

Dans l'indication de la prévention des AVC/ES en cas de FANV, les études RELY (20), ROCKET-AF (21) et ENGAGE (23) ont montré une non-infériorité des AOD par rapport aux AVK sur la survenue des événements thrombotiques. L'étude ARISTOTLE (22) a même montré une supériorité de l'apixaban. Ces études ont montré une non-infériorité des AOD sur les événements hémorragiques, et même une diminution significative des hémorragies intracrâniennes. Seule exception, le dabigatran à la posologie de 150 mg 2/jour est associé à une majoration des hémorragies digestives. À noter également, une augmentation des risques d'infarctus du myocarde sous dabigatran 150 mg 2/jour (20).

Dans l'indication du traitement et de la prévention des TVP/EP, les études RECOVER (25) (26), EINSTEIN (27) (28) et HOKUSAI-VTE (30), ont montré une non-infériorité des AOD par rapport au traitement HBPM/AVK sur les récurrences d'épisodes thrombotiques et sur le risque hémorragique. L'étude AMPLIFY (29) a même montré une supériorité de l'apixaban sur le risque hémorragique. Dans la prévention au long cours des récurrences de TVP/EP (au-delà de 12 mois), les études EINSTEIN EXTENSION (31) et AMPLIFY EXTENSION (32) ont montré une supériorité du rivaroxaban et de l'apixaban par rapport au placebo, associée à une majoration du risque d'hémorragies non majeures.

Dans l'indication de la prévention des événements athérombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique, l'étude COMPASS (35) a montré une diminution significative de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs dans le groupe associant aspirine 100 mg/j et rivaroxaban 2,5 mg × 2/j versus aspirine seule et une majoration du risque hémorragique sans augmentation du nombre des hémorragies fatales.

Des études en vie réelle ont été réalisées, parmi lesquelles, à l'échelle internationale, l'étude XANTUS (38), et en France, les études NACORA-BR et NACORA-switch (39), ENGEL (39) ou encore BROTHER dans l'indication de la

prévention des AVC/ES en cas de FANV, dont les populations sont comparables voire moins à risque que celles des études princeps. Les résultats de ces études sont également comparables à ceux des études princeps, et montrent une réduction de la mortalité et du risque hémorragique sous AOD versus AVK (40).

F. Posologies des AOD selon leurs indications

Les posologies standards et adaptées (en couleurs) pour chaque AOD et chaque indication sont détaillées dans le tableau 4, comme énoncées dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP).

Le rivaroxaban est le seul AOD dont l'ajustement de la posologie repose sur le seul critère de la valeur de la fonction rénale du patient. Les autres AOD nécessitent une adaptation de leur posologie selon la présence d'un ou plusieurs critères, parmi lesquels : l'âge, le poids, la co-prescription de traitements interagissant avec les AOD, la présence d'une pathologie à risque de saignement, et enfin la valeur de la fonction rénale. À noter que les recommandations de la RCP relatives à l'utilisation du dabigatran à la dose adaptée de 220 mg/j dans l'indication du traitement de la TVP ou EP, sont basées sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n'ont pas été étudiées dans ce contexte clinique. Les critères définissant les situations à risque hémorragique, nécessitant une posologie adaptée, sont définis dans le tableau 5.

Indications	Dabigatran (PRADAXA®)			Rivaroxaban (XARELTO®)				Apixaban (ELIQUIS®)		Edoxaban (LYXIANA®)		
	75	110	150	2,5	10	15	20	2,5	5	30	60	
Prévention des ETEV en cas de chirurgie programmée pour une PTG ou PTH	1 à 2 gélules par jour si critères	2 gélules en 1 prise par jour			1 gélule en 1 prise			1 gélule 2 fois par jour				
Prévention des AVC/ES en cas de FANV		1 gélule 2 fois par jour si critères	1 gélule 2 fois par jour			1 gélule 1 fois par jour si critères	1 gélule 1 fois par jour	1 gélules 2 fois par jour si critères	1 gélule 2 fois par jour	1 gélule par jour si critères	1 gélule par jour	
Traitement des TVP/EP		1 gélule 2 fois par jour si critères	1 gélule 2 fois par jour après 5 jours d'AC par voie parentérale			1 gélule 2 fois par jour 3 semaines			2 gélules 2 fois par jours 7 jours, puis 1 gélule 2 fois par jour pendant 3 à 6 mois	1 gélule par jour si critères	1 gélule par jour après 5 jours d'AC par voie parentérale	
						Après 3 semaines :						
						1 gélule 1 fois par jour si critères						1 gélule 1 fois par jours
Prévention des récidives des TVP/EP						1 gélule 1 fois par jour si critères	1 gélule 1 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour au bout de 6 mois				
Prévention des événements athérombotiques chez le patient coronarien				1 gélule 2 fois par jour associée à de l'aspirine 100 mg 1 fois par jour								

Tableau 4 : Posologies standards et adaptées des AOD

Dabigatran (PRADAXA®)		Rivaroxaban (XARELTO®)	Apixaban (ELIQUIS®)	Edoxaban (LYXIANA®)
Prévention ETEV post chirurgie	Prévention AVC/ES en cas de FANV et Traitement TVP/EP			
<p>Si 1 critère, 2 gélules de 75 mg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge de 75 ans ou plus - traitement par vérapamil, amiodarone, quinidine - insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 49 mL/min) <p>Si ces 2 critères, 1 gélule de 75 mg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement par vérapamil - insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 49 mL/min) 	<p>Recommandé si au moins 1 critère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge de 80 ans ou plus - traitement par vérapamil. <p>À envisager si 1 critère et fonction du risque hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge entre 75 et 80 ans - insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 49 mL/min) - atcd gastrite, œsophagite, RGO ou un risque majoré de saignement 	Si insuffisance rénale modérée ou sévère (CICr entre 15 et 49 mL/min)	<p>Si insuffisance rénale sévère (CICr ≤ 30 mL/min)</p> <p>Ou</p> <p>Si au moins 2 critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 80 ans - poids corporel ≤ 60 kg, - créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L). 	<p>Si au moins 1 critère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poids ≤ 60 kg - traitement concomitant par ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole - insuffisance rénale modérée ou sévère (CICr entre 15 et 49 mL/min)

Tableau 5 : Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

G. Contre-indications des AOD

1. Contre-indications communes des AOD

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif, cliniquement significatif ou maladie considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, chirurgie à risque hémorragique récente, hémorragie intracrânienne récente, malformations artérioveineuses ou anévrysmes vasculaires.
- Traitement concomitant avec tout autre AC, sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement AC.
- Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'AVC ou d'AIT.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.
- Grossesse et allaitement (non recommandé pour l'apixaban).
- Insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

2. Contre-indications spécifiques au Dabigatran

- Traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants de la P-gp.
- Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min)

H. Interactions médicamenteuses

Les AOD sont susceptibles d'interactions avec des médicaments empruntant la voie de la glycoprotéine P (Pgp) ou du cytochrome P450-3A4. La prescription concomitante d'un AOD avec un des traitements présentés dans le Tableau 6, doit conduire, selon le niveau de risque, à une des précautions suivantes :

- une surveillance rapprochée des signes hémorragiques ou de thrombose,
- une adaptation de la posologie de l'AOD,

- envisager un autre AOD dépourvu d'interactions,
- envisager un traitement AC d'une autre classe pharmacologique en cas de contre-indication absolue (41).

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban				
Inhibiteurs de la P-gp	Amiodarone	Réduction de dose à 220 mg/j			Pas d'adaptation				
	Vérapamil		PI	NR					
	Quinidine			NR					
	Ciclosporine		NR	NR	Réduction des doses à 30 mg/j				
	Tacrolimus		NR	NR	PI				
	Digoxine	PI	PI	PI	PI				
Inhibiteurs du CYP3A4 et compétition avec la P-gp	Kétoconazole				Réduction des doses à 30 mg/j				
	Itraconazole								
	Dronédarone								
	Posaconazole								
	Clarithromycine								
	Ritonavir								
	Erythromycine				Réduction des doses à 30 mg/j				
Inducteurs du CYP3A4 et P-gp	Phénytoïne								
	Carbamazépine								
	Phénobarbital								
	Levetiracetam								
	Acide valproïque								
	Millepertuis								
	Rifampicine								
IRSNA/ISRS					PI				
AINS	Phénylbutazone								
	Autres								
AAP	Aspirine (en mg)	>325	<100	>325	<100	>325	<100	>325	<100
	Clopidogrel								
	Ticagrelor			NR		NR		NR	
HBPM/HNF									
AVK									

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses avec AOD. Légende : Interactions contre-indiquées, Non recommandées, Nécessite prudence/surveillance/adaptation, PI (Pas d'interactions), NR (Non renseigné)

1. Glycoprotéine P

L'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp augmente les concentrations plasmatiques des AOD. Pour le dabigatran, une réduction de la dose

est recommandée en cas d'association avec un inhibiteur faible de la P-gp, et est contre-indiquée avec inhibiteurs puissants de la P-gp. La P-gp, affectant dans une moindre mesure la pharmacocinétique du rivaroxaban et de l'apixaban, il n'y a pas d'ajustement de dose à opérer.

2. CYP3A4

Les AOD de la famille des –xabans partagent une excrétion via la pompe à efflux P-gp et un métabolisme hépatique médié par le CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter leurs concentrations plasmatiques. Les inducteurs du CYP3A4 peuvent, au contraire, entraîner une réduction des concentrations plasmatiques. Les traitements antiépileptiques, puissants inducteurs du CYP3A4, sont la plupart contre-indiqués en association avec les AOD (41). 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.

3. Antiagrégants plaquettaires (AAP), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et autres AC

L'association d'un AOD avec un AAP, susceptible de majorer le risque hémorragique, n'est pas recommandée, sauf l'exception du stenting coronaire en cas de FANV. L'utilisation combinée d'un AOD et d'un AINS n'est pas recommandée, pour le même surcroît de risque hémorragique qu'avec l'AAP.

4. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (IRSNA)

Leur association avec les AOD augmente le risque hémorragique et nécessite une surveillance clinique, voire une adaptation de la posologie de l'AOD.

I. Effets Indésirables (EI)

Les EI connus des AOD, décrits dans les RCP, et les EI nouvellement signalés dans le rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) et de l'ANSM du 06/06/2017 (42), sont répertoriés dans le tableau 7.

	Effets indésirables	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Affection hémato- logique	Anémie			NR	
	Thrombopénie		NR	NR	NR
	Thrombocytose	NR		NR	NR
	Vascularite				
Hémorragie	Cérébrale				
	Oculaire				
	ORL				
	Péricardique	NR	NR	NR	
	Gastro-intestinale				
	Cutanée				
	Articulaire			NR	
	Uro-génitale				
	Sur cathéter		NR		
	Post interventionnelle				
	Traumatique		NR		NR
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité				
	Réaction anaphylactique			NR	
	Angioœdème			NR	
	Urticaire				
	Rash				
	Prurit				
	Sd Stevens-Johnson	NR		NR	NR
Affection cardio- pulmonaire	Hypotension	NR		NR	NR
	Tachycardie	NR		NR	NR
	Pneumopathie interstitielle	NR	NR		NR
Affection Gastro-intestinale	Vertiges	NR		NR	NR
	Céphalées	NR		NR	NR
	Diarrhées			NR	NR
	Nausées			NR	
	Vomissements			NR	NR
	UGD		NR	NR	NR
	Gastro-œsophagite		NR	NR	NR
	RGO		NR	NR	NR
	Pancréatite		NR		NR
Affection hépato - biliaire	Élévation ASAT/ALAT			NR	
	Élévation bilirubine			NR	
	Élévation lipase			NR	
Autre	Douleurs musculaires	NR		NR	NR
	Alopécie	NR	NR		NR

Tableau 7 : Effets indésirables des AOD. Légende : *El fréquents, Peu fréquents, Rares, Nouveaux, Non renseignés (NR)*

J. Modalités de la surveillance des AOD

1. Surveillance clinique

Comme pour tout traitement AC, une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, afin d'évaluer la tolérance, la survenue d'éventuels EI, ou de signes de saignement extériorisé ou non.

2. Surveillance biologique

a) *Surveillance de la fonction rénale*

La fonction rénale doit être systématiquement évaluée, par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la méthode de Cockcroft et Gault, avant la mise en route du traitement afin :

- d'exclure la mise sous traitement par le dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ;
- d'exclure la mise sous traitement par le rivaroxaban ou l'apixaban en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) ;
- d'adapter la posologie de l'AOD en fonction de la ClCr.

Les recommandations de la HAS 2018 (43) préconisent une réévaluation de la ClCr au minimum tous les ans et :

- À chaque événement intercurrent susceptible de l'altérer (déshydratation, sepsis ou association avec certains médicaments),
- Tous les 3 mois, si la ClCr était au départ < 30 mL/min,
- Tous les 6 mois chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la ClCr était au départ entre 30 et 60 mL/min.

À noter que la méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) qui a été utilisée lors du développement clinique des AOD est celle de Cockcroft et Gault, d'où la recommandation de se baser sur cette méthode exclusivement.

b) Surveillance de la fonction hépatique

La fonction hépatique doit être évaluée avant l'initiation du traitement par AOD, puis être réévaluée régulièrement tous les ans et si besoin en cas d'événements intercurrents susceptibles de l'altérer.

c) Surveillance de l'hémoglobine

L'hémoglobine doit être évaluée avant l'initiation du traitement par AOD, puis être réévaluée régulièrement tous les ans et si besoin en cas d'événements intercurrents susceptibles de l'altérer.

d) Surveillance des marqueurs de l'hémostase : TP/INR, TCA

Pour aucun des AOD, il n'a été établi de corrélation entre un paramètre biologique d'hémostase et l'effet clinique du traitement (hémorragique ou thrombotique). Le TP/INR et le TCA chez les patients sous AOD varient selon le réactif, le médicament et le délai depuis la dernière prise. Aucune zone thérapeutique n'ayant été définie et les doses recommandées par les fabricants ne tenant pas compte des résultats des tests d'hémostase, le dosage des marqueurs de l'hémostase (TP/INR, TCA) ne doit pas être utilisé (44). De même, la mesure de l'activité anti-Xa ne doit pas être utilisée dans la surveillance des -xabans.

e) Surveillance de la concentration plasmatique des AOD

L'utilisation des AOD ne requiert pas de suivi de leur concentration plasmatique en routine, qui est réservé en cas de situations hémorragiques critiques ou de chirurgies non programmées (45).

Des données issues de l'étude de Reilly (46) posent la question de la surveillance biologique par un dosage plasmatique du dabigatran, en particulier chez les sujets à risque. Une étude française publiée en 2017 (47) a montré l'existence d'un risque hémorragique lorsque la concentration de dabigatran ≥ 244 ng/ml au 8^e jour d'instauration du traitement. En 2017, le CHMP a souligné qu'il pourrait exister des patients chez qui le risque hémorragique ou thromboembolique pourrait être diminué par un dosage de la concentration plasmatique en début de traitement. Un protocole d'étude est en cours d'élaboration.

K. Recommandations

1. La prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)

Dans ses recommandations de novembre 2016 (48), l'ESC recommande l'utilisation du score CHA₂DS₂-VASc (49) pour évaluer le risque d'AVC (IA) chez les patients en FANV.

Facteurs de risque	Nombre de points
Insuffisance cardiaque / dysfonction VG	1
HTA	1
Âge > 75 ans	2
Diabète	1
AVC / AIT /Thromboembolique	2
Maladie vasculaire	1
Âge 65-74 ans	1
Sexe féminin	1

Tableau 8 : Score CHA₂DS₂-VASc

Il y a une indication à instaurer un anticoagulant oral dès que le patient présente un facteur de risque thromboembolique non lié au sexe (48).

- CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 chez un homme ou ≥ 3 chez une femme : Une anticoagulation orale pour prévenir les événements thromboemboliques est **recommandée** (I, A)
- CHA₂DS₂-VASc = 1 chez un homme ou = 2 chez une femme : Une anticoagulation orale pour prévenir les événements thromboemboliques doit être **envisagée**, en prenant en compte les caractéristiques du patient et ses préférences (IIa, B).

Lorsqu'il y a une indication à un traitement anticoagulant, l'ESC et l'European Rythm Association (EHRA) de mars 2018, recommande de prescrire les AOD (IA) en 1^{re} intention devant les AVK compte tenu des bénéfices cliniques et de leur simplicité d'utilisation. Chez les patients en FA ayant déjà un traitement par AVK, un traitement par AOD doit être envisagé si le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas contrôlé en dépit d'une bonne observance ou selon la préférence du patient. Depuis janvier 2018, la HAS, quant à elle, recommande d'instaurer en 1^{re} intention un AVK ou un AOD dans cette indication. Si la prescription d'un AOD est envisagée,

l'apixaban (52), le rivaroxaban (53) et l'edoxaban (54) sont à prescrire en 1^{re} intention, le SMR étant considéré comme important. Le SMR du dabigatran étant considéré comme modéré (55), la HAS préconise donc lorsque sa prescription est envisagée, de tenir compte du fait : que les données cliniques reposent sur une étude de plus faible niveau de preuve, qu'il est le seul à exposer à une majoration du risque de SCA et qu'il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale.

Les AAP ne sont pas recommandés pour la prévention de l'AVC lié à la FA (III A), indépendamment du risque d'AVC. L'association d'un anticoagulant oral avec un AAP augmente le risque de saignements et doit être évité chez des patients en FA sans d'autres indications pour un AAP (III B).

Le terme de « FA valvulaire » fait référence à une FA uniquement associée à un rétrécissement mitral (modéré ou sévère) ou à une prothèse valvulaire mécanique. Les FA associées à des rétrécissements aortiques sévères, des TAVI ou des bioprothèses sont donc considérées comme des FANV et peuvent bénéficier théoriquement d'un traitement par AOD. Bien que le terme « non valvulaire » ait été supprimé des dernières recommandations de l'ESC sur la FA, pour éviter les confusions, il reste toujours utilisé dans les études (41). L'ESC recommande de traiter les patients avec une FA valvulaire par AVK (IB), d'où la nécessité de réaliser une échographie trans-thoracique (ETT) chez tout patient en FA. Les AOD sont contre-indiqués chez les patients porteurs de valves mécaniques (III B/C) : l'étude RE-ALIGN (24) a montré un sur-risque de thrombose de valve ou d'AVC chez les patients traités par dabigatran versus AVK (48).

Avant d'instaurer une anticoagulation chez un patient en FA, le risque hémorragique doit être évalué (IIa B) à l'aide de scores tels que les score HAS-BLED (50), ORBIT (51) ou HEMORR₂HAGES (52), afin d'identifier et corriger les facteurs de risque hémorragique modifiables.

La prise en charge de la FA repose une prise en charge antithrombotique, mais repose aussi de façon indissociable, sur un contrôle de la fréquence et du rythme cardiaque.

2. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récurrences

L'ESC a publié en 2014 ses nouvelles recommandations concernant la prise en charge de l'EP (53). Les points importants à souligner sont, concernant le diagnostic, l'utilisation des scores simplifiés de Wells (54) et de Genève (55). Pour ce qui est des D-dimères, du fait de leur valeur prédictive négative élevée, leur dosage est recommandé devant une probabilité faible ou modérée. Un ajustement peut être réalisé en fonction de l'âge (âge x 10) chez les patients âgés de plus de 50 ans. L'angioscanner est l'élément clé du diagnostic : il permet d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire devant des D-dimères élevés et une probabilité clinique faible à modérée (grade IA).

Sur le plan thérapeutique des EP sans choc, l'ESC et la HAS en janvier 2018, proposent deux traitements en 1^{re} intention. Le traitement conventionnel recommandé par l'ESC consiste à administrer un AC injectable (HBPM ou Fondaparinux) pendant au moins 5 jours (I, A) relayé précocement par un AC oral tel qu'un AVK en ciblant un INR à 2,5 (I, B) ou du dabigatran (150 mg 2 x/j, ou 110 mg 2 x/j si facteurs de risque hémorragique) (I, B) ou de l'edoxaban (I, B). La HAS recommande la même prise en charge thérapeutique que l'ESC, à l'exception du dabigatran, qui est non remboursable dans cette indication. Le traitement alternatif à l'association AC injectable/AVK préconisé par l'ESC et la HAS, consiste à administrer directement une anticoagulation orale par apixaban (10 mg 2 x/j pendant 7 jours, puis 5 mg en 1 prise) (IB) ou rivaroxaban (15 mg 2 x/j pendant 3 semaines, puis 20 mg en 1 prise) (I, B). La HAS souligne que les données disponibles pour l'apixaban (étude AMPLIFY) (29), et le rivaroxaban (EINSTEIN PE, EINSTEIN DVT) (31) portent sur des patients ayant majoritairement reçu un AC injectable à la phase aiguë (24 – 36^e heure) de l'événement thromboembolique veineux.

En cas d'EP secondaire à un facteur de risque transitoire (réversible), la durée recommandée est de trois mois (I, B). En cas d'EP non provoquée, la durée recommandée est d'au moins trois mois (I, A). Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, l'ESC propose le rivaroxaban (20 mg 1/jour), le dabigatran (150 mg 2/jour, ou 110 mg 2/jour si facteur de risque hémorragique) ou l'apixaban (2,5 mg 2/jour) comme une alternative aux AVK (sauf en cas d'altération rénale sévère) (IIa, B). La HAS propose comme traitement au long cours, le

rivaroxaban ou l'apixaban, mais ne préconise pas leur prescription dans certains groupes de patients (Insuffisance rénale, IMC ≤ 28 kg/m², > 75 ans), du fait d'une possible majoration du risque hémorragique.

3. Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

Après chirurgie orthopédique majeure telle que PTH et PTG, le risque thromboembolique est élevé : l'incidence de survenue des ETEV cliniques sans thromboprophylaxie à J7-J14 est de de 50-60 % (56). La prescription systématique de mesures prophylactiques est indispensable.

Les recommandations de la SFAR actualisées en 2011 (56) préconisent les HBPM, le fondaparinux, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban en moyens prophylactiques de 1^{re} intention après une chirurgie orthopédique majeure comme PTH ou une PTG. Les HBPM à dose prophylactique élevée représentent le traitement de référence (1+). La commission de la transparence de la HAS de janvier 2018 préconise, quant à elle, l'apixaban (52) et le rivaroxaban (53) en 1^{re} intention dans cette indication, le SMR étant considéré comme important. Le SMR du dabigatran étant considéré comme modéré (55), la HAS préconise donc lorsque sa prescription est envisagée de tenir compte du fait : que les données cliniques reposent sur une étude de plus faible niveau de preuve, qu'il est le seul à exposer à une majoration du risque de SCA et qu'il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale.

Le dabigatran doit être débuté entre une à quatre heures en postopératoire avec la moitié de la dose journalière le jour de l'intervention (75 mg si facteur de risque hémorragique, 110 mg dans tous les autres cas) (1+). Le rivaroxaban doit être débuté six à huit heures en postopératoire à la dose de 10 mg/j (1+). L'apixaban doit être débuté 12 à 24 heures en postopératoire à la dose de 2,5 mg matin et soir (1+).

Pour une PTH, une prophylaxie est recommandée jusqu'au 35^e jour postopératoire du fait d'une réduction du risque d'ETEV majeur sans augmentation du risque hémorragique majeur (1+). Pour une PTG, une prophylaxie est recommandée jusqu'au 14^e jour postopératoire (1+). Il est cependant suggéré de prescrire une thromboprophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35^e jour postopératoire (2+) devant le risque thromboembolique majeur.

4. Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une maladie coronaire

Dans l'indication de la prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA avec élévation des biomarqueurs cardiaques, le rivaroxaban (2,5 mg 2 fois par jour), co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est validé par l'EMA et l'ANSM mais hors AMM.

Dans l'indication de la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, le rivaroxaban (2,5 mg 2 fois par jour) co-administré à de l'AAS 75-100 mg, a obtenu l'AMM européenne le 23/08/2018 (40). Cette AMM européenne fait suite aux résultats positifs de l'étude COMPASS (36). L'AMM française n'est pas encore disponible.

III. SPÉCIFICITÉS DU SUJET ÂGÉ

A. Particularités de la prescription chez la personne âgée

1. Le patient âgé et le patient gériatrique

Une personne âgée est définie par l'OMS comme toute personne âgée de plus de 65 ans, et par la HAS comme toute personne de 75 ans ou de plus 65 ans et polypathologique. Au 1^{er} janvier 2016 la France compte 66,6 millions d'habitants, dont 12 520 800 (18,8 %) sont âgés d'au moins 65 ans et parmi eux 5 875 312 (9,3 %) sont âgés de plus de 75 ans. Les habitants âgés de 75 ans ou plus représentent près d'un habitant sur 10 au 1^{er} janvier 2016 selon l'INSEE (57).

Tout patient âgé de 75 ans ou plus n'est pas forcément gériatrique, trois types de personnes âgées peuvent être individualisés en fonction de leur vieillissement (58) :

- Les sujets **vigoureux** ou robustes, sont en bon état de santé, autonomes et actifs socialement. Ils sont majoritaires chez les plus de 75 ans et représentent 55 à 60 % de cette population.
- Les sujets **dépendants** sont en mauvais état de santé du fait d'une polypathologie chronique invalidante, qui est cause de handicap et d'isolement social. Parmi les plus de 75 ans, 10 à 15 % sont dépendants.
- Les sujets **fragiles** ont un état de santé précaire, ils représentent 25 à 35 % des plus de 75 ans. Ils se caractérisent par la coexistence de plusieurs pathologies chroniques invalidantes à l'origine d'une dépendance physique et/ou psychique et par l'intrication fréquente des pathologies neurodégénératives et somatiques. Du fait d'une réduction des aptitudes physiologiques d'adaptation au stress ou au changement d'environnement, ils sont à haut risque de défaillance et dépendance (10 % par an basculent dans la dépendance). Le rôle du gériatre est d'identifier ces sujets à l'aide d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS) (2) qui permettra de repérer, prévenir et limiter les conséquences des syndromes gériatriques. Chez des patients fragiles où se pose la question d'une initiation par un traitement AC,

une EGS par un gériatre peut être une aide à la prescription, en évaluant la balance bénéfique/risque.

2. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement physiologique

L'âge avancé entraîne des modifications de la composition corporelle et de la physiologie qui affectent la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments (59). Ces modifications sont décrites dans le tableau 11.

Étapes	Modifications avec l'âge	Conséquences
Absorption Orale	↑ du PH gastrique	Modification de la dissolution, solubilité et ionisation des formes galéniques
	↓ motilité gastro-intestinale ↓ surface muqueuse digestive et débit sanguin	↓ vidange gastrique ↑ temps de transit intestinal ↓ biodisponibilité orale
		↑ vitesse d'absorption et T max
Absorption IM, SC	↓ perfusion régionale des tissus	↓ résorption
Distribution	↑ masse grasse ↓ masse musculaire	↑ Vd et t _{1/2} vie des molécules liposolubles
	↓ eau totale	↓ Vd et t _{1/2} vie des molécules hydrosolubles
	↓ albuminémie	↑ fraction libre du médicament
	↓ débit cardiaque	↑ délai d'action
Métabolisme hépatique	↓ pouvoir de métabolisation	Saturation des voies de métabolisation
	↓ activité enzymatique	↓ réaction d'oxydation de phase 1
	↓ flux sanguin hépatique	↓ clairance hépatique des médicaments avec coefficient d'extraction ↑
Élimination	↓ flux sanguin	↑ t _{1/2} vie des médicaments ↑ risques EI ↓ élimination des métabolites actifs éliminés à plus de 60% par les voies urinaires
	↓ filtration glomérulaire	
	↓ fonction tubulaire	
	↓ capacité de résorption	

Tableau 9 : Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du sujet âgé

Le vieillissement engendre des risques d'accumulation de certaines molécules par une augmentation de 20 à 50 % de la masse grasse aux dépens de la maigre, plus marquée chez les femmes que les hommes. Ainsi, le volume de distribution (Vd) et la demi-vie des molécules liposolubles sont augmentés. Le vieillissement a aussi

pour conséquence une diminution de la quantité totale d'eau de 10-15 % après 80 ans, entraînant un abaissement du Vd des molécules hydrosolubles. L'hypoalbuminémie, fréquente chez le sujet âgé, qu'elle soit physiologique ou pathologique, augmente la fraction libre de 12,5 %.

Les effets de l'âge entraînent une diminution de la masse (de 25 à 35 %), du flux sanguin (de 0,3 à 1,5 % par an à partir de 25 ans) et du pouvoir de métabolisation hépatique (de 30 %). Mais ces effets sont difficilement évaluables et utilisables en pratique clinique.

Avec l'âge, l'excrétion rénale des molécules est modifiée par diminution du flux sanguin (moins 1 % par an après 50 ans), de la filtration glomérulaire (moins 25 à 50 % entre 20 et 90 ans), de la fonction tubulaire et de la capacité de réabsorption. Ainsi, la demi-vie des médicaments ou de leurs métabolites actifs éliminés majoritairement par voie urinaire est potentiellement augmentée (60). Les AOD ayant tous une élimination par voie urinaire (de 27 à 85 %), l'estimation de la CICr est donc un préalable indispensable avant leur initiation.

Enfin, le vieillissement physiologique s'accompagne de modifications pharmacodynamiques, c'est-à-dire la « capacité des organes cibles à répondre aux médicaments ». Elles touchent la sensibilité et le nombre de récepteurs à des médicaments entraînant une altération de la liaison au récepteur, de l'action au niveau post récepteur et/ou des systèmes de contre-régulation (61).

3. Risque iatrogénique

La population gériatrique est particulièrement exposée au risque iatrogénique et la prescription d'un traitement AC majore d'autant plus ce risque. D'après la HAS, la iatrogénie est responsable de 128 000 hospitalisations par an, dont 17 000 hospitalisations sont imputables à un traitement AC. Elle est responsable de 20 % des hospitalisations en urgence des plus de 75 ans et de 25 % des hospitalisations des plus de 85 ans. Pourtant, jusqu'à 70 % des accidents médicamenteux seraient jugés évitables (65).

Les facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée sont multiples. Tout d'abord, ils sont liés au sujet, du fait de ses modifications

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ; de ses pathologies associées ; des événements intercurrents aigus ; des handicaps physiques et psychiques ; et enfin des facteurs environnementaux et sociaux (62). Secondairement, les facteurs de iatrogénie sont liés à la polymédication qui concerne 40 % des plus de 75 ans (seuil de 5 médicaments par jour) ; à l'ancienneté de cette polymédication et à l'automédication dont la prévalence est estimée à 63 % (63). Enfin, les facteurs de iatrogénie sont liés à une mauvaise utilisation, que ce soit des prescriptions inadaptées retrouvées chez 53,5 % des plus de 75 ans ou une utilisation inadaptée (19 % d'oublis de prises médicamenteuses, 16 % d'arrêts de traitement sans avis et 2 % d'erreurs dans les doses) (64).

4. Outils d'aide à la prescription

La lutte contre la iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique majeur. De nombreux outils ont été élaborés, dont l'objectif est de repérer l'excès de traitement (overuse), les prescriptions inappropriées (misuse) et l'insuffisance de traitement (underuse). Parmi ces outils, la liste de Beers (65), la liste de Laroche (66), la grille STOPP/START (67) ou le guide PAPA (Prescription Adaptée à la Personne Âgée), permettent de repérer les prescriptions inappropriées. La conciliation médicamenteuse est un autre outil, reposant sur la coordination pluriprofessionnelle. Elle permet lors d'une nouvelle prescription, de connaître tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Les programmes PMSA (Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé) et AMI (Alerte Médicaments Iatrogénie) de la HAS sont encore d'autres outils permettant d'améliorer la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, en incitant à réviser les ordonnances, repérer et maîtriser la iatrogénie.

Ces outils sont des aides à la prescription, mais il ne faut pas oublier plusieurs points importants à respecter dans la prescription chez la personne âgée (68) :

- Évaluer la balance bénéfice/risque avant l'instauration de chaque nouveau traitement.
- Prendre en considération et adapter les posologies en fonction de toutes les comorbidités, les interactions médicamenteuses, la fonction rénale, l'état nutritionnel, le risque hémorragique.

- Adapter la fréquence de la surveillance clinique et biologique.
- Éduquer le patient et surtout ses proches sur le plan thérapeutique afin d'obtenir la meilleure observance possible.
- Éduquer le patient et surtout ses proches sur les signes cliniques faisant évoquer un EI et la conduite à tenir le cas échéant.
- Sécuriser la gestion des médicaments par le patient, proposer une délivrance par un proche ou par une IDE à domicile.
- Sécuriser la transition entre l'hôpital et le domicile en cas d'hospitalisation.

B. Anticoagulation chez la personne âgée

Les personnes âgées sont fréquemment atteintes de pathologies requérant un traitement AC. De plus, le risque hémorragique augmente avec l'âge, d'où la nécessité d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour chacun de ces patients gériatriques (69).

1. Prévention des événements thromboemboliques

a) Évaluation du risque embolique

Dans ses recommandations de novembre 2016 (48), l'ESC recommande d'instaurer un AC oral en cas de FANV dès que le patient présente un facteur de risque du score CHA₂DS₂-VASc (49) non lié au sexe. En gériatrie, les patients ont un âge ≥ 75 ans, ils ont donc tous au minimum un score CHA₂DS₂-VASc à 2 et sont donc tous théoriquement éligibles à une anticoagulation.

b) Évaluation du risque hémorragique en présence d'un traitement anticoagulant

Des scores de risque ont été élaborés afin d'évaluer le risque hémorragique lors de la prescription d'un anticoagulant dans la FA.

Le score HEMORR₂HAGES (Tableau 12), élaboré par *Gage et al* (52), a été étudié chez des personnes âgées en moyenne de 80 ans. Ce score est privilégié par la SFGG pour l'évaluation du risque hémorragique, car il tient compte des comorbidités, contrairement au score HAS-BLED. C'est donc ce score que nous avons utilisé dans la réalisation de ce travail de thèse.

Items	Score
Âge > 75 ans	1
Cancer en cours	1
Antécédent d'AVC	1
Anémie	1
Antécédent d'hémorragie	2
Abus d'alcool	1
Insuffisance rénale ou hépatique	1
Thrombopénie ou thrombopathie ou AAP	1
HTA non contrôlée	1
Risque de chute ou pathologie neuropsychiatrique	1
Facteur génétique (CYP 2C9)	1

Tableau 10 : Score HEMORR₂HAGES

Le score HAS-BLED (Tableau 13), élaboré par Pister (50), est celui utilisé par l'ESC. Cependant, il a été élaboré à partir d'une population dont l'âge moyen était de 66,8 ans et comporte moins d'items relatifs aux comorbidités du sujet âgé, comme les chutes ou les troubles cognitifs. Les patients sont considérés à haut risque pour un score ≥ 3 .

Items	Points
HTA (PAS > 160 mmHg)	1
Anomalie de la fonction rénale (créat $\geq 220 \mu\text{mol/L}$) ou hépatique (cirrhose ou bilirubine x 2N, ALAT ASAT x 3N)	1 ou 2
AVC	1
Hémorragie	1
INR variable	1
Âge > 65 ans	1
Médicaments à risque hémorragique ou alcool	1 ou 2

Tableau 11 : Score HAS-BLED

Un score plus récent, le score ATRIA (Tableau 14), a été créé en 2011. Il attribue plus d'importance à l'âge avancé (70). Le score ATRIA apparaît plus simple et aussi pertinent que HAS-BLED chez des patients âgés éduqués à la gestion des AVK (71).

Items	Points
Anémie	3
Âge > 75 ans	2
IR sévère (CICr <30 mL/min ou dialyse)	3
Antécédent hémorragique	1
Hypertension artérielle	1

Tableau 12 : Score ATRIA

L'objectif de ces scores n'est pas d'établir une contre-indication à la prescription d'un traitement AC mais d'inciter à prendre des précautions : correction des facteurs de risque hémorragique potentiellement réversibles, adaptation de la posologie de l'AC selon les facteurs de risques présents, réévaluation régulière du patient et de son traitement, surveillance clinico-biologique adaptée.

2. Risque de sous-prescription des anticoagulants dans la population gériatrique

Les bénéfices d'un traitement AC dans la population âgée sont démontrés en terme de réduction de récurrences d'événements thromboemboliques et d'amélioration espérance et de qualité de vie (72). Ces bénéfices semblent être d'autant plus importants que les patients sont âgés (73). Cependant, les AVK et les AOD restent sous prescrits chez les patients âgés, du fait de la surestimation du risque hémorragique et de la sous-estimation du risque thrombotique. Le pourcentage de patients en FA sans contre-indication à l'anticoagulation et ne recevant pas d'AVK varie de 23 à 65 % selon les études (74).

Les facteurs limitant la prescription d'AC retrouvés dans les études sont : l'âge, les chutes, les troubles cognitifs, les antécédents hémorragiques, la dénutrition, la polymédication, l'altération de la fonction rénale, l'altération de l'état général (75).

3. Les AVK : avantages et limites chez le sujet âgé

L'anticoagulation par les AVK a depuis longtemps démontré son efficacité chez les patients âgés.

L'étude BAFTA (76), réalisée en 2007 chez les patients de plus de 75 ans, a montré un bénéfice des AVK avec une réduction de 52 % du risque embolique sous warfarine versus aspirine. L'étude ATRIA (77) a comptabilisé les AVC ischémiques évités et les hémorragies cérébrales induites sous AVK en présence d'une FA, ce qui correspond au bénéfice « net ». Il n'a été observé de bénéfice « net » significatif qu'après 75 ans. Cette constatation s'explique par l'existence d'une augmentation du risque emboligène de la FA avec l'avancée en âge.

Le début du traitement est lié au plus fort risque de saignement. Un schéma d'initiation de la warfarine pour le sujet de plus de 75 ans a donc été conçu afin de limiter les variations d'INR (78). Pour les autres molécules, la posologie initiale doit être réduite de moitié par rapport à celle des adultes d'âge moyen.

Malgré ces préconisations, les AVK restent la première classe pharmacologique des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves en France (9).

4. Les AOD : des données limitées chez le sujet âgé

Avec une dose fixe et une absence de surveillance biologique, les AOD semblent plus simple d'utilisation et moins à risque d'EI, mais leur prescription reste complexe chez le patient âgé et leurs EI encore peu étudiés (6).

Les études princeps réalisées ont inclus des sujets de plus de 75 ans, mais la population de ces essais n'est pas comparable à la population gériatrique. Aucun essai randomisé chez le sujet âgé fragile n'a été réalisé à ce jour afin d'évaluer la balance bénéfice/risque des AOD versus les AC traditionnels, que ça soit dans la FA ou dans la MTEV. La réalisation d'études menées spécifiquement chez des patients âgés polyopathologiques et vulnérables apparaît nécessaire pour évaluer leur tolérance en situation de « vie réelle ».

a) Analyse des sous-groupes de sujets âgés > 75 ans des études princeps

Les quatre études princeps des AOD regroupent au total 21 000 patients âgés de plus de 75 ans (37,7 %), dont 8000 de plus de 80 ans.

Dans la prévention des ES et AVC en FANV, l'analyse des sous-groupes des sujets de plus de 75 ans des études princeps ont des résultats similaires avec une réduction des événements thromboemboliques identiques à celle avant 75 ans pour tous les AOD. Les études montrent une réduction du risque hémorragique identique à celle avant 75 ans pour l'apixaban (22) et l'edoxaban (23), mais une augmentation des hémorragies digestives par rapport au groupe < 75 ans pour le rivaroxaban (21) et le dabigatran. L'analyse en sous-groupe montre une majoration du risque

hémorragique majeure à la posologie 150 mg 2/j par rapport aux AVK mais est similaire pour la posologie 110 mg 2/j (20). Ces résultats ont été repris dans la méta-analyse de *Ruff et al*, publiée en 2014, qui s'est focalisée sur les patients âgés de plus de 75 ans (79).

Dans le traitement des MTEV, les analyses en sous-groupe des sujets de plus de 75 ans, concernent un faible nombre de patients et montrent les mêmes résultats en matière d'efficacité et de sécurité que les études princeps. Concernant l'edoxaban, il ressort plus efficace que la warfarine dans ce sous-groupe de sujets fragiles, mais sans différence significative sur le risque hémorragique (80).

b) Étude en vie réelle au sein de la population gériatrique

Dans l'indication de la prévention des AVC en cas de FA, l'étude internationale XANTUS (38) qui a inclus 2500 patients de plus de 75 ans, a montré qu'à un an, 96 % des patients n'avaient présenté ni évènement hémorragique ni ischémique, 2 % avaient présenté une hémorragie majeure. L'étude française NACORA (39), qui a comparé 20 000 patients de plus de 80 ans traités par AOD, a montré une réduction du nombre d'hémorragies majeures ou décès sous AOD par rapport aux AVK. L'étude européenne PREFER (81) s'est intéressée à la prescription des AOD versus AVK au sein des patients âgés de plus de 80 ans et leurs caractéristiques. Le score CHA₂DS₂-VASc était plus haut, le score HAS-BLED plus bas et le taux d'AOD prescrit était inférieur à celui des AVK, dans le groupe > 80 ans.

Dans l'indication du traitement des TVP/EP, une étude s'est intéressée aux AOD versus traitement standard dans la MTEV chez les patients fragiles à partir du registre REMOTEV (84), dont les résultats sont semblables à ceux des études princeps. Une autre étude s'est penchée sur le cas de l'anticoagulation des sujets fragiles en cas de MTEV, entre 2013 et 2016 à partir du registre RIETE (85). Les résultats ont montré un risque hémorragique supérieur (2,6 % versus 1,4 %) au risque de récurrences (0,78 % versus 1,4 %) chez les patients fragiles.

Des études sont en cours en France comme le projet français SAFIR (Risque hémorragique chez les Sujets Âgés de plus de 80 ans en FA traités par Rivaroxaban), qui évalue l'efficacité et les risques du rivaroxaban par rapport aux

AVK dans la population gériatrique française à grande échelle sur deux ans (86). D'autres études comme l'étude française VERDICT, qui évalue la prise en charge thérapeutique optimale AOD versus AVK dans le MTEV chez 800 patients fragiles avec une CICr < 30 mL/min, ou le projet MIKADO (87), qui compare sur le plan médico-économique deux stratégies de traitement anticoagulant (AVK versus AOD) chez les sujets âgés résidant en EHPAD, sont en cours.

Enfin, de nombreux travaux de plus petite ampleur, de type thèses ou mémoires, ont analysé la sécurité et la tolérance des AOD versus AVK au sein des populations gériatriques à l'échelle locale (monocentrique hospitalier) (82–84).

5. Recommandations chez le sujet âgé

L'ECS précise dans son Guide de Prise en Charge de la FA de 2016 : « Le risque considérable d'AVC sans traitement AC oral est toujours plus important que le risque de saignement, même chez les personnes âgées, avec des troubles cognitifs, à risque de chutes ou fragiles. » (48). L'ESC insiste également sur la nécessité d'adapter les posologies des traitements AC à la fonction rénale, hépatique et de limiter les interactions médicamenteuses afin de limiter les complications liées aux traitements au sein de cette population plus à risque. L'EHRA dans son Guide d'Utilisation des AOD de 2018 va dans le même sens que l'ECS et précise que « le bénéfice des AOD sur les AVK est démontré pour l'apixaban et l'edoxaban chez les patients âgés fragiles » (41). L'EHRA souligne l'importance de prendre en charge les facteurs de risque de chutes au sein de cette population fragile anticoagulée. L'EHRA insiste également sur le fait que la sévérité des troubles cognitifs n'est pas une contre-indication à la prescription d'AC, mais nécessite une délivrance sécurisée.

La HAS, dans son guide de Bon Usage du Médicament de 2018 (43), recommande de choisir en 1^{re} intention un traitement par AVK ou AOD en tenant compte : du risque hémorragique ; de l'âge et du poids ; de la fonction rénale ; de la qualité prévisible de l'observance ; de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK ; de la préférence du patient. En présence de facteurs de risque hémorragique, la HAS préconise une anticoagulation par un AVK de la famille des coumariniques, qui permet un suivi du degré d'anticoagulation. Si la

prescription d'un AOD est envisagée, la HAS rappelle de prendre en considération son élimination rénale et les modalités de prescription et d'adaptation posologique propre à chaque AOD. La HAS recommande la prescription de l'apixaban, qui est l'AOD avec le meilleur niveau de preuve. Dans le traitement des TVP et des EP et la prévention des récurrences, la HAS ne préconise pas la prescription du rivaroxaban ou de l'apixaban et de l'edoxaban dans certains groupes de patients (> 75 ans, insuffisance rénale, faible poids) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique et de leur faible représentativité dans l'étude.

La SFGG a publié en 2013 un consensus sur la prise en charge de la FA chez la personne âgée (2). La SFGG conclut que les AOD semblent être prometteurs chez la personne âgée en FANV du fait de leur risque hémorragique moindre, mais que leur élimination rénale et l'absence de contrôle de leur efficacité biologique sont à prendre en compte. La SFGG insiste sur la nécessité d'une évaluation de la balance bénéfique/risque avant l'instauration d'un traitement par AC, et rappelle qu'une bonne observance thérapeutique est primordiale. Elle rappelle que des études réalisées spécifiquement chez la personne âgée restent nécessaires. La SFGG n'a pas publié de nouveau consensus depuis 2013, mais les publications présentées lors des congrès des JASFGG de 2016 et 2017 sont rassurantes quant à la prescription des AOD en gériatrie (85).

6. Présentation de l'étude

La gestion des ETVE au sein de la population gériatrique est délicate. Un choix stratégique doit être fait par le médecin après une analyse minutieuse de tous ces facteurs, en tenant compte de la balance bénéfique/risque entre le traitement AC, le risque d'ETEV et le risque de saignement, afin de trouver la thérapie optimale pour ces patients particulièrement fragiles. Les AOD ont montré, à travers les résultats des différentes études réalisées, qu'ils étaient au moins aussi efficaces que le traitement AC classique avec un risque moindre d'hémorragies graves. Les populations de ces études, même celles se basant sur le critère d'un âge > 75 ans, ne sont pas comparables à la population gériatrique. De plus, la conformité de la prescription de l'AOD en fonction des situations de risque hémorragique n'a pas été étudiée au sein de populations gériatriques, où les critères nécessitant une adaptation posologique sont pourtant fréquents. C'est dans ce contexte, que nous

avons entrepris de réaliser une étude en vie réelle, évaluant la conformité de la prescription des AOD et leur suivi, au sein d'une population gériatrique issue d'un service de Court Séjour Gériatrique (CSG).

IV. MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE

A. Objectifs

L'objectif principal est l'évaluation de la conformité de la prescription des AOD (choix et posologie de la molécule, indication, caractéristiques de la population) dans le service de CSG du CHU de CAEN.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation du suivi (poursuite, arrêt ou modification de la posologie) à un an de la sortie d'hospitalisation, l'évaluation des déterminants justifiant l'arrêt de la prescription des AOD, l'évaluation de l'incidence de survenue d'événements hémorragiques et thromboemboliques, l'évaluation des modalités de surveillance biologique mise en place par le médecin traitant et enfin la réévaluation de la conformité de prescription de l'AOD.

B. Matériel et méthode

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, de type cohorte historique avec suivi et monocentrique.

2. Réglementation

Cette étude a été menée en accord avec les bonnes pratiques cliniques et selon les principes de la Déclaration d'Helsinki. Au moment de cette étude et en accord avec la loi française de santé publique (Art. L 1121-1-1, Art. L 1121-1-2), l'accord formel d'un comité d'éthique n'a pas été requis pour ce type d'étude observationnelle. Le référent éthique local a confirmé la nature observationnelle non interventionnelle et rétrospective de notre cohorte.

3. Population de l'étude

Les patients inclus dans cette étude étaient les patients âgés de plus de 75 ans, hospitalisés dans le service de CSG du CHU de Caen, et ayant parmi leur traitement d'entrée et/ou de sortie d'hospitalisation, un AOD.

Les critères d'exclusion étaient le décès du patient au cours de l'hospitalisation et la prescription de courte durée d'un AOD durant l'hospitalisation.

La période d'inclusion est de 2 ans, du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2017. Pour les patients réhospitalisés au cours de la période d'inclusion dans le service de CSG, seule la première hospitalisation où l'AOD était présent sur l'ordonnance d'entrée et/ou de sortie, a été prise en compte.

La durée du suivi de chaque patient s'étend de la date d'entrée dans le service de CSG jusqu'à la date d'arrêt du traitement, la date d'une hémorragie grave, la date de décès ou la date des dernières nouvelles (date de réception du courrier, mail ou de l'appel téléphonique du médecin traitant en 2018).

Le service de CSG du CHU de Caen est composé d'une unité de 20 lits de court séjour gériatrique conventionnel et d'une unité de 10 lits, orientée dans la prise en charge des troubles aigus du comportement (UTAC).

4. Recueil des données

Une requête informatique, effectuée à l'aide des référents des prescriptions informatisées de la Pharmacie du CHU, nous a permis de faire une extraction des patients qui ont bénéficié d'un traitement de la classe B01A dans le service de CSG au cours de la période donnée (01/01/2016 – 31/12/2017). Parmi ces patients, seuls les patients bénéficiant d'un traitement des classes B01AE (inhibiteurs directs de la thrombine) et B01AF (inhibiteurs directs du facteur anti-Xa) ont été sélectionnés.

Les données anamnestiques, cliniques et biologiques des patients ont été recueillies à l'aide d'une grille de recueil (ANNEXE 1) à partir des comptes rendus d'hospitalisations (CRH) du CSG disponibles dans le dossier médical informatisé.

Les valeurs biologiques et de poids sélectionnés sont celles les plus proches de la date d'initiation du traitement AC pour les primo-prescriptions et celles de la sortie pour les suivis. La formule utilisée pour l'estimation de la CICr et sa valeur ont été renseignées telles que mentionnées dans le dossier. La CICr a été recalculée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault si une autre formule était utilisée. L'albuminémie a été analysée en l'absence d'état inflammatoire prolongé (CRP

élevé), et a été corrigée en fonction de la valeur de la CRP dans les cas où le syndrome inflammatoire persistait.

Le suivi des patients a été réalisé entre le 01/01/2018 et le 30/06/2018 par courrier, mail, puis appel téléphonique auprès du médecin traitant.

Un questionnaire (ANNEXES 2 et 3) a initialement été adressé à tous les médecins traitants pour recueillir les informations concernant le suivi des patients. Ces questionnaires étaient envoyés par voie postale, accompagnés d'une enveloppe affranchie adressée au secrétariat du CSG du CHU de CAEN, dans le but d'améliorer le nombre de retours. Le courrier n'était pas envoyé si le patient avait été réhospitalisé, les informations étant alors récupérées directement dans le dossier informatisé.

En cas de non-réponse au questionnaire envoyé par voie postale au bout du 3^e mois, ce même questionnaire était envoyé par mail crypté via le logiciel APICRYPT, aux médecins traitants disposant d'une messagerie sécurisée. En cas de non-réponse au questionnaire envoyé par courrier puis mail au bout du 5^e mois, un appel téléphonique auprès du médecin traitant était réalisé afin de recueillir les informations nécessaires au suivi. Dans le cas de patients institutionnalisés et à la demande du médecin traitant, l'infirmière référente du patient à l'EPHAD était sollicitée par un appel téléphonique afin de recueillir les informations.

Si malgré ces démarches, le questionnaire restait sans réponse, le patient était considéré comme perdu de vue et donc exclu de l'étude.

5. Paramètres étudiés

Les paramètres recueillis à partir du dossier médical informatisé, étaient ceux décrits ci-dessous.

a) Les caractéristiques générales recueillies étaient :

- Le sexe, la date de naissance,
- Le nom du médecin traitant,
- La date de sortie d'hospitalisation,

- Les antécédents et les comorbidités,
- Les score CHA₂DS₂-VASc et HEMORR₂HAGES.

b) Les caractéristiques gériatriques recueillies étaient :

- Le poids, l'albumine, la présence d'une dénutrition,
- Le lieu de vie,
- L'indépendance estimée à l'aide des échelles ADL (ANNEXE 4),
- L'autonomie estimée à l'aide de l'échelle IADL (ANNEXE 5),
- Le nombre de traitements à l'entrée et à la sortie de l'hospitalisation,
- L'existence d'une délivrance sécurisée définie par la délivrance par une IDE,
- L'existence de troubles cognitifs, définis par un MMS < 24 (ANNEXE 6),
- L'existence de chutes à répétition, définies par la HAS par un nombre de chutes ≥ 3 les 6 derniers mois,
- Un antécédent d'hémorragie sous AC,
- L'indice de comorbidité de Charlson (ANNEXE 7) (86).

c) Les caractéristiques biologiques recueillies étaient :

- Les valeurs de la créatinine (en µmol/l), de la CICr (en mL/min) avec la formule utilisée telle que renseignée dans le CRH, et la CICr calculée par la formule de Cockcroft et Gault,
- L'hémoglobine (en g/dl),
- Les transaminases ASAT (TGO) (en U/l) et ALAT (TGP) (en U/l),
- L'albumine (en g/l) associée à la CRP (en mg/dl). Dans le cas où la CRP était > 20 mg/dl, l'albuminémie était corrigée en fonction de la CRP par la formule proposée par Lesourd (87).

d) Les caractéristiques du traitement anticoagulant :

- À l'entrée : la classe de traitement anticoagulant (AOD, AVK, Héparines ou aucun), la spécialité, la posologie, l'indication, l'année de primo-prescription, le prescripteur, le motif d'arrêt ou de « switch » vers une autre classe.
- À la sortie : la classe de traitement anticoagulant (AOD, AVK, Héparines ou aucun), la spécialité, la posologie, l'indication, la présence d'interactions médicamenteuses classées selon les RCP et la HAS en traitements

influençant l'hémostase (AAP, AINS autres anticoagulants), en traitements inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la Pgp, en traitements inducteurs du CYP3A4 et/ou de la Pgp, et les ISRS/ISRSNA.

- L'évaluation de la conformité de la prescription :
 - > Conformité selon l'indication,
 - > Conformité de la posologie selon l'indication,
 - > Conformité de l'adaptation de la posologie selon le risque hémorragique,
 - > Conformité selon la présence de contre-indications définies selon les RCP des spécialités,
 - > Conformité selon la présence d'interactions médicamenteuses, classées selon l'ANSM en trois catégories : la 1^{re} étant une interaction nécessitant de la prudence/une surveillance/une adaptation posologique, la 2^e étant une interaction non recommandée ou déconseillée, la 3^e étant une interaction contre-indiquée.

e) Les paramètres recueillis à l'aide du questionnaire de suivi des patients, étaient les suivants :

- Le statut vital du patient, la date du décès et son motif le cas échéant.
- La poursuite d'un traitement par AOD, la molécule et la posologie prescrite.
- Si arrêt du traitement par AOD, la date, la justification et la classe d'anticoagulant prescrite en substitution.
- La survenue d'un événement hémorragique, sa date, sa localisation et sa sévérité.
- La survenue d'un événement ischémique, sa date et sa localisation.
- La surveillance de la fonction rénale, sa fréquence, la date et la valeur du dosage le plus récent de la créatinine, de la ClCr et le type de formule utilisée.
- La surveillance de la fonction hépatique, sa fréquence, la date et la valeur du dosage des transaminases le plus récent.
- La surveillance de l'hémoglobine, sa fréquence, la date et la valeur du dosage de l'hémoglobine le plus récent.
- La surveillance du poids, la date et la valeur la plus récente.
- L'évaluation de la conformité de la prescription :

- > Conformité de l'indication à poursuivre le traitement par AOD à 1 an,
- > Conformité de l'adaptation de la posologie selon le risque hémorragique.

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, est définie selon la HAS par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; instabilité hémodynamique (PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc) ; nécessité d'un geste hémostatique urgent, nécessité de transfusion de culots globulaires ; localisation menaçant le pronostic vital (hémorragie intracrânienne et intraspinale, hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose). Dans le cas où aucun critère n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non sévère.

6. [Statistiques](#)

Les données en classes ont été résumées par des effectifs et pourcentages, les données quantitatives par des moyennes et écart-types. Des comparaisons statistiques ont été effectuées avec des tests de χ^2 pour les données qualitatives (tests basés sur des permutations dans le cas de faibles effectifs) et des tests non paramétriques de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis pour les données quantitatives. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$. L'analyse a été réalisée à l'Unité de Biostatistique et Recherche Clinique du CHU de Caen sous le logiciel IBM SPSS version 22.

V. RÉSULTATS

A. Diagramme de flux

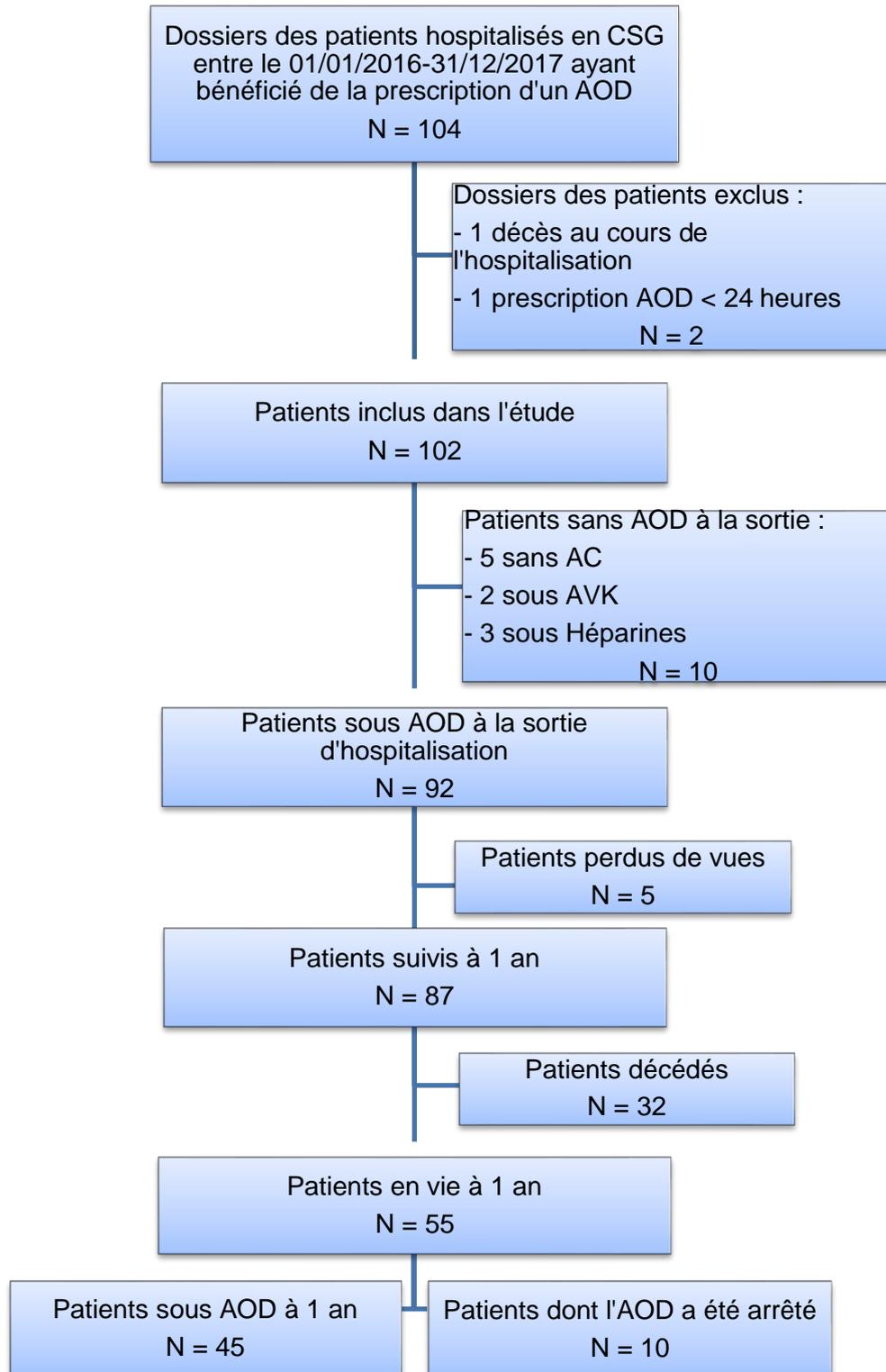


Figure 3 : Diagramme de flux

Du 01/01/2016 au 31/12/2017, 104 patients ont été inclus dans l'étude, 20 patients ont été inclus sur l'année 2016 et 84 patient sur l'année 2017.

Sur les 104 patients, deux ont été exclus de l'étude : un ayant bénéficié de l'initiation d'un traitement par AOD au cours de l'hospitalisation, mais décédé pendant l'hospitalisation ; et un ayant bénéficié de l'initiation d'un traitement par AOD au cours de l'hospitalisation, mais rapidement « switché » par un traitement par AVK avant sa sortie.

B. Description de la population étudiée

1. Caractéristiques générales

	Dabigatran n=11	Rivaroxaban n=29	Apixaban n=52	Total n=92	p
	m (sd) ou n(%)	m (sd) ou n(%)	m (sd) ou n(%)	m (sd) ou n(%)	%
Âge	88,3 (5,1)	85,6 (6,5)	86,3 (5,5)	86,5 (5,7)	0,46
Femme	6 (54,5%)	17 (58,6%)	35 (67,3%)	61 (59,8%)	0,61
Homme	5 (45,5%)	12 (41,4%)	17 (32,7%)	41 (40,2%)	0,61
Comorbidités					
AVC	5 (45,5%)	18 (62,1%)	28 (53,8%)	56 (54,9%)	0,58
AOMI	1 (9,1%)	4 (13,8%)	6 (11,5%)	13 (12,7%)	1
HTA	9 (81,8%)	20 (69,9%)	41 (78,8%)	80 (78,4%)	0,58
Insuffisance cardiaque	2 (18,2%)	13 (44,8%)	19 (36,5%)	38 (37,3%)	0,52
Coronaropathie	1 (9,1%)	8 (27,6%)	18 (34,5%)	30 (29,4%)	0,26
Diabète	2 (18,2%)	3 (10,3%)	11 (21,2%)	19 (18,6%)	0,49
Ulcère, œsophagite	1 (9,1%)	5 (17,2%)	7 (13,5%)	15 (14,7%)	0,83
Cirrhose	1 (9,1%)	3 (10,3%)	5 (9,6%)	11 (10,8%)	1
Pathologie rénale	0 (0,0%)	5 (17,2%)	6 (11,5%)	12 (11,8%)	0,34
Cancer actif	3 (27,3%)	9 (31,0%)	10 (19,2%)	25 (24,5%)	0,54
Scores					
CHA₂DS₂-VASc	4,7 (1,2)	5,3 (1,4)	5,1 (1,4)	5,2 (1,3)	0,43
Hemorrhages	4,2 (2,0)	4,3 (1,4)	3,5 (1,4)	4,0 (1,7)	0,027

Tableau 13 : Caractéristiques générales des patients selon l'AOD

L'âge moyen des patients inclus était de 86 ans \pm 6 ans, sans différence significative selon l'AOD ($p = 0,46$). Le pourcentage de femmes est de 60 %, sans différence significative selon l'AOD ($p = 0,61$). Les caractéristiques générales sont présentées dans le tableau, sans différence significative pour chacune d'entre elles selon l'AOD prescrit. Seul le score Hemorrhage est significativement plus bas dans

le groupe apixaban ($3,5 \pm 1,4$) versus dabigatran ($4,2 \pm 2$) et rivaroxaban ($4,3 \pm 1,4$) ($p = 0,027$).

2. Caractéristiques gériatriques

	Dabigatran n=11	Rivaroxaban n=29	Apixaban n=52	Total n=92	p
	n(%) ou m(sd)	n(%) ou m(sd)	n(%) ou m(sd)	n(%) ou m(sd)	%
Poids	61,1 (15,1)	69,7 (18,7)	64,6 (11,1)	65,1 (15)	0,36
Dénutrition modérée	3 (10,3%)	10 (34,5%)	16 (55,2%)	29 (18,4%)	0,27
Dénutrition sévère	1 (10,0%)	6 (60%)	3 (30,0%)	10 (9,8%)	0,27
Domicile	10 (90,9%)	23 (79,3%)	36 (69,2%)	75 (73,5%)	0,61
Foyer logement	0 (0,0%)	1 (3,4%)	2 (3,8%)	5 (4,9%)	0,61
EPHAD	1 (9,1%)	5 (17,2%)	14 (26,9%)	22 (21,6%)	0,61
Délivrance sécurisée	2 (18,2%)	12 (41,4%)	17 (32,7%)	33 (32,4%)	
ADL	2,5 (2,1)	3,4 (1,8)	4,0 (1,8)	3,6 (1,9)	0,03
IADL	1,8 (1,7)	1,7 (2,5)	2,3 (2,9)	1,8 (2,6)	0,27
Nombre TTT Entrée	7,5 (3,4)	9,1 (3,1)	8,1 (3,6)	8,4 (3,3)	
Nombre TTT Sortie	9,6 (2,3)	10,2 (2,5)	9,9 (3,1)	9,9 (2,8)	0,87
Troubles cognitifs	10 (90,9%)	26 (89,7%)	41 (78,8%)	84 (82,4%)	0,40
Chutes à répétition	9 (81,8%)	20 (69,0%)	34 (65,4%)	72 (70,6%)	0,63
Hémorragie sous AC	1 (9,1%)	3 (10,3%)	3 (5,8%)	10 (9,8%)	0,87
Score de Charlson	7,5 (1,8)	8,9 (2,2)	8,3 (2,2)	8,2 (2,1)	0,16

Tableau 14 : Caractéristiques gériatriques des patients selon l'AOD

Le poids moyen des patients est de $61,1 \pm 15$ kg. Un critère de dénutrition est retrouvé chez 39 % des patients, parmi eux, 10 % ont un critère de dénutrition sévère, sans différence significative selon l'AOD ($p = 0,27$). Le lieu de vie est le domicile pour 74 % des patients, un foyer résidence pour 5 % et un EPHAD pour 22 %, sans différence significative selon l'AOD ($p = 0,61$). On constate un score ADL significativement plus faible chez les patients sous dabigatran ($2,5 \pm 2,1$) versus rivaroxaban ($3,4 \pm 1,8$) et apixaban ($4 \pm 1,8$) ($p = 0,035$). Des troubles cognitifs sont retrouvés chez 82 % des patients inclus et un antécédent de chutes à répétition chez 70 % des patients, sans différence significative selon le type d'AOD ($p = 0,40$ et $p = 0,63$). L'indice de mortalité de Charlson est en moyenne à $8,2 \pm 2$ et semble plus faible dans le groupe dabigatran sans être significatif ($p = 0,16$).

3. Caractéristiques biologiques

	Dabigatran n=11	Rivaroxaban n=29	Apixaban n=52	Total n=92	p
	m (sd)	m (sd)	m (sd)	m (sd)	%
Créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	75,0 (12,1)	90,6 (22,8)	87,9 (29,3)	88,3 (27,5)	
DFG CKD-EPI (mL/min/1,73m²)	69,3 (13,5)	60,0 (15,0)	62,3 (18,0)	62,2 (17,2)	
CICr Cockcroft (mL/min)	49,3 (19,5)	48,4 (18,6)	47,8 (17,1)	47,6 (17,6)	0,96
Hémoglobine (g/dl)	11,9 (2,6)	11,7 (2,2)	12,7 (2,1)	12,2 (2,3)	0,20
TGO (U/l)	23,0 (7,6)	26,9 (10,9)	40,1 (40,0)	35,5 (36,9)	0,29
TGP (U/l)	16,3 (8,6)	20,5 (10,9)	38,3 (55,8)	30,7 (43)	0,38
Albumine corrigée (g/dl)	36,9 (5,3)	34,0 (5,0)	36,0 (4,2)	35,3 (4,7)	0,12

Tableau 15 : Caractéristiques biologiques des patients selon l'AOD

La CICr estimée par la formule de Cockcroft et Gault est à $47,6 \pm 17,6$ mL/min en moyenne sans différence significative selon le type d'AOD ($p = 0,96$). Parmi les 102 dossiers de patients étudiés, le calcul de la CICr avec la formule de Cockcroft et Gault a été précisé et calculé chez seulement 6 patients (soit 6 %). Pour les autres patients, la CICr était renseignée avec l'équation en CKD-EPI utilisée par le laboratoire du CHU.

Parmi les patients, 10 % présentent une IR sévère, 61 % une IR modérée et 20 % une IR légère, sans différence significative selon le type d'AOD ($p = 0,96$).

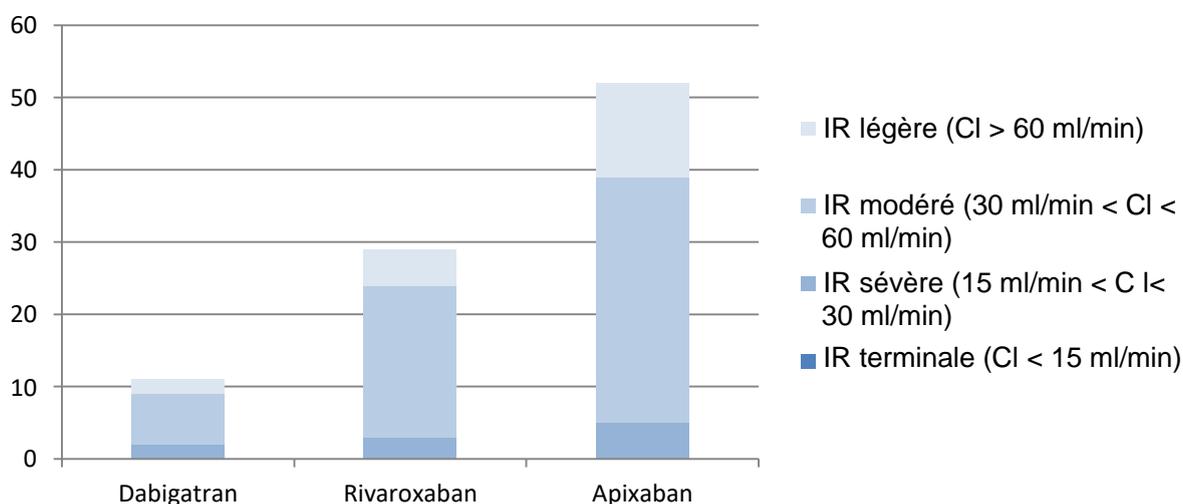


Figure 4 : Fonction rénale selon le type d'AOD

C. Traitement à l'entrée

1. Répartition des anticoagulants à l'entrée

Parmi les 102 patients inclus dans l'étude, 75 avaient un traitement AC à l'entrée : 69 d'entre eux un AOD (67 %) et 6 un AVK (6 %). Vingt-sept étaient naïfs de tout traitement AC (27 %). Pour les 6 patients sous AVK à l'entrée, 2 étaient sous fluindione et 4 sous warfarine. L'AVK a été arrêté et remplacé par un AOD au cours de l'hospitalisation en raison d'un INR labile dans 5 cas et d'un surdosage en AVK dans 1 cas. Parmi les 102 patients, 13 patients bénéficiaient de la prescription d'un AAP à l'entrée : 3 patients avaient une prescription d'AAP associée à un AOD (1 associé à du dabigatran 110 mg 2/jour, 1 du rivaroxaban 15 mg/jour, 1 de l'apixaban 2,5 mg/j). Les 10 autres patients avaient un traitement AAP seul sans AC associé.

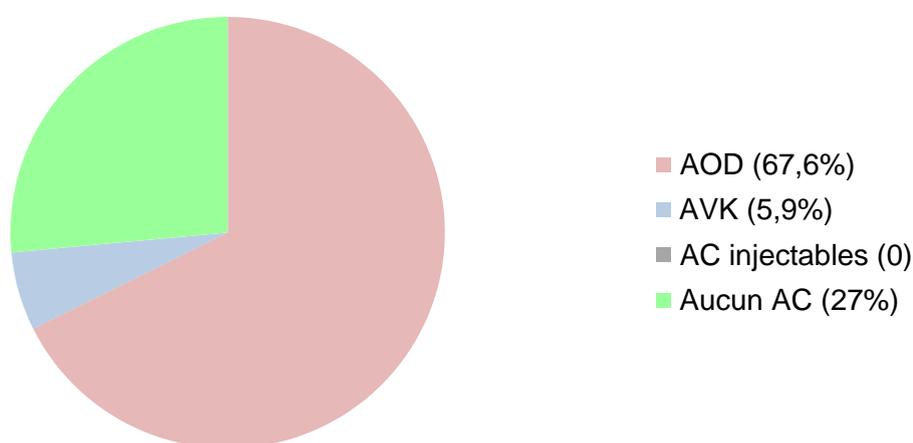


Figure 5 : Répartition des anticoagulants à l'entrée

2. Répartition des AOD et leur posologie à l'entrée

La figure ci-dessous décrit la répartition et la proportion des molécules selon la classe d'anticoagulant à l'entrée de l'hospitalisation. Deux posologies de dabigatran hors recommandations dans l'indication de la prévention de l'AVC en cas de FANV sont retrouvées : 75 mg 2/jour et 110 mg 1/jour.

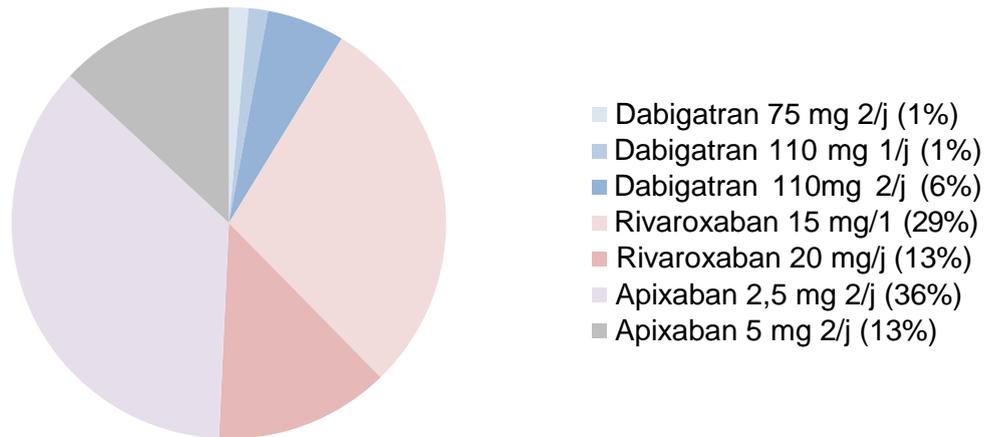


Figure 6 : Répartition des AOD à l'entrée selon leurs posologies

3. AOD à l'entrée selon leurs indications

L'AOD est prescrit pour 64 patients (93 %) à l'entrée dans l'indication de la prévention des AVC et ES chez des patients ayant une FANV, et seulement chez 5 patients (7 %) dans l'indication du traitement d'une TVP/EP. Aucune prescription dans l'indication d'une prévention des ETEV post chirurgie n'est retrouvée.

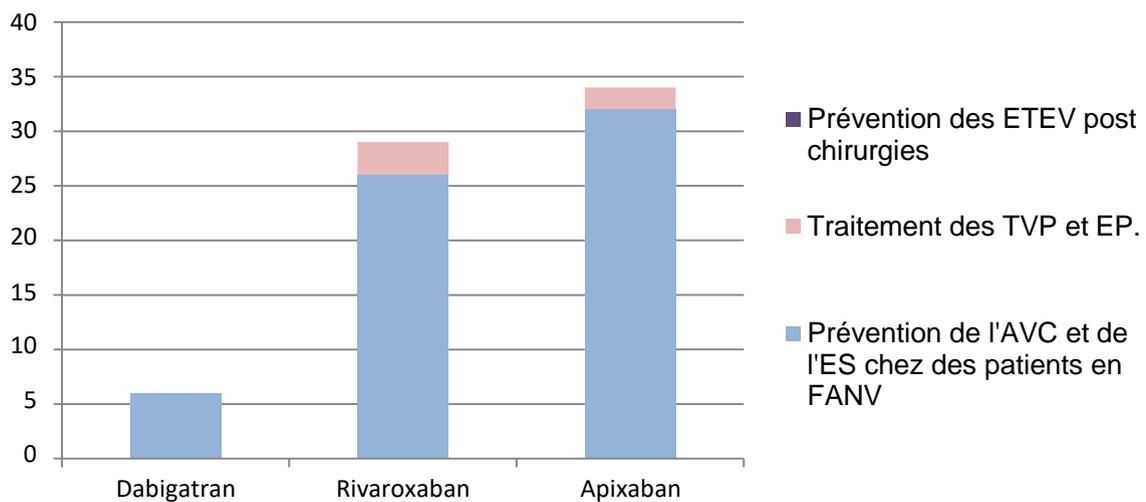


Figure 7 : AOD à l'entrée selon leurs indications

4. AOD à l'entrée selon leur année de prescription et leur prescripteur

La figure ci-dessous décrit la répartition des molécules d'AOD à l'entrée selon leur année de primo prescription renseignée dans le dossier médical. Cette information n'a été retrouvée que dans 33 dossiers, soit 48 % des patients.

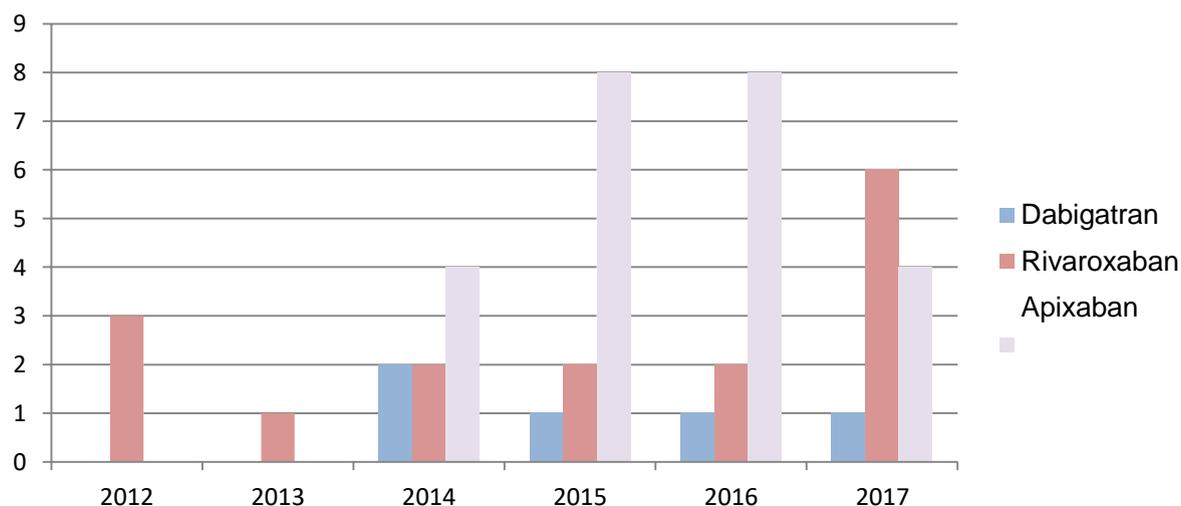


Figure 8 : AOD à l'entrée selon leur année de primo-prescription

Les primo-prescripteurs identifiés à l'aide du dossier médical sont pour 29 patients (42 %), un prescripteur hospitalier toutes spécialités confondues et pour 6 patients (9 %), un cardiologue en ville. Aucun médecin traitant n'a été renseigné en tant que primo-prescripteur. Cette information n'était pas renseignée pour 34 patients (49 %).

5. Motif d'arrêt AOD au cours de l'hospitalisation

Le traitement présent à l'entrée a été arrêté au cours de l'hospitalisation pour 10 patients (14,5 %). La figure 9 décrit les motifs d'arrêt selon l'AOD.

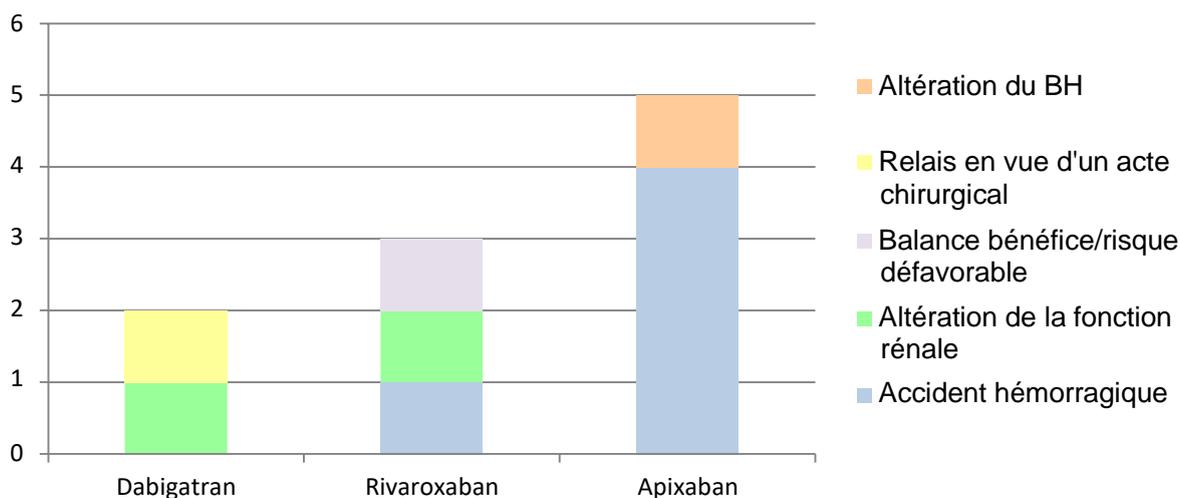


Figure 9 : Motif d'arrêt des AOD au cours de l'hospitalisation

Parmi les 5 patients (8,2 %) dont l'arrêt est justifié par la survenue d'un accident hémorragique, la localisation est ORL pour 2 patients, digestive pour 1 patient et urologique pour 2 patients. Une anticoagulation est reprise par un AVK chez 3 d'entre eux dont les motifs d'arrêt étaient une IR et un accident hémorragique. Un traitement par HBPM est introduit chez 2 patients, l'un en vue d'un geste opératoire et l'autre devant une altération du BH. Le traitement AC est arrêté définitivement pour les 5 autres patients.

D. Traitement à la sortie

1. Répartition des anticoagulants à la sortie

Parmi les 102 patients inclus dans l'étude, 97 avaient un traitement AC à la sortie, 92 d'entre eux un AOD (90 %), 3 un AVK (3 %) et 2 une HBPM (2 %). Le traitement AC est arrêté pour les 5 autres patients (5 %). Parmi les 102 patients, plus que 4 patients bénéficiaient de la prescription d'un AAP. Parmi eux, 2 avaient une prescription d'AAP associée à de l'apixaban (1 à 2,5 mg 2/jour, 15 mg 2/j) et 1 avait une prescription associée à du dabigatran (110 mg 2/jour). Enfin, un patient dont le traitement AC a été arrêté, a bénéficié de la prescription d'un AAP en sortie.

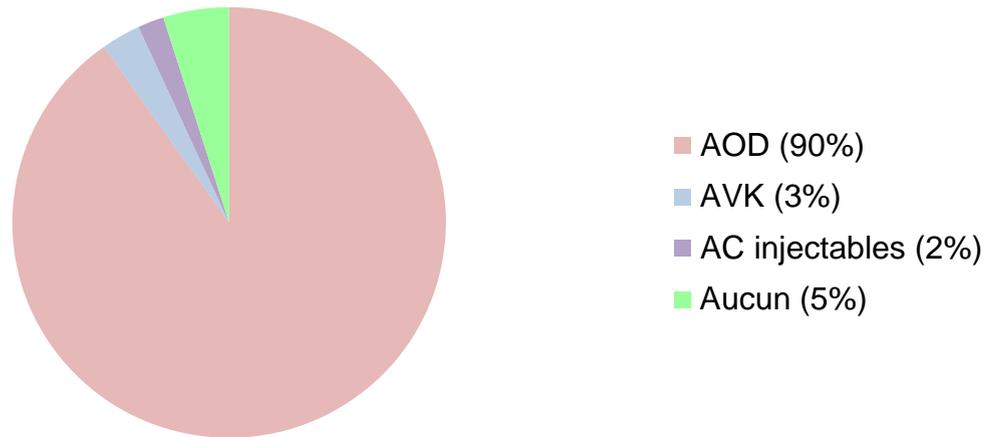


Figure 10 : Répartition des anticoagulants à la sortie

2. Répartition des AOD et leur posologie à la sortie

La figure 11 décrit la répartition et la proportion des molécules selon la classe d'anticoagulant à la sortie de l'hospitalisation.

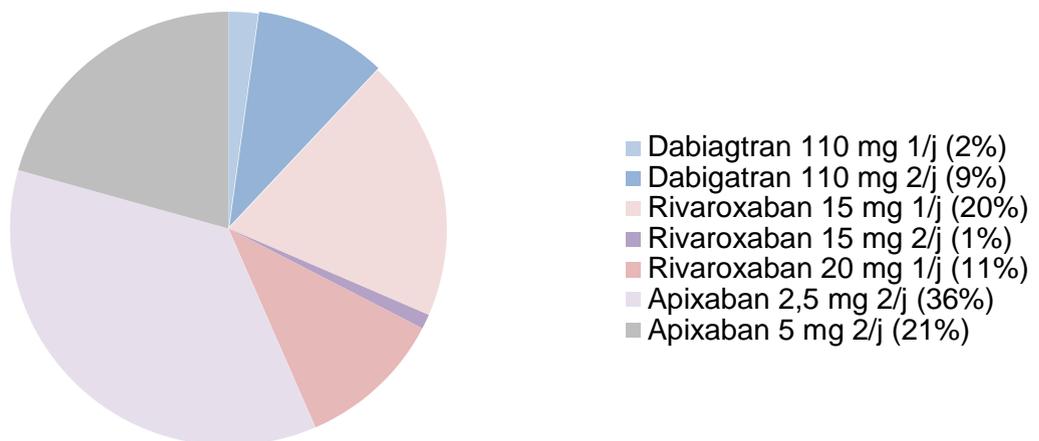


Figure 11 : Répartition des AOD à la sortie selon leurs posologies

3. AOD à la sortie selon leurs indications

L'AOD est prescrit pour 79 patients (85,9 %) à la sortie dans l'indication de la prévention des AVC et ES chez des patients ayant une FANV, et chez 13 patients (14 %) dans l'indication du traitement d'une TVP/EP. On constate une majoration des AOD prescrits dans l'indication du traitement de la TVP/EP entre l'entrée et la sortie (7 % versus 14 %). Aucune prescription dans l'indication d'une prévention des ETEV

post chirurgie est retrouvée. On ne retrouve pas de différence significative entre une indication donnée et le type d'AOD prescrit ($p = 0,38$).

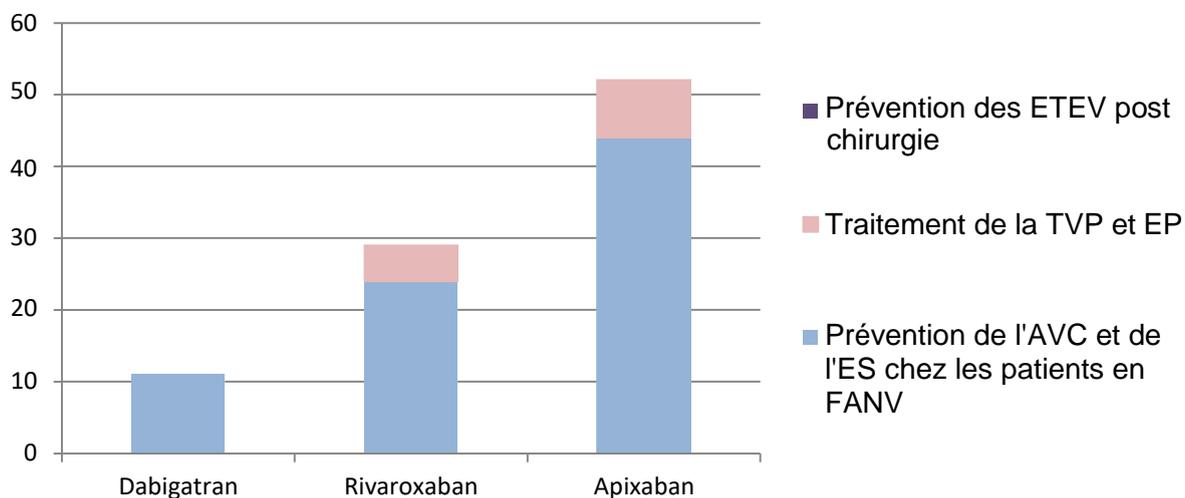


Figure 12 : AOD à la sortie selon leurs indications

Dans l'indication principale des AOD, la prévention de l'AVC/ES chez les patients en FANV, 11 patients sous dabigatran (100 %) bénéficient d'une posologie réduite adaptée au risque hémorragique, 17 sous rivaroxaban (71 %) et 31 sous apixaban (70 %).

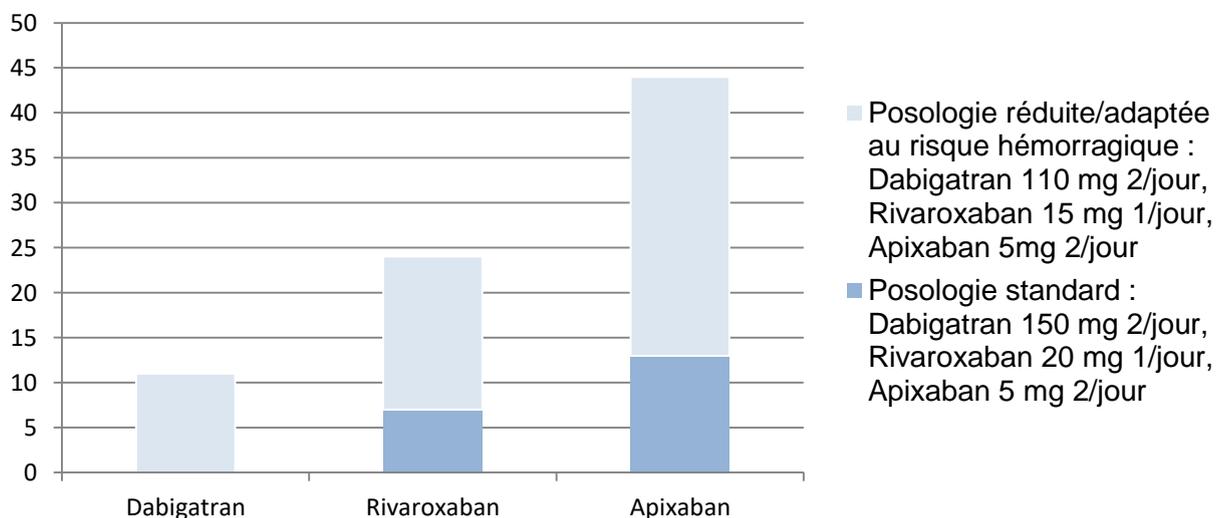


Figure 13 : Posologies standards et adaptées dans l'indication de la prévention de l'AVC/ES en cas de FANV selon l'AOD

4. AOD à la sortie selon leur date de prescription

Entre le 01/01/2016 et le 31/12/2016, on constate une stabilité des prescriptions d'AOD, qui restent très limitées. À partir de janvier 2017, on observe une progression rapide des prescriptions d'apixaban. En parallèle, on remarque une réduction voire même un arrêt des prescriptions de dabigatran à partir de septembre 2017.

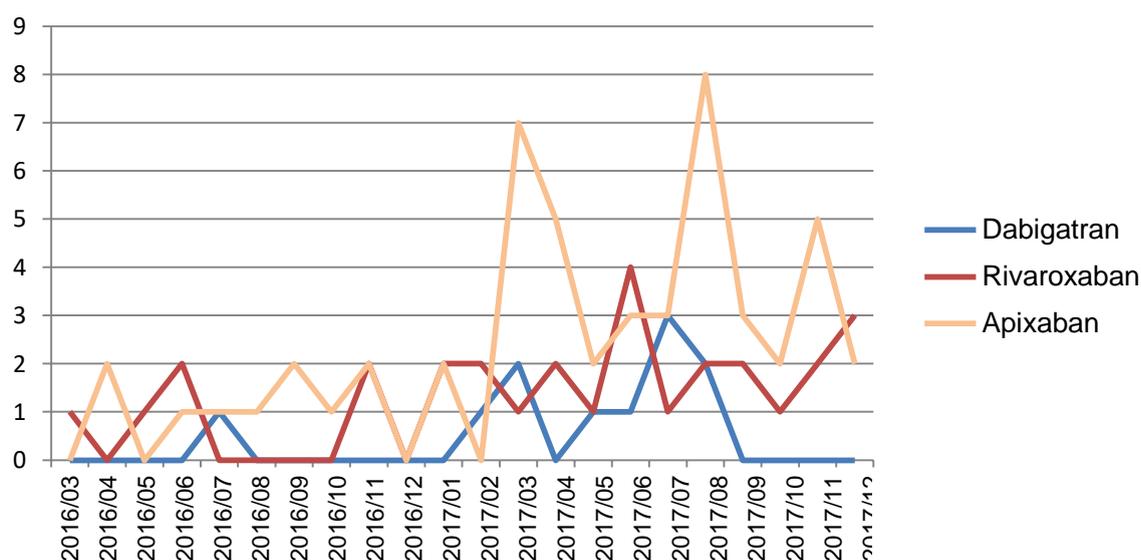


Figure 14 : Évolution de la prescription des AOD selon la date de sortie du CSG

E. Évaluation de la conformité de la prescription des AOD en sortie d'hospitalisation

1. Selon l'indication

L'indication des AOD est conforme dans 100 % des cas, sous réserve de la réalisation d'une ETT pour confirmer le caractère non valvulaire de la FA chez tous les patients traités pour cette indication.

2. Selon la posologie en fonction de l'indication

La posologie de l'AOD selon l'indication est non conforme dans 3,3 % des cas : elle est davantage non conforme de façon significative chez les patients sous dabigatran (81,8 %), que chez les patients sous rivaroxaban (0 %) et apixaban (1,9 %) ($p = 0,038$). Parmi les posologies inadaptées, on note 2 patients sous dabigatran

110 mg une fois par jour au lieu de deux fois par jour à la sortie, et un patient traité pour une EP sous apixaban 2,5 mg deux fois par jour.

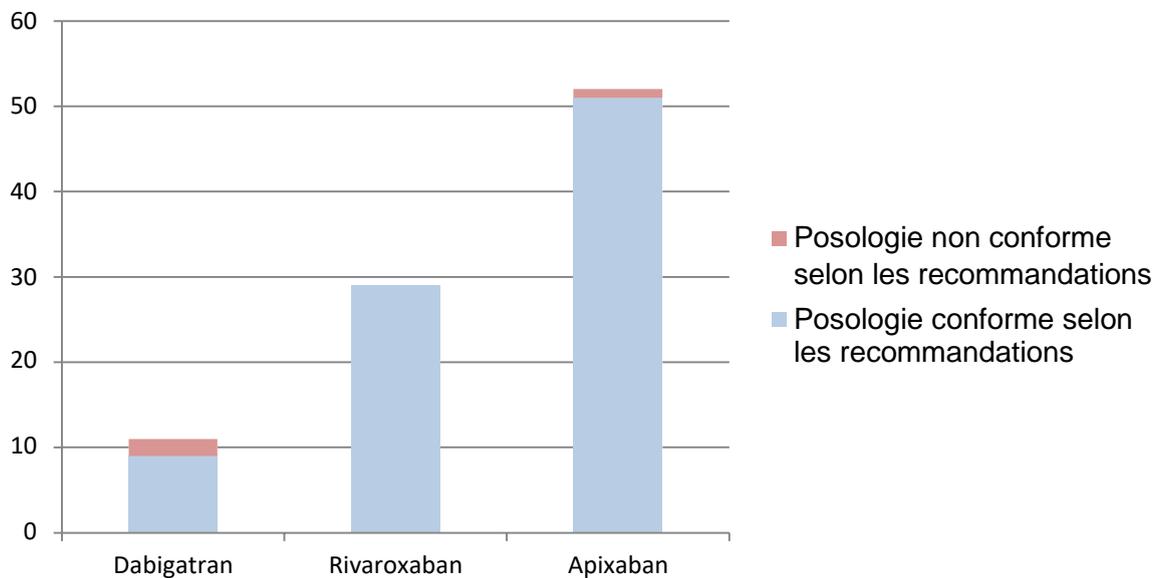


Figure 15 : Conformité de la posologie de l'AOD selon l'indication

3. Selon la posologie en fonction du risque hémorragique

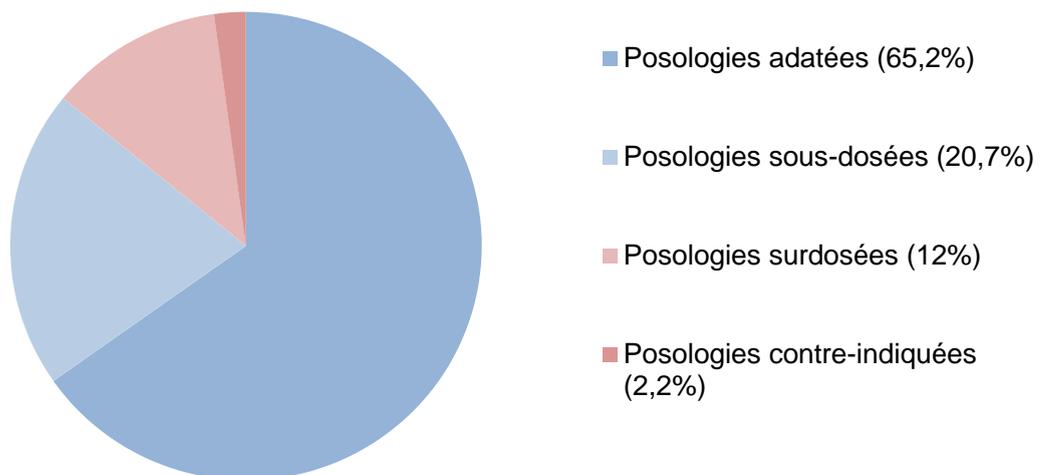


Figure 16 : Conformité de la prescription selon le risque hémorragique

Les posologies ne sont pas adaptées au risque hémorragique dans 34,8 % des situations : les posologies sont sous-dosées par rapport au risque hémorragique dans 21 % des cas, surdosées dans 12 % des cas et contre-indiquées dans 2,2 %

des cas. On ne note pas de lien entre la prévalence de posologies non adaptées au risque hémorragique et un AOD en particulier ($p = 0,26$). Les deux contre-indications concernent des prescriptions de dabigatran, dans des situations où la CICr estimée par la formule de Cockcroft et Gault, est inférieure à 30 ml/min.

Nous avons cherché si la non-conformité des prescriptions d'AOD pouvait être associée à des critères de situations à risque hémorragique. Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre non-conformité de la prescription et l'âge ($p = 0,24$), le poids ($p = 0,013$), une IR ($p = 0,95$), une dénutrition ($p = 0,13$), un antécédent de chute ($p = 0,65$), un antécédent d'hémorragie ($p = 0,08$), le score Hemor₂age ($p = 0,91$) et enfin le score de Charlson ($p = 0,91$).

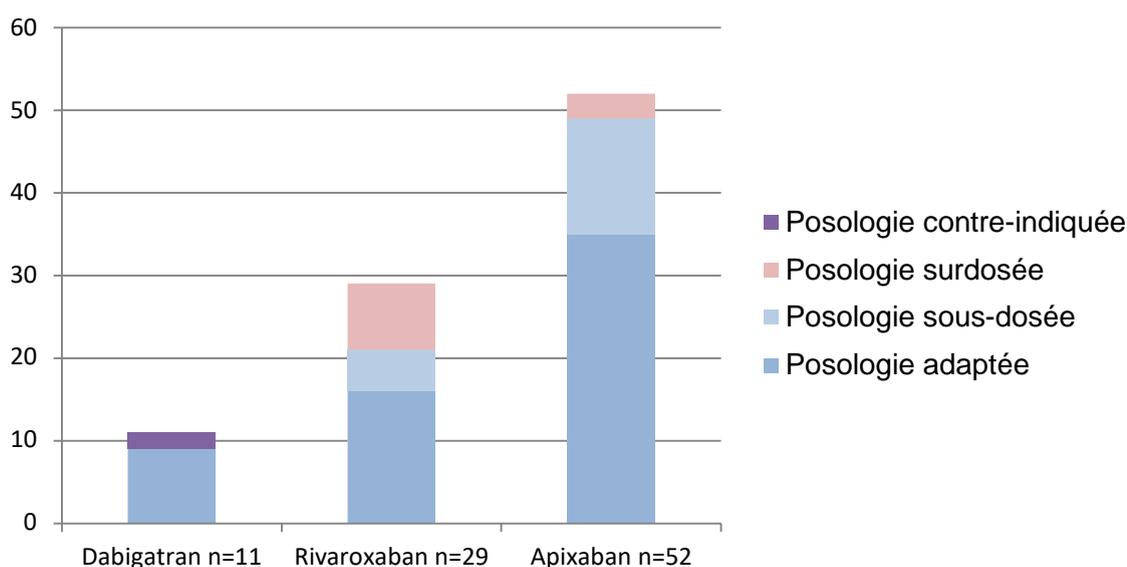


Figure 17 : Conformité de la posologie de l'AOD selon le risque hémorragique

4. Selon la présence de contre-indications

Des contre-indications sont retrouvées chez 12 patients (13 %). La prévalence des contre-indications semble plus fréquente chez les patients sous dabigatran (27,3 %) versus rivaroxaban (10,3 %) ou apixaban (7,7 %) mais de façon non significative ($p = 0,17$). Ces contre-indications sont : 2 saignements évolutifs cliniquement significatifs, 5 lésions considérées comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure (3 ulcères gastroduodénaux actifs avec méléna, 1 anévrisme

vasculaire, 1 anévrisme intracérébral), 3 atteintes hépatiques associées à un risque de saignement significatif avec ALAT/ASAT > 2xLSN.

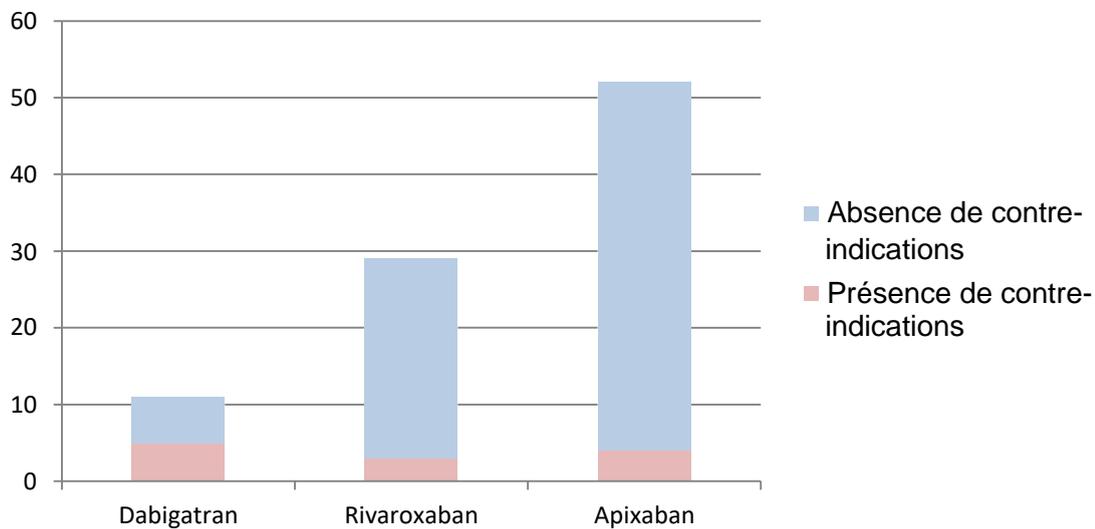


Figure 18 : Présence de contre-indications selon l'AOD

5. Selon la présence d'interactions médicamenteuses en sortie d'hospitalisation

Des interactions médicamenteuses sont retrouvées chez 24 % des patients. La prévalence des interactions médicamenteuse semble plus fréquente chez les patients sous dabigatran (45,5 %) versus rivaroxaban (20,7 %) ou apixaban (21 %) mais de façon non significative ($p = 0,22$). Ces interactions sont à surveiller dans 17,4 % des cas et déconseillées dans 6,5 %, aucune interaction contre-indiquée n'est retrouvée.

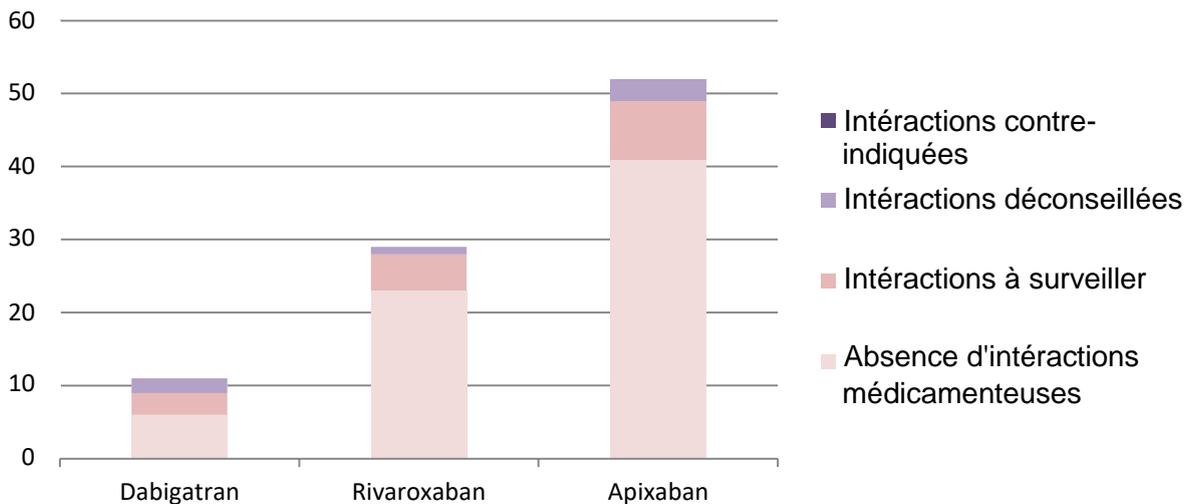


Figure 19 : Types d'interactions médicamenteuses selon l'AOD

Les médicaments interagissant avec les AOD mis en évidence sont des ISRS/IRSNA (duloxetine, venlafaxine, escitalopram et fluoxetine) dans 37 % des cas, des inhibiteurs moins puissants du CYP3/P-gp (amiodarone, clarithromycine) dans 17,4 % des cas, des AAP (acide acétylsalicylique) dans 3,3 % des cas, des AINS (Flector®) dans 1,1 % des cas et des inducteurs du CYP3A4 (phénobarbital) dans 1,1 % des cas.

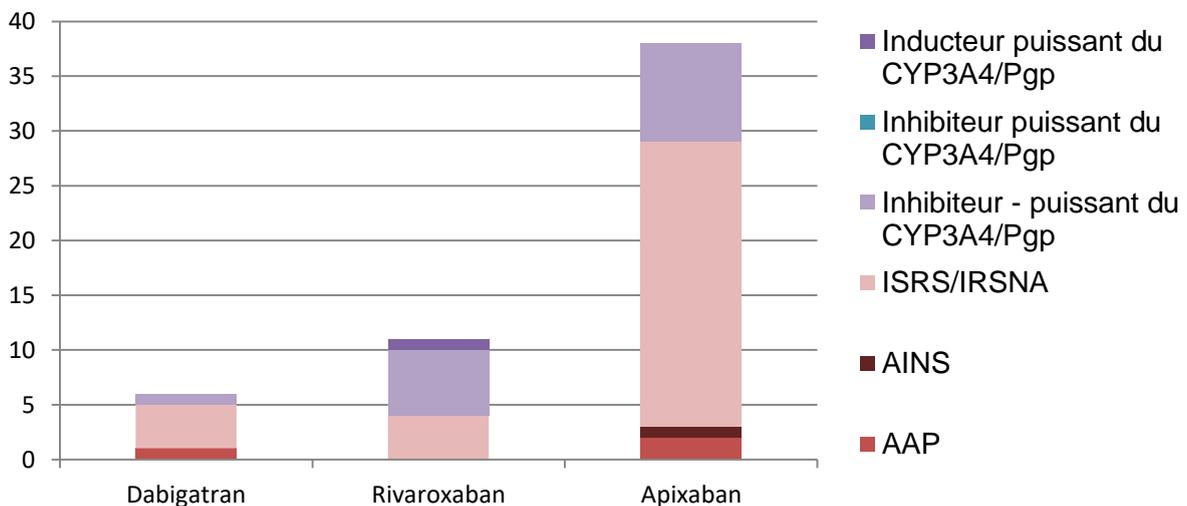


Figure 20 : Interactions médicamenteuses selon les AOD

F. Suivi

Sur les 102 patients inclus dans l'étude, nous avons réalisé le suivi des 92 patients ayant un AOD prescrit à leur sortie d'hospitalisation. La durée moyenne du suivi sous traitement était de 301 jours (\pm 169 jours) soit $10 \pm 5,5$ mois. Sur les 92 patients, 5 ont malheureusement été perdus de vue et n'ont pu être pris en compte dans le suivi.

1. Mortalité à 1 an selon l'AOD

Au cours de l'année qui a suivi leur hospitalisation, 32 patients (35 %) sont décédés. La durée moyenne entre la sortie d'hospitalisation et la survenue du décès est de 156 jours \pm 137 jours soit $5,1 \pm 4,5$ mois. Les motifs de décès sont un accident ischémique (AVC) chez un patient, un accident hémorragique chez 2 patients. Un des patients est décédé d'une hémorragie sévère suite à une rupture d'un anévrisme de l'artère sous-clavière, le second d'une déglobulisation sur hémorragie digestive. Les autres motifs ne sont pas liés à une cause ischémique ou à une cause hémorragique. Il n'a pas été mis en évidence de lien entre la non-conformité de la prescription d'AOD à la sortie et la mortalité ($p = 0,23$).

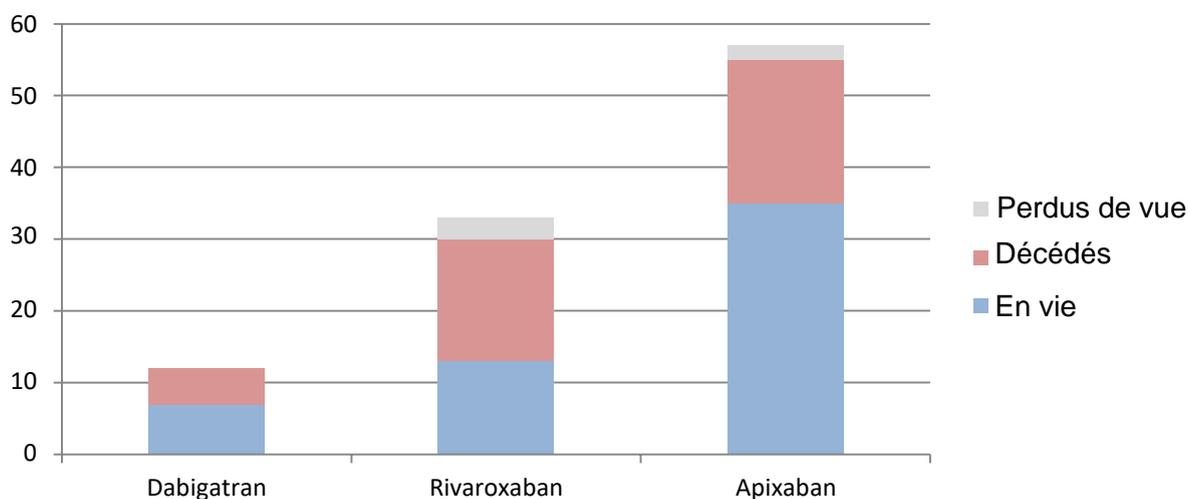


Figure 21 : Statut vital des patients lors du suivi

2. Évaluation de la poursuite des AOD à 1 an

Parmi les 55 patients en vie lors du suivi, 45 (81,8 %) bénéficiaient encore d'une prescription d'AOD.

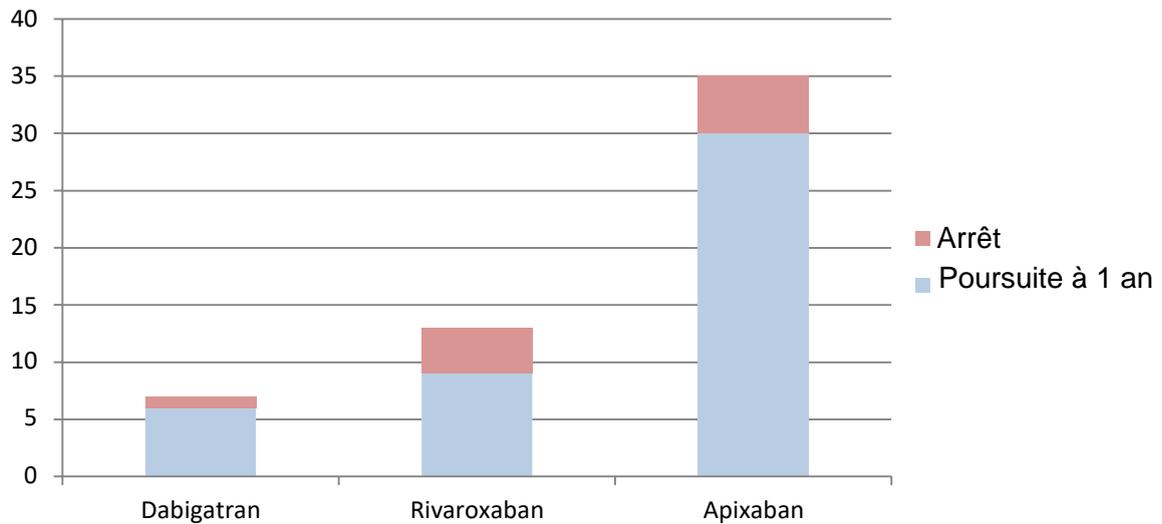


Figure 22 : Réévaluation de la poursuite de la prescription de l'AOD lors du suivi

3. Motif d'arrêt des AOD

Le traitement par AOD a été arrêté pour 10 patients (18,2 %). La figure 23 décrit les motifs d'arrêt selon l'AOD.

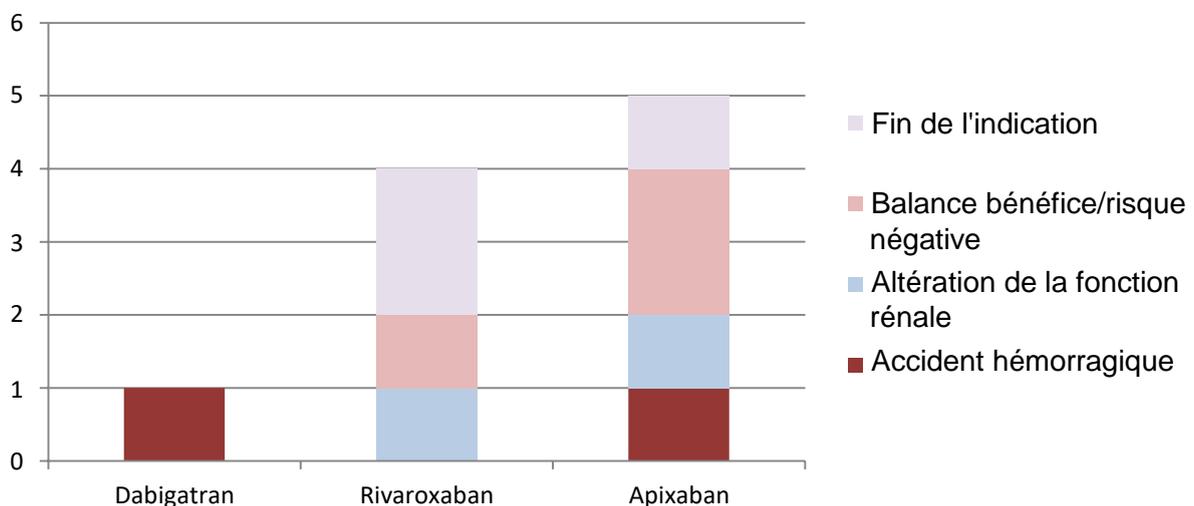


Figure 23 : Motifs d'arrêt des AOD lors du suivi

Parmi les 2 patients pour lesquels l'AOD a été arrêté en raison d'un accident hémorragique, les localisations étaient digestives et 1 avait une prescription de dabigatran contre-indiquée du fait d'une CICr < 30 mL/min. L'arrêt de l'AOD dans un contexte de fin d'indication est adapté dans 2 situations où le traitement avait été initié pour TVP avec facteur déclenchant retrouvé, mais pas dans la 3^e où l'indication était la prévention des AVC/ES chez un patient sous FANV permanente. Deux patients, dont l'arrêt était justifié par une altération de leur fonction rénale, ont bénéficié d'un « switch » vers un AVK. Les 8 autres n'ont pas eu d'autre traitement AC instauré.

4. Répartition des AOD et leur posologie

La figure 24 décrit la répartition et la proportion des molécules selon la classe d'anticoagulant à 1 an de leur sortie d'hospitalisation.

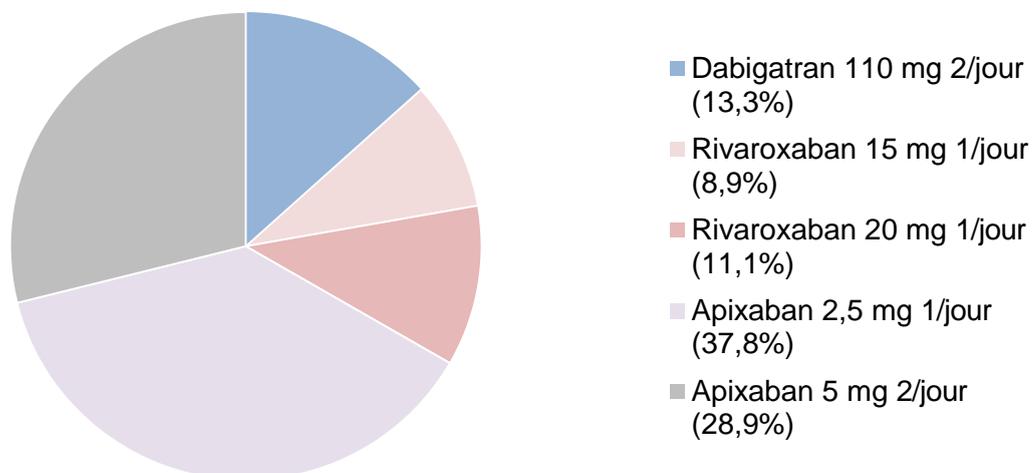


Figure 24 : AOD selon leurs posologies lors du suivi

5. Événements hémorragiques

Au cours de l'année qui a suivi leur hospitalisation, 9 patients ont présenté un épisode hémorragique sous AOD, dont 4 qualifiés de sévères. Leurs localisations sont : tissus mous (44 %), gastro-intestinale (33 %), uro-gynécologique (11 %) et ORL (11 %). Il n'a pas été mis en évidence de lien entre la survenue d'un épisode hémorragique et le type d'AOD prescrit ($p = 0,59$). Il n'a pas été mis en évidence de

lien entre la non-conformité de la prescription de l'AOD et la survenue d'une hémorragie ($p = 1$).

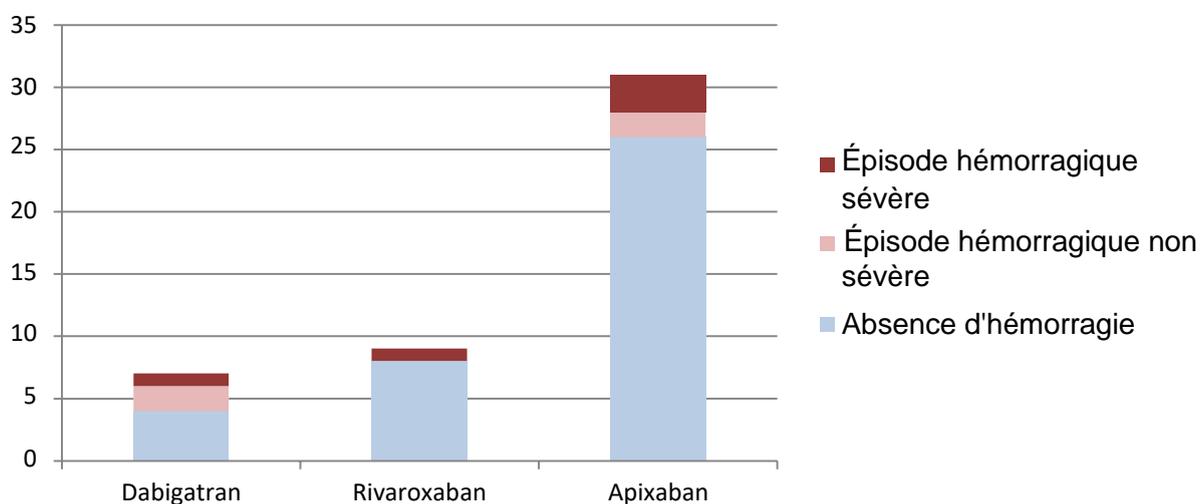


Figure 25 : Hémorragies et leur sévérité selon l'AOD lors du suivi

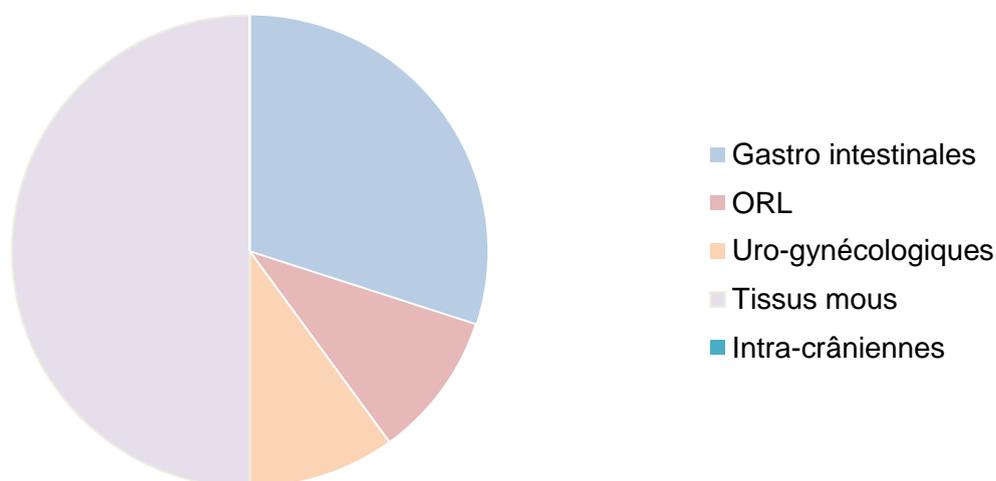


Figure 26 : Localisation des hémorragies sous AOD lors du suivi

6. Événements ischémiques

Deux événements ischémiques sont à déplorer. Le premier est un AVC chez un patient traité par apixaban à une posologie de 5 mg 2/jour, surdosée par rapport à son risque hémorragique. Le patient est décédé à la suite de cet accident ischémique. Le second est un AVC chez un patient traité par apixaban à une posologie adaptée de 2,5 mg 2/jour, instaurée le 10/05/2017 devant la découverte

d'une FANV. Un AVC ischémique, avec une hémiplégié séquellaire, est survenu le 26/08/2017, soit 3 mois après l'instauration de l'AOD.

7. Surveillance biologique et sa fréquence

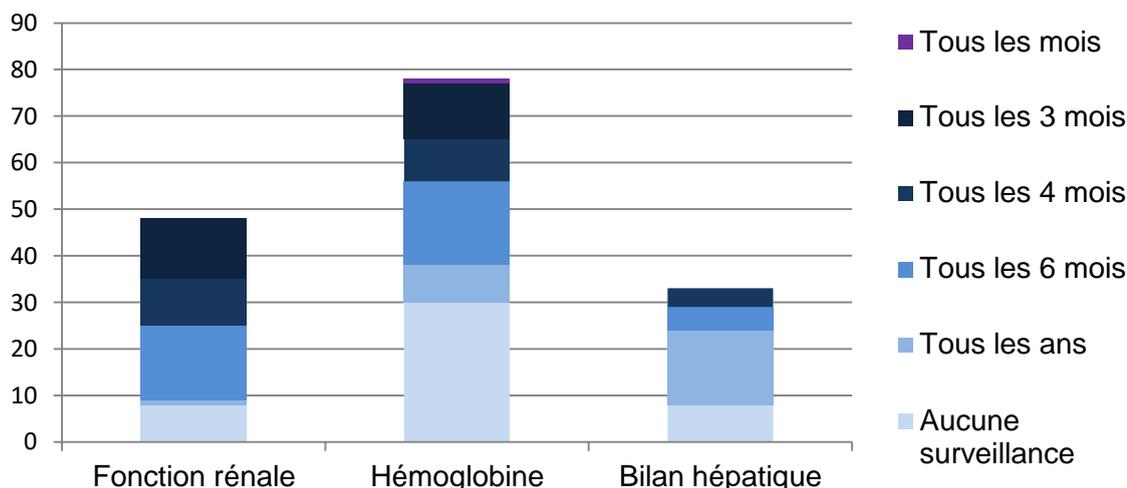


Figure 27 : Fréquence de surveillance des paramètres biologiques lors du suivi

On constate une absence de surveillance biologique chez les patients pour la fonction rénale dans 14,5 % des cas, 54,5 % des cas pour la fonction hépatique et 14,5 % des cas pour l'hémoglobine. La fréquence de surveillance majoritaire est 2 fois par an pour la fonction rénale (34 %) et l'hémoglobine (37,5 %) et 1 fois par an pour le BH (64 %).

	Dabigatran n=11	Rivaroxaban n=29	Apixaban n=52	Total n=92	p
	m (sd)	m (sd)	m (sd)	m (sd)	%
Créatinine (µl/min)	79,5 (15,9)	8,9 (26,5)	81,8 (20,9)	86,3 (31,5)	0,97
DFG CKD-EPI (mL/min/1,73m²)	66,5 (13,2)	61,4 (14,1)	65,7 (15,8)	63,4 (18,4)	
CICr Cockcroft (mL/min)	50,3 (9,5)	44,3 (10,0)	47,0 (13,6)	45,0 (14,0)	0,63
Hémoglobine (g/dl)	11,6 (1,7)	12,2 (1,5)	11,6 (2,8)	11,7 (2,4)	0,77
TGO (U/l)	14,0	29,0 (9,2)	24,5 (12,8)	24,7 (11,1)	0,21
TGP (U/l)	10,0	18,4 (5,3)	20,9 (8,4)	18,9 (7,6)	0,25
Poids (kg)	68,8 (17,8)	63,1 (22,9)	65,5 (9,1)	64,2 (14,8)	0,43

Tableau 16 : Caractéristiques biologiques des patients selon l'AOD lors du suivi

L'estimation de la CICr selon la formule de Cockcroft et Gault est à $45,0 \pm 14,0$ mL/min en moyenne sans différence significative selon le type d'AOD ($p = 0,42$). Parmi les 45 patients, le calcul de la CICr avec la formule de Cockcroft et Gault a été précisé par le médecin traitant chez 6 patients (soit 13 %). Pour les autres patients, la CICr était renseignée avec la formule en CKD-EPI ou MDRD.

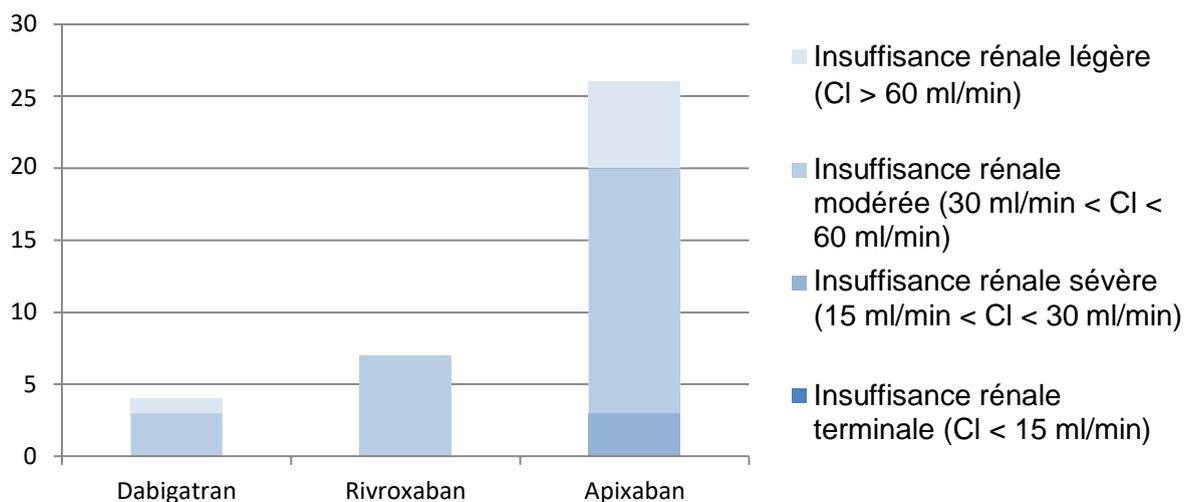


Figure 28 : Fonction rénale selon le type d'AOD lors du suivi

Parmi les patients, 8,1 % présentent une IR sévère, 73 % une IR modérée et 19 % une IR légère, sans différence significative selon le type d'AOD ($p = 0,42$). Les données sont cependant manquantes pour 8 patients (17 %).

8. Évaluation de l'indication à poursuivre l'AOD

Il y a une indication à poursuivre l'anticoagulation par AOD dans chez 41 patients (86,7 %). L'anticoagulation aurait dû être réévaluée voire arrêtée chez 4 patients (13,3 %), tous traités par apixaban à 5 mg 2/jour dans l'indication d'un traitement d'une EP/TVP survenue entre juin et septembre 2017. S'il y avait indication à une anticoagulation en prévention secondaire, la posologie aurait dû être minorée à 2,5 mg 2/jour.

9. Évaluation de la posologie en fonction du risque hémorragique

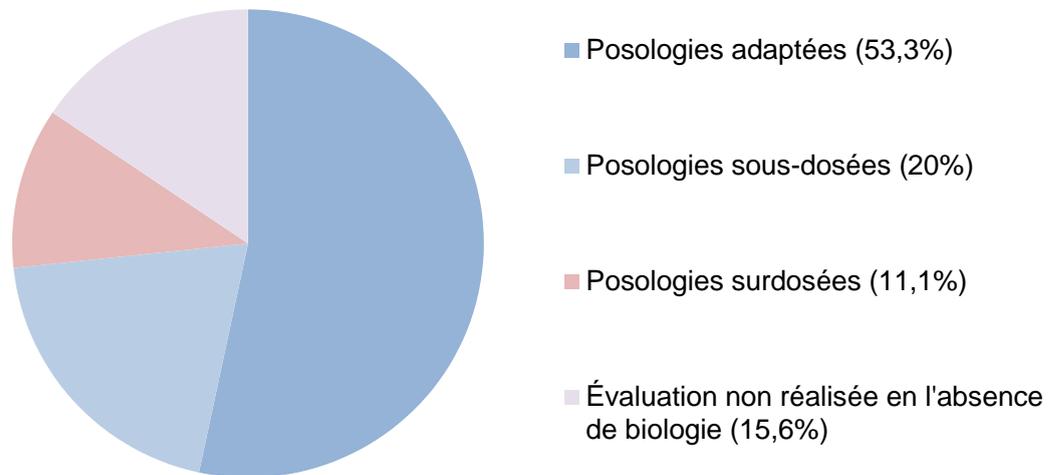


Figure 29 : Conformité de prescription selon le risque hémorragique lors du suivi

Les posologies ne sont pas adaptées au risque hémorragique dans 36,8 % des situations : les posologies sont sous-dosées par rapport au risque hémorragique dans 20 % des cas, surdosées dans 11 % des cas et il n'y a pas de posologie contre-indiquée. La conformité n'a pu être évaluée chez 15,6 % des patients, du fait d'une absence de surveillance biologique réalisée ou renseignée. Il n'est pas mis en évidence de lien entre la prévalence de posologie non adaptée au risque hémorragique et le type d'AOD ($p = 0,27$).

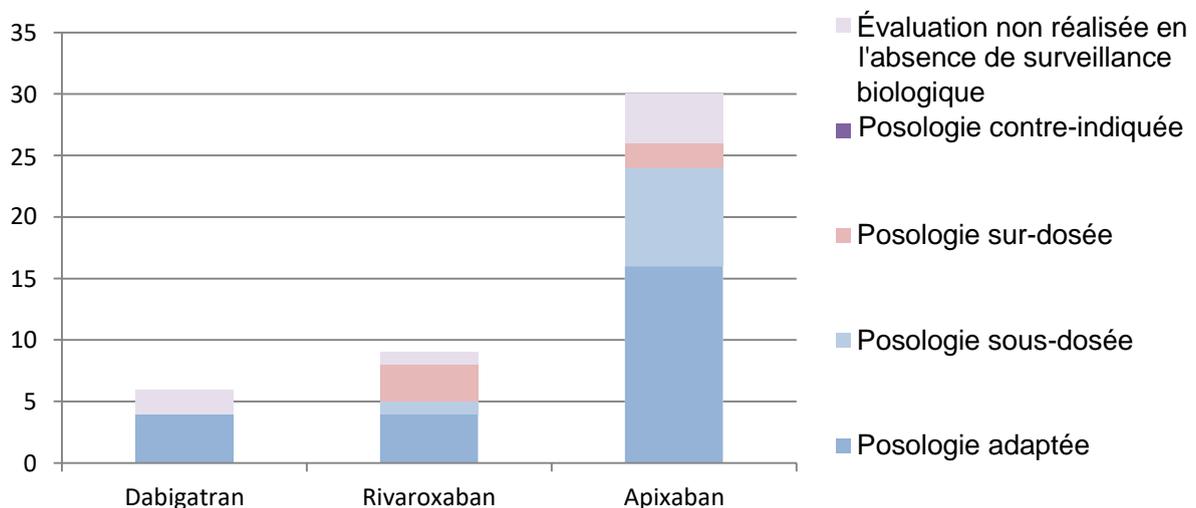


Figure 30 : Conformité de la posologie de l'AOD selon le risque hémorragique lors du suivi

VI. DISCUSSION

A. Discussion de la méthode

1. Points faibles

Nous avons choisi d'inclure à la fois des patients non naïfs et naïfs d'anticoagulation par AOD, ce qui peut créer un biais lié à la durée de l'anticoagulation antérieure.

Nous avons également pris le parti de n'étudier que les patients sous AOD, ce qui ne nous permet pas de comparer notre population aux autres patients issus de gériatrie dont le choix d'AC a été un AVK plutôt qu'un AOD ou une absence d'anticoagulation.

Le faible nombre de patients inclus est dû au caractère monocentrique de notre étude, malgré une inclusion de sujets élargie à deux années complètes. Le caractère monocentrique nous apporte également un biais de représentativité par rapport à la population générale nationale ou internationale.

Le suivi prospectif de l'état de santé des patients aux dernières nouvelles a généré plusieurs biais. Le biais de mémoire en premier lieu. Les médecins traitants ont été sollicités par courrier (45 réponses), puis mail cryptés (2 réponses) et enfin par téléphone (25 réponses). De nombreuses relances téléphoniques ont dû être faites pour des médecins difficilement joignables. Beaucoup de nos sujets inclus étaient suivis en visites à domicile ou en institution et les médecins n'avaient pas forcément de dossiers informatiques sur leur logiciel médical relatant les événements passés. Les hémorragies graves ont probablement été marquantes et bien rapportées, mais beaucoup d'hémorragies non graves ne l'ont probablement pas été. De même, les dates des décès et leurs causes étaient souvent approximatives. Les 5 patients perdus de vue correspondent à des patients ayant changé de MT suite à des changements de lieu de vie.

2. Points forts

Il s'agit d'une étude originale, évaluant la prescription des AOD et leur suivi au sein d'une population gériatrique. Des études sont en cours comme l'étude SAFIR, mais dont les résultats ne sont pas encore publiés.

Il s'agit d'une étude réalisée en vie réelle, incluant tous les patients de CSG ayant bénéficié de la prescription d'un AOD, sans restriction sur les critères d'inclusions à l'exception de la survenue d'un décès au cours de l'hospitalisation.

Le recrutement de nos patients au sein du CSG du CHU de CAEN nous a permis d'étudier des patients âgés avec de nombreux syndromes gériatriques, peu souvent inclus voir exclus dans les études antérieures sur les AC. Les patients bénéficiaient tous d'une EGS au cours de l'hospitalisation, permettant d'étudier les caractéristiques gériatriques de notre population de façon exhaustive et fiable.

L'utilisation d'un schéma d'étude de type cohorte historique nous a permis de suivre le devenir des patients, de leurs prescriptions et la survenue d'EI sur un suivi moyen de 301 ± 169 jours soit environ $10 \pm 5,5$ mois. Ce résultat est inférieur aux durées de suivi médianes des études princeps qui se situent entre 1,6 et 2 ans (20–22). Néanmoins, ce résultat se rapproche des durées de suivi médianes des études de vie réelle de grande ampleur telles que NACORA (10 mois) (39) ou XANTUS (11 mois) (38).

B. Discussion des résultats

1. Analyse de la population incluse

a) Âge

L'âge moyen de notre population était de 86,5 ans, sans différence significative selon l'AOD. Il n'existe pas d'association significative sur le critère de l'âge et la non-conformité de la prescription ($p = 0,91$). Le rapport de l'ANSM de 2014 décrit un âge moyen des patients sous AOD de 71 ans, avec une proportion de patients très âgés (> 80 ans) de 30,3 % sous AOD. Notre population est beaucoup plus âgée que celle décrite dans la littérature : l'âge médian des patients est de 70 à 73 ans dans les études princeps (20–23). L'âge de notre population est cependant

superposable à celui de l'étude en cours SAFIR, qui est de 86 ans. Cette moyenne d'âge élevée s'explique par la population admise en CSG, dont les critères sont un âge supérieur à 75 ans et l'intrication de syndromes gériatriques dont la prévalence augmente avec l'âge.

b) Genre

La proportion des femmes dans notre étude était de 59,8 %, donnée comparable à la proportion de femmes dans la population de plus de 75 ans française (62 %), et dans la population mondiale des plus de 75 ans (59 %) selon l'ONU (56). Cependant, la FA touche majoritairement les hommes à hauteur de 62 % dans le monde. La méta-analyse de Ruff et al (79) comparant les études princeps, compte entre 36 à 40 % de femmes. Une des rares études dépassant les 50 % de femmes est l'étude française NACORA-BR (39). Les MTEV touchent cependant davantage les femmes à la hauteur de 53 % parmi les patients hospitalisés en France en 2014. Les trois études princeps comprennent 42 % de femmes en moyenne. Il n'existe pas d'association significative sur ce critère et le type d'AOD prescrit ($p = 0,61$). La majorité de patients de sexe féminin de notre étude, présentant une FA ou une MTEV, s'explique par la répartition des sexes au sein du service, majoritairement féminin.

c) Lieu de vie et autonomie

La proportion de patients vivant en EHPAD dans notre étude est de 21,6 % (22/102). Ce chiffre est bien supérieur à la proportion nationale des plus de 75 ans institutionnalisés, qui était de 9 % en 2014 (88). Mais il se rapproche des études menées dans les services de CSG dont la provenance de patients est l'EHPAD dans 14 à 18 % des cas (89). Il n'existe pas d'association significative sur ce critère et le type d'AOD prescrit ($p = 0,61$). Ce taux de 21,6 % de patients institutionnalisés s'explique par la population admise en CSG, qui est une population fragile ou dépendante, et donc davantage institutionnalisée.

La dépendance estimée par le score ADL est en moyenne à $3,6 \pm 1,9$ et l'autonomie estimée par le score IADL est en moyenne à $1,8 \pm 2,6$. Ces chiffres se rapprochent de ceux retrouvés dans les études menées au sein de service de gériatrie. Il existe une différence significative entre les groupes de patients sur le

critère de la dépendance, les patients sous dabigatran semblent être davantage dépendant que ceux sous rivaroxaban ou apixaban (ADL à 2,5 versus 3,4 et 4, avec $p = 0,03$). Cette différence peut s'expliquer par une rassurance des gériatres à prescrire du dabigatran chez des patients plus dépendants et donc possiblement plus à risque hémorragique, du fait de l'existence de l'Idarucizumab, antidote du dabigatran qui a eu l'AMM en 2015 (90).

d) Comorbidités

Nous avons relevé les antécédents et les comorbidités de nos patients en fonction de l'indice de Charlson, qui est en moyenne à $8,2 \pm 2,1$. Ce score correspond à une probabilité de survie à 10 ans proche de 0 %. L'indice de Charlson semble plus faible dans le groupe dabigatran (7,5) sans être significatif ($p = 0,16$). Il n'existe pas d'association significative entre le score de Charlson et la non- conformité de la prescription. Ce score est proche de celui de la population de l'étude SAFIR, en cours, qui est de 7.

Nos patients sont beaucoup plus polypathologiques que ceux de la littérature. La proportion de nos patients ayant comme antécédent une coronaropathie est deux fois supérieure par rapport à la population des études princeps (29,4 % versus 15 %) (79). Les proportions de patients atteints de diabète (18,6 % versus 31 %) ou d'HTA (78 % versus 88 %) sont moins élevées dans notre population, probablement liées à la dénutrition et l'hypotension orthostatique. La proportion d'AVC est semblable à l'étude ROCKET-AF (55 %) mais trois fois supérieure aux deux autres études. Parmi les études de vraie vie, l'étude PREFER, révèle une prévalence des comorbidités similaires à notre étude sur l'HTA, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies et les antécédents d'hémorragies. La prévalence des antécédents d'AVC, de cancer et pathologies hépatiques de notre population (respectivement 55 %, 24 % et 10 %) reste néanmoins bien supérieure à celle de l'étude PREFER (respectivement 11 %, 4 % et 2 %). Ces chiffres soulignent que notre population gériatrique est plus fragile et a davantage de comorbidités qu'une population dont le critère est uniquement un âge supérieur à 80 ans.

e) Troubles cognitifs

Notre population présentait des troubles cognitifs, sur le critère d'un MMSE < 24/30, dans 82,4 % des cas. Il n'existe pas de différence statistique entre les groupes d'AOD, ni d'association entre l'existence de troubles cognitifs et la non-conformité de la prescription.

Les données européennes du groupe Eurodem, estime la prévalence des démences chez les hommes de plus de 85 ans à 18 % et à 25 % chez les femmes (91). Cependant, ces chiffres sont difficiles à interpréter, du fait des difficultés diagnostiques des démences. Notre proportion très élevée de troubles cognitifs peut s'expliquer par une possible sous-estimation du MMS, dans les situations où il a pu être documenté lors de l'hospitalisation et donc en situation aiguë. La seconde explication vient de l'organisation du service du CSG, qui comprend 10 lits orientés troubles aigus du comportement, où la prévalence des troubles psycho-comportementaux est très fortement liée à l'existence de troubles cognitifs. Il n'est pas possible de comparer notre population à la littérature à cause du manque de données.

Le déclin cognitif est associé à une mauvaise observance thérapeutique et un risque de iatrogénie accru. Une monoprise quotidienne est préconisée pour une meilleure observance (40). Une délivrance sécurisée par une IDE ou un proche est indispensable chez ces patients, pourtant seulement 32 % de nos patients bénéficiaient d'une délivrance par une IDE.

f) Dénutrition

La prévalence de la dénutrition augmente avec l'âge : elle est de 4 à 10 % chez les personnes âgées vivant au domicile, 15 à 38 % chez celles vivant en institution et de 30 à 30 % chez les patients âgés hospitalisés (92).

Le poids moyen de notre population est de $65,1 \pm 15$ kg, et l'albuminémie moyenne de 35,3 g/L. Il n'existe pas de différence statistique sur le poids entre les groupes d'AOD ($p = 0,36$) mais l'albuminémie semble plus faible dans le groupe rivaroxaban (34 g/l) sans être significative ($p = 0,12$). Seule une valeur de poids a été retenue, nous ne pouvons donc pas évaluer la variation de poids chez nos patients.

La taille n'étant pas renseignée pour l'ensemble des patients, le calcul de l'IMC n'a pu être réalisé.

La dénutrition a donc été évaluée sur le seul critère de l'hypoalbuminémie : 29 patients (18,4 %) ont un critère de dénutrition modérée et 10 (9,8 %) patients ont un critère de dénutrition sévère. Le total de patients dénutris est de 28 %, soit un taux inférieur au 30 à 70 % retrouvé dans la littérature chez les malades âgés hospitalisés (92). Cette différence s'explique par la prise en compte d'un seul critère parmi les 3 permettant de poser le diagnostic de dénutrition selon la HAS, ce qui sous-estime la valeur réelle du nombre de patients dénutris. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistique entre les groupes d'AOD sur ce critère ($p = 0,12$), ni d'association entre la présence d'une dénutrition modérée ou sévère et la non-conformité de la prescription ($p = 0,13$).

L'hypoalbuminémie < 35 g/l est associée à une augmentation de la mortalité chez la personne âgée. Elle est aussi associée à un risque accru d'hémorragie, car elle expose à un risque de surdosage par augmentation de la fraction libre des AC. Le repérage et la prise en charge de la dénutrition par une alimentation hypercalorique et hyperprotidique, est nécessaire.

g) Chutes

70,6 % de nos patients étaient des chuteurs. Cette proportion est bien supérieure à celle de la population de l'étude ARISTOTLE qui ne possède que 4 % de chuteurs dans l'année précédant l'inclusion (22), sans analyse en sous-groupe disponible. Les études princeps du rivaroxaban et du dabigatran ne décrivent pas leur population sur le critère des chutes, tout comme les analyses en vie réelle de grande ampleur menées depuis. L'étude en vie réelle SAFIR, en cours, ne comporte que 26 % de patients chuteurs, après analyse de 80 % de la population incluse, mais avec une définition différente (2 chutes annuelles ou plus). Ce taux très élevé de patients chuteurs s'explique par les caractéristiques de la population admise en CSG, qui présentent de nombreux facteurs de risque de chutes en lien avec leurs nombreuses comorbidités. De plus, la chute est un motif d'admission fréquent en CSG.

Les chutes sont considérées comme un facteur majorant le risque hémorragique uniquement dans le score HEMORR₂HAGES, mais pas dans le score HAS-BLED. Les chutes sont un facteur de non-prescription d'AC : la crainte des prescripteurs étant un hématome sous-dural suite à traumatisme crânien post chute. Pourtant, selon Man-Son-Hing (93), il faudrait qu'un sujet fasse 295 chutes par an pour que l'AVK ne soit plus le traitement de choix chez les plus de 75 ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes d'AOD sur ce critère ($p = 0,63$), ni d'association entre les chutes et la non-conformité de la prescription ($p = 0,65$). Enfin, aucune hémorragie intracérébrale post chute n'a été constatée dans le suivi.

Même si les études ont montré les bénéfices d'un traitement AC chez des patients chuteurs à répétition, le dépistage et la prise en charge des facteurs prédisposant et précipitants de chute, restent impératifs.

h) Fonction rénale

La CICr de notre population est de $47,6 \pm 18$ mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault et de $62,2 \pm 17,2$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ selon l'équation CKD-EPI. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes d'AOD sur ce critère ($p = 0,96$), ni d'association entre l'IR et la non-conformité de la prescription ($p = 0,95$). Nos valeurs de la CICr sont bien inférieures à celles de la littérature : la proportion d'IR modérés (CICr < 60 mL/min) dans la méta-analyse comparant les études princeps est de 19 % (versus 61 % dans notre étude) (79). Nos valeurs sont également bien inférieures au groupe > 80 ans sous AOD de l'étude PREFER : la proportion de CICr < 60 mL/min est de 16,5 % (versus 61 %), et de CICr < 30 mL/min de 3,7 % (versus 10 %) (81). Le taux d'IR modérée et sévère est plus élevé dans notre population du fait de leur fragilité et leurs nombreuses comorbidités, mais peut aussi être sous-estimé car estimé en contexte aigu. L'IR est considérée comme un frein à l'instauration d'un traitement par AOD. Cependant, les AOD, à l'exception du dabigatran, ont l'AMM jusqu'à une CICr à 15 mL/min et les études ne montrent pas de majoration du risque thromboembolique ni hémorragique dans les analyses en sous-groupes des patients avec une IRC (21).

La fonction rénale renseignée dans le dossier était estimée par l'équation CKD-EPI dans 94 % des cas et par la formule de Cockcroft et Gault dans seulement 6 % des cas. L'équation CKD-EPI estime le débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m², elle est recommandée par la HAS dans le diagnostic des IR chronique du fait de sa meilleure fiabilité, mais est non recommandée pour l'adaptation posologique des AOD. L'utilisation majoritaire de l'équation CKD-EPI, s'explique par un manque de formation des prescripteurs quant à la formule à utiliser pour adapter la posologie des AOD, mais aussi par sa facilité d'accès. La fonction rénale est, en effet, directement estimée par l'équation CKD-EPI dans les résultats du laboratoire du CHU. La formule de Cockcroft et Gault estime la CICr en mL/min, elle est la formule utilisée comme référence dans les études pharmacologiques et la seule formule à laquelle se référer pour l'adaptation posologique des AOD. Le fait d'avoir choisi la formule de Cockcroft et Gault peut être controversé car elle est la formule la moins précise pour estimer le DFG : elle sous-estime la fonction rénale à partir de 65 ans, l'erreur se majorant à mesure que l'âge avance, et d'autant plus que le poids est faible, et elle surestime la fonction rénale en cas d'obésité (94).

Les formules ne sont pas interchangeables car discordantes chez les personnes âgées, ce qui conduit à des erreurs d'adaptation de prescription des AOD. La seule formule à utiliser pour l'estimation de la CICr de la créatinine pour l'adaptation posologique d'un patient sous AOD est celle de Cockcroft et Gault. Une information auprès des médecins prescripteurs d'AOD doit impérativement être réalisée, ainsi qu'auprès des laboratoires, qui pourraient proposer une estimation de la CICr avec la formule de Cockcroft et Gault en plus de celle en CKD-EPI, afin de limiter les erreurs de prescriptions.

i) Biologie

Notre population avait une hémoglobine moyenne de $12,2 \pm 2,3$ g/dl. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes d'AOD sur ce critère ($p = 0,20$). L'étude ORBIT-AF(95) a identifié cinq facteurs de risque prédictifs d'hémorragie sous anticoagulants. Parmi eux, la baisse de l'hémoglobine ou un antécédent d'anémie.

Notre population avait des TGO à 35,5 U/L en moyenne et des TGP à 30,7 U/L sans différence significative selon l'AOD prescrit. Il n'est pas possible de

comparer notre population à la littérature à cause du manque d'étude ayant pris en compte les valeurs du BH.

j) Polymédication

Notre population incluse entrainait en hospitalisation avec en moyenne $8,4 \pm 3,3$ médicaments et en sortait avec $9,9 \pm 2,8$. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes d'AOD sur ce critère ($p = 0,87$).

Notre population est bien plus polymédiquée que la population âgée de plus de 75 ans générale, avec selon l'étude PAQUID, 4,6 médicaments en moyenne par jour chez le patient au domicile et 5,2 en institut (63). La différence de nombre de médicaments entre la sortie et l'entrée est positive, alors que l'on pourrait attendre d'un service de gériatrie une conciliation médicamenteuse permettant la diminution de cette polymédication. En effet, le nombre de traitements instaurés, pour traiter les pathologies aiguës et compléter les carences, est en moyenne supérieur au nombre de traitements inappropriés arrêtés lors de la révision médicamenteuse. Cette polymédication est source d'interactions médicamenteuses et de iatrogénie. Il est nécessaire d'être particulièrement vigilant et de limiter autant que possible les médicaments interagissant avec les AOD lors de leur instauration.

k) AAP

Dans notre étude, 3,3 % des patients ont une co-médication anticoagulant/antiagrégant à la sortie, justifiée dans un contexte de SCA. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes d'AOD sur ce critère ($p = 0,87$). Cette co-prescription très limitée (3,3 % versus 34 % dans les études princeps (79)) s'explique par la sensibilisation des gériatres à la majoration du risque hémorragique en cas de ce contexte. Concernant le suivi de ces 3 patients, deux sont décédés d'une cause non hémorragique et un a présenté une hémorragie digestive majeure. Cet échantillon est trop faible pour confirmer le sur-risque hémorragique lié à ces co-prescriptions connues dans la littérature (96).

l) Scores de risque

Avec un score CHA₂DS₂-VASc moyen de 5,2, le risque estimé dans notre population est de 15,3 % de risque de survenue d'événements thromboemboliques

par an en l'absence d'anticoagulation efficace. Ce résultat n'est pas comparable à celui des études princeps qui ont utilisé le score CHADS2. Il est cependant supérieur à celui du sous-groupe > 80 ans de l'étude PREFER dont le CHA₂DS₂-VASc est à $4,6 \pm 1,41$. Ce score plus élevé est lié aux comorbidités plus nombreuses dans notre population. Il n'existe pas d'association significative entre ce score et le type d'AOD prescrit ($p = 0,43$).

Notre score HEMORR₂HAGES moyen était de $4 \pm 1,7$ ce qui correspond à un risque de 10,4 saignements pour 100 patients par an. Le score HEMORR₂HAGES est significativement plus bas pour les patients sous apixaban versus dabigatran ou rivaroxaban ($p = 0,027$), sans que l'on puisse expliquer cette différence. Le résultat élevé est lié aux comorbidités de notre population, et plus particulièrement à la prévalence des antécédents d'AVC, de chutes et pathologies neuropsychiatriques, qui entrent en compte dans ce score. Il n'existe pas d'association significative entre ce score et la non-conformité de la prescription ($p = 0,91$). La comparaison de notre score aux données de la littérature est limitée en raison de l'absence de données sur les scores hémorragiques des populations dans les études princeps ou si c'est le cas, l'utilisation du score HAS-BLED. Le score HAS-BLED dans le groupe > 80 ans de l'étude PREFER est à 2,5 et celui de l'étude SAFIR à 2, soit un risque de 3,7 saignements pour 100 patients par année.

Nous avons observé 4 hémorragies graves pour 55 patients sous anticoagulants, suivis pendant en moyenne 10 mois. Cela correspond à une incidence d'hémorragies graves de 8,7 pour 100 patients-années. Ce résultat est inférieur au nombre d'hémorragies graves prédit par le score HEMORR₂HAGES, et peut s'expliquer par une sous-estimation du nombre d'hémorragies liées au décès, perdus de vue et biais du recueil.

2. Analyse des prescriptions en sortie d'hospitalisation

a) Selon la date

On constate une augmentation des prescriptions d'AOD en sortie d'hospitalisation en CSG : 20 patients sur l'année 2016 et 84 patients sur l'année 2017. L'apixaban est l'AOD majoritairement prescrit en sortie de CSG (57 %), devant le rivaroxaban (32 %) et le dabigatran (11 %). On retrouvait une répartition similaire

chez les patients ayant un AOD à l'entrée d'hospitalisation. On constate une régression voire un arrêt des prescriptions de dabigatran à partir de septembre 2017.

Les données de l'ANSM entre 2012 et 2016 montrent bien une augmentation globale des prescriptions d'AOD, principalement dans la tranche d'âge \geq à 80 ans, mais avec une répartition différente : 52 % de patients traités par rivaroxaban, 32 % par apixaban et 16 % par dabigatran. L'augmentation des prescriptions d'AOD sur 2 ans traduit une confiance progressive des gériatres vis-à-vis des AOD, en lien avec les résultats rassurants des nouvelles études chez des sujets âgés, les recommandations de l'ECS 2016, la sortie d'un antidote pour la dabigatran en 2015, et la protocolisation des conduites à tenir en cas d'hémorragies ou actes chirurgicaux. La prévalence de la prescription d'apixaban en gériatrie peut s'expliquer par sa plus grande sécurité d'emploi et son adaptation reposant sur des critères gériatriques (âge, poids, ClCr). La régression de la prévalence de prescription de dabigatran est en accord avec les données de l'ANSM, et s'explique par des contraintes de prescription et de risque hémorragique majoré dans la population gériatrique.

b) Selon l'indication

L'AOD est prescrit pour 79 patients (85,9 %) à la sortie dans l'indication de la prévention des AVC et ES chez des patients ayant une FANV, et chez 13 patients (14 %) dans l'indication du traitement d'une TVP/EP. Il n'existe pas d'association significative entre une indication donnée et le type d'AOD prescrit ($p = 0,38$). Cette répartition des indications sous AOD est similaire aux études de petite ampleur, 90- 91 % des AOD le sont dans l'indication de la FANV et 8-10 % le sont dans l'indication des MTEV (97). Aucune indication en prévention des MTEV post PTG ou PTH n'est relevée, les patients bénéficiant de ce type de prise en charge étant hospitalisés en chirurgie orthopédique.

Les 6 « switches » AVK/AOD dans l'indication d'une FANV, étaient justifiés par un INR labile dans 5 cas et un surdosage en AVK dans un cas. Ces indications sont conformes aux recommandations de l'ESC 2016 et de la HAS 2018.

L'indication des AOD est conforme dans 100 % des cas. Néanmoins, ce chiffre est à prendre avec une grande réserve : la réalisation d'une ETT - indispensable à la confirmation du caractère non valvulaire de la FA - n'ayant pas été pris en compte dans cette étude. En effet, les patients bénéficiant déjà à l'entrée d'un AOD ont dû bénéficier d'une ETT lors de la primo-prescription mais les résultats de cet examen n'étaient pas renseignés dans le dossier. Pour les patients naïfs d'AOD, l'ETT n'était pas toujours renseignée ou réalisée avant l'initiation du traitement. Cela peut s'expliquer par la difficulté de réaliser cet examen dans un délai court.

c) Selon les contre-indications

Des contre-indications sont retrouvées chez 12 patients (13 %), sans différence significative, quel que soit l'AOD ($p = 0,17$). Ces contre-indications sont : 2 saignements évolutifs cliniquement significatifs, 5 lésions considérées comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure (3 ulcères gastroduodénaux actifs, 1 anévrisme vasculaire, 1 anévrisme intracérébrale), 3 atteintes hépatiques associées à un risque de saignement significatif avec ALAT/ASAT $> 2 \times$ LSN et 2 IR sévère sous dabigatran. Ce chiffre est inférieur au 18 patients (17,6 %) présentant des contre-indications sur l'ensemble de la population (AOD à l'entrée ou/et à la sortie). En effet, certains ont eu leurs prescriptions d'AOD arrêtées au cours de l'hospitalisation, justifiées par l'existence de ces contre-indications. Ces contre-indications ne prennent pas en compte le caractère valvulaire des FA.

Ce chiffre de 13 % de patients présentant des contre-indications sous AOD est supérieur à celui de l'ANSM de 2012, qui était de 5-10 % (98). Notre chiffre peut s'expliquer par les erreurs liées à l'utilisation de la formule en CKD-EPI, qui surestiment la CICr et autoriseraient la prescription de dabigatran, mais la contre-indiqueraient avec celle de Cockcroft et Gault. Il s'explique aussi par la balance bénéfice/risque favorable à l'instauration d'une AC devant des lésions à risque d'hémorragies stabilisées au cours de l'hospitalisation ou justifiées suite à un avis spécialisé.

d) Selon les interactions

Des interactions médicamenteuses sont retrouvées chez 24 % des patients. La prévalence des interactions médicamenteuse semble plus fréquente chez les

patients sous dabigatran (45,5 %) versus rivaroxaban (20,7 %) ou apixaban (21 %) mais de façon non significative ($p = 0,22$). Le dabigatran étant l'AOD présentant le plus d'interactions médicamenteuses, cela explique qu'il soit impliqué dans 45 % des interactions retrouvées. Ces interactions sont à surveiller dans 17,4 % des cas et déconseillées dans 6,5 %, aucune interaction contre-indiquée n'est retrouvée.

La première classe de médicaments interagissant avec les AOD mis en évidence est celle des ISRS/IRSNA (escitalopram et fluoxétine) dans 37 % des cas. La prévalence de la dépression chez le sujet âgé est de 10 à 45 % chez les patients institutionnalisés, et les ISRS sont les traitements antidépresseurs recommandés en 1^{re} intention chez le sujet âgé. La deuxième classe médicamenteuse interagissant est celle des inhibiteurs moins puissants du CYP3/P-gp (amiodarone) dans 17,4 % des cas, justifiés par le traitement des FA. Enfin, les autres classes sont les AAP (aspirine) dans 3,3 % des cas justifiés par un SCA, les AINS mais par voie locale (Flector®) dans 1,1 % des cas et des inducteurs du CYP3A4 (phénobarbital) dans 1,1 % des cas. Le taux d'interactions avec des inducteurs du CYP3A4 est sous-estimé, les traitements pris en compte étant ceux cités dans les RCP (phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital), n'incluant pas les traitements récemment étudiés (levetiracetam, prégabaline, acide valproïque et lamotrigine) (41). Une étude évaluant la prescription des AOD dans les services de médecine à Bordeaux en 2016 retrouve une association AOD-ISRS dans 7 % des cas et AOD-amiodarone dans 8,1 % des cas (97). Nos chiffres sont supérieurs à cette étude, mais concernent une population gériatrique davantage polypathologique et polymédiquée.

Malgré la sensibilisation des gériatres, certaines interactions ne peuvent être évitées du fait des pathologies présentées par les patients, mais toutes sont des interactions à surveiller.

e) Posologie selon l'indication

La posologie de l'AOD selon l'indication est non conforme dans 3,3 % des cas, elle est davantage non conforme de façon significative chez les patients sous dabigatran (81,8 %), que chez les patients sous rivaroxaban (0 %) et apixaban (1,9 %) ($p = 0,038$).

Parmi les posologies inadaptées, on note 2 patients sous dabigatran 110 mg 1 fois par jour au lieu de 2 fois par jour à la sortie. Une revue de sécurité sur des cas de sous-dosage intentionnels de dabigatran 110 mg une fois par jour dans le traitement de la FANV a été réalisée à la demande du Comité Technique de Pharmacovigilance de juillet 2016. Néanmoins, peu de données permettent de mesurer l'impact de cette pratique hors AMM en terme de risques de santé publique (42).

Un patient a été traité pour une EP sous apixaban 2,5 mg 2 fois par jour au lieu de 10 mg 2 fois par jour 7 jours, puis 5 mg 2 fois par jour 6 mois. Cette erreur de prescription peut être imputée à une confusion du prescripteur entre les posologies de l'apixaban dans le traitement de la FANV qui nécessitent une adaptation posologique et celles de la MTEV qui ne doivent pas être adaptée.

Ces erreurs ne doivent plus se reproduire. Une vigilance accrue quant à une éventuelle erreur de retranscription sur l'ordonnance de sortie et une formation sur la prescription des posologies des AOD est nécessaire.

f) Posologie selon le risque hémorragique

Les posologies ne sont pas adaptées au risque hémorragique dans 34,8 % des situations : les posologies sont sous-dosées par rapport au risque hémorragique dans 21 % des cas, surdosées dans 12 % des cas et contre-indiquées dans 2,2 % des cas. Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre non-conformité de la prescription et l'AOD ($p = 0,26$) ou les comorbidités présentées par les patients. Ce chiffre rejoint ceux des études de petite ampleur évaluant la conformité des AOD au sein de services des CHU de Lille et Bordeaux en 2016, 35,3 à 41 % de non- conformité (97,99).

Concernant l'apixaban : 67,3 % des posologies sont adaptées. Les posologies sont sous-dosées dans 26,9 % des cas, c'est-à-dire que des patients bénéficient d'une posologie à 2,5 mg 2 fois au lieu de 5 mg 2 fois par jour alors qu'ils n'ont qu'un seul critère d'adaptation parmi le poids, l'âge et la créatinine. Les posologies sont surdosées dans 5,8 % des cas, c'est-à-dire que les patients bénéficient d'une

posologie à 5 mg 2 fois par jour au lieu de 2,5 mg 2 fois par jour, alors que deux critères d'adaptation sont pourtant présents.

Concernant le rivaroxaban : 55,2 % des posologies sont adaptées. Les posologies sont sous-dosées dans 17,2 % des cas, c'est-à-dire que le patient bénéficie d'un comprimé de 15 mg 1 fois par jour au lieu de 20 mg alors que sa ClCr > 50 mL/min. Les posologies sont surdosées dans 27,6 % des cas c'est-à-dire que le patient bénéficie de 20 mg 1 fois par jour au lieu de 15 mg alors que sa ClCr < 50 mL/min. Dans l'étude SAFIR, 47 % des patients ayant une ClCr > 50 mL/min recevaient du rivaroxaban 15 mg (sous-dosage) et 16 % des patients ayant une ClCr située entre 30 et 49 mL/min recevaient du rivaroxaban 20 mg (surdosage) (100), corroborant nos résultats sur les posologies fréquemment différentes des recommandations.

Concernant le dabigatran : 81,2 % des posologies sont adaptées, toutes les posologies sont réduites à la dose de 110 mg 2/jour (voir 110 mg 1/jour, hors recommandations). Les posologies non adaptées (18,2 %) sont des posologies contre-indiquées, car prescrites alors que la ClCr < 30 mL/min.

Un tiers des AOD prescrits ont une posologie non adaptée au risque hémorragique alors qu'ils sont prescrits au sein d'une population gériatrique, particulièrement exposée au risque iatrogénique. Ce chiffre n'est pas acceptable. Une des explications est le manque de formation médicale continue des prescripteurs quant aux critères d'adaptation posologique des AOD. Une autre explication est une possible prudence des gériatres quant à l'utilisation de ces nouvelles molécules et la prescription de posologies adaptées en l'absence de critère. Une explication majeure est l'utilisation d'une ClCr estimée par l'équation en CKD EPI, alors que celle recommandée doit être estimée par la formule de Cockcroft et Gault. Les divergences de valeurs de ClCr selon la formule utilisée sont sources d'erreurs dans l'adaptation de la posologie sur ce critère. La ClCr est aussi à interpréter avec précaution du fait de sa variabilité chez le sujet âgé en raison de la déshydratation et la dénutrition. Enfin, une autre explication peut être liée aux difficultés d'obtenir un poids précis, du fait de sa variabilité et des difficultés de mesure chez des patients à mobilité réduite.

En termes de conséquences des sous-dosages, il faut noter que nous n'avons relevé aucune complication thromboembolique.

3. Analyse du suivi

a) Mortalité

Nous avons décrit 32 décès (36,7 %) dans notre population, dont 4 sous dabigatran, 13 sous rivaroxaban et 15 sous apixaban. Les motifs de décès sont un accident ischémique (AVC) chez un patient, un accident hémorragique chez 2 patients. Les autres motifs ne sont liés ni à une cause ischémique ou ni à une cause hémorragique. Il n'existe pas d'association significative entre la mortalité et le type d'AOD prescrit, ni la non-conformité de la prescription ($p = 0,23$).

Le taux de patients décédés lors du suivi à 1 an est très supérieur à celui retrouvé dans les études princeps : entre 3 % et 4,5 % pour les AOD (79). Ces résultats rejoignent les résultats des études sur le devenir à 1 an d'une hospitalisation de la cohorte américaine MEDICARE (âge moyen 78 à 80 ans) : 25 à 55 % de décès (101). Ce taux élevé de décès s'explique par la très grande fragilité et leur taux de comorbidité élevé des patients hospitalisés en CSG.

b) Événements hémorragiques

Nous avons constaté au total 4 hémorragies graves dont 3 hémorragies gastro-intestinales et 1 hémothorax sur fracture costale post chute. Deux hémorragies graves sont survenues chez des patients traités par dabigatran (1 posologie adaptée, 1 posologie contre-indiquée du fait d'une ClCr < 30 mL/min) et les 2 autres chez des patients traités par apixaban (1 posologie adaptée, 1 posologie adaptée mais associée à un AAP). L'analyse des caractéristiques générales et gériatriques de ces 4 patients, n'a pas mis en évidence d'éléments pouvant justifier un risque hémorragique accru par rapport au reste de la cohorte. Les événements ont eu lieu aux 238^e, 159^e, 340^e, 112^e et 134^e jours de suivi.

Notre effectif réduit rend difficile une comparaison avec la littérature. L'apixaban est la molécule la plus représentée avec 30 patients inclus (sur 45 patients sous AOD). L'étude ARISTOTLE décrit un taux d'incidence des hémorragies graves de 2,13 % par an en considérant les critères de l'ISTH et de 5,6 % par an

dans le sous-groupe des plus de 75 ans (22) (102). Le taux d'incidence des hémorragies dans notre population gériatrique serait de 6,6 % d'hémorragies graves par an. Ce taux est difficilement interprétable du fait de notre échantillon réduit, mais proche de celui retrouvé dans le sous-groupe de l'étude ARISTOTLE. Il n'existe pas d'association significative entre la survenue d'une hémorragie et le type d'AOD ($p = 0,59$) ou la non-conformité de la prescription ($p = 1$), probablement due à un manque de puissance.

Les hémorragies non graves décrites dans notre étude sont au nombre de 5 dont 3 localisées aux tissus mous (2 hématomes du psoas dont 1 drainé, 1 hématome intraoculaire), 1 ORL et 1 urologique. Trois hémorragies sont survenues sous apixaban (2 posologies adaptées, 1 surdosée par rapport au risque hémorragique), 1 sous rivaroxaban (sous-dosée par rapport au risque hémorragique), et 1 sous dabigatran (adaptée). Il existe un important biais de suivi par rapport à ce type d'hémorragie, de nombreuses hémorragies bénignes ont pu ne pas être rapportées, par oubli.

La prévalence des hémorragies digestives s'explique par une élimination partielle et une activation des AOD par l'intestin, ce qui entraîne une augmentation des concentrations locales des AOD, à l'exception de l'apixaban. Toutes hémorragies digestives ou urinaires sous AOD doit conduire à réaliser des examens complémentaires à la recherche d'une néoplasie : des cancers digestifs ont été découverts chez 7,8 % de patients suite à une hémorragie digestive sous rivaroxaban (40).

c) Événements ischémiques

Deux événements ischémiques sont à déplorer : un AVC ayant entraîné un décès chez un patient traité par apixaban à une posologie de 5 mg 2/jour, surdosée par rapport au risque hémorragique. Le second est un AVC chez un patient traité par apixaban 2,5 mg 2/jour à une posologie adaptée. Cet AVC ischémique est survenu trois mois après l'instauration de l'apixaban, avec une hémiplégié séquellaire.

L'étude ARISTOTLE décrit un taux d'incidence des AVC/ES de 1,27 % par an et de 2,8 % par an dans le sous-groupe des plus de 75 ans (1) (29). Le taux

d'incidence des AVC dans notre population gériatrique sous apixaban serait de 6,6 % par an, un taux supérieur à celui retrouvé dans le sous-groupe de l'étude ARISTOTLE, mais inférieur au risque prédit par le score CHA₂DS₂-VASc de 15,6 %. Ce taux est difficilement interprétable du fait de l'échantillon réduit.

d) Surveillance biologique

Une surveillance de la fonction rénale n'est pas réalisée dans 14,5 % des cas. Ce chiffre corrobore les données de l'ANSM de 2012, indiquant que 10 % des patients de plus de 80 ans sous AOD ne bénéficiaient d'aucune surveillance de leur fonction rénale (7). La fréquence de surveillance pour la fonction rénale est annuelle (17 %), bi annuelle (34 %), quadrimestrielle (21 %) et trimestrielle (27 %). Les recommandations de la HAS préconisent une surveillance annuelle en cas d'IR légère (9,8 % de notre population), bi annuelle en cas d'IR modérée (60,8 %) ou âge > 75 ans ou poids < 60 kg, trimestrielles en cas d'IR sévère (9,8 %) et à chaque événement intercurrent. La fréquence de surveillance semble conforme aux recommandations.

Une surveillance de l'hémoglobine est réalisée dans 85,5 % des cas. La fréquence de surveillance pour l'hémoglobine est annuelle (16,7 %), bi annuelle (37,5 %), quadrimestrielle (18,8 %) et trimestrielle (25 %). Une surveillance de la fonction hépatique est réalisée dans 45,5 % des cas. La fréquence de surveillance pour la fonction hépatique est annuelle (64 %), bi annuelle (20 %), quadrimestrielle (16 %). Les recommandations de la HAS sont une surveillance minimum annuelle de la NFS et du BH et à chaque événement intercurrent, ce qui semble être respecté pour la NFS. La surveillance du BH des patients sous AOD est néanmoins très peu réalisée par les médecins traitants.

L'absence de surveillance biologique de patients gériatriques sous AOD n'est pas acceptable. Même si la surveillance biologique des AOD est moins contraignante que celles des AVK, elle n'enlève pas au prescripteur la responsabilité d'une surveillance du bilan biologique adapté, dont la fréquence doit être adaptée à l'âge, au poids et à la fonction rénale du patient. La prescription d'un AOD ne doit pas être banalisée, et nécessite de rester rigoureux quant à leur prescription, leur surveillance et leur réévaluation. La population gériatrique, ne doit en aucun cas pâtir d'une

surveillance plus lâche, sur les arguments de son grand âge ou de ses comorbidités ou encore d'une institutionnalisation.

e) Fonction rénale

La fonction rénale lors du suivi de notre population est de $45,0 \pm 14$ mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault et de $63,4 \pm 18,4$ mL/min/ $1,73\text{m}^2$ selon l'équation en CKD-EPI. La part d'insuffisants rénaux sévères (< 30 mL/min) est de 8,1 % dans notre étude. Il n'existe pas de différence significative entre les groupes d'AOD sur ce critère ($p = 0,42$), ni d'association entre l'insuffisance rénale et la non-conformité de la prescription ($p = 0,95$).

La fonction rénale renseignée par les médecins traitants dans les courriers était estimée par l'équation CKD-EPI ou MDRD dans 94 % des cas et par la formule de Cockcroft et Gault seulement dans 13 % des cas. Même si la formule de Cockcroft et Gault est toujours loin d'être la formule utilisée en majorité, elle l'est davantage par les médecins en ville qu'en sortie d'hospitalisation. Cela peut s'expliquer par une plus grande sensibilisation des médecins à l'estimation de la CICr avec formule de Cockcroft et Gault pour les AOD entre 2016 et 2018, mais aussi par une estimation de la CICr avec la formule de Cockcroft et Gault par certains laboratoires en ville. La formation des médecins quant à l'utilisation la formule de Cockcroft et Gault pour le suivi des patients et l'adaptation posologique des AOD, est nécessaire et primordiale. La fonction rénale à 1 an d'intervalle n'est significativement pas différente ($p = 0,42$), le taux d'IR sévère est même diminué (9,8 % versus 8,1 %). Cette stabilité voir amélioration des chiffres s'explique par l'altération liée à l'âge très progressive de la fonction rénale ($- 3$ mL/min/an) mais aussi par le taux non négligeable de patients décédés dont la fonction rénale était peut-être plus altérée.

f) Commentaires libres

Des médecins ont librement laissé des commentaires sur les questionnaires envoyés par courriers. Parmi ceux-ci : « Expérience plutôt favorable personnellement », « Très bonne tolérance de l'Eliquis® », « Plus besoin pour nous d'appeler le soir pour les INR hors fourchettes ».

4. Analyse des prescriptions à 1 an

a) Arrêt et motif d'arrêt

Le traitement par AOD a été arrêté pour 10 patients (18,2 %). Le motif de l'arrêt est : balance bénéfique/risque négative (3), plus d'indications (3), altération fonction rénale (2), accident hémorragique (2). Parmi les 2 patients pour lesquels l'AOD a été arrêté en raison d'un accident hémorragique, les localisations étaient digestives et un des patients avait une prescription de dabigatran contre-indiquée du fait d'une ClCr < 30 mL/min. L'arrêt de l'AOD dans un contexte de fin d'indication est adapté dans 2 situations où le traitement avait été initié pour TVP avec facteur déclenchant retrouvé, mais pas dans la 3^e où l'indication était la prévention des AVC/ES chez un patient sous FANV permanente. Deux patients, dont l'arrêt était justifié par une altération de leur fonction rénale, ont bénéficié d'un « switch » vers un AVK.

b) Indication à poursuivre la prescription

Il y a une indication à poursuivre l'anticoagulation par AOD chez 41 patients (86,7 %). L'anticoagulation aurait dû être réévaluée voire arrêtée chez 4 patients (13,3 %), tous traités par apixaban à 5 mg 2/jour dans l'indication d'un traitement d'une EP/TVP survenue entre juin et septembre 2017. S'il y avait une indication à une anticoagulation en prévention secondaire, la posologie aurait dû être minorée à 2,5 mg 2/jour.

c) Selon le respect de la posologie :

Les posologies ne sont pas adaptées au risque hémorragique dans 36,8 % des situations : les posologies sont sous-dosées par rapport au risque hémorragique dans 20 % des cas, surdosées dans 11 % des cas. Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre non-conformité de la prescription et l'AOD ($p = 0,27$).

Concernant l'apixaban : 53,3 % des posologies sont adaptées. Les posologies sont sous-dosées dans 26,7 % des cas et surdosées dans 6,7 % des cas. On ne peut conclure pour 13,3 % des prescriptions ne bénéficiant pas d'une surveillance biologique.

Concernant le rivaroxaban : 44,4 % des posologies sont adaptées. Les posologies sont sous-dosées dans 11,1 % des cas et surdosées dans 33,3 % des cas. On ne peut conclure pour 11,1 % des prescriptions ne bénéficiant pas d'une surveillance biologique.

Concernant le dabigatran : 66,7 % des posologies sont adaptées, toutes les posologies sont réduites à la dose de 110 mg 2/jour. On ne peut conclure pour 33,3 % des prescriptions ne bénéficiant pas d'une surveillance biologique.

Ces chiffres sont superposables à ceux de sortie d'hospitalisation, il n'y a pas de majoration ni de minoration du taux de prescriptions d'AOD non conforme. Les prescriptions sont, en effet, identiques à la sortie d'hospitalisation dans 89 % des cas. Les 11 % de prescriptions réévaluées par les médecins traitants sont bénéfiques : 2 prescriptions de dabigatran à 110 mg 2/jour au lieu de 1/jour, un « switch » de rivaroxaban 20 mg au lieu de 15 mg devant une ClCr > 50 mL/min, un « switch » d'apixaban 5 mg vers du 2,5 mg devant une perte de poids ($P < 60$ kg) chez une patiente de plus de 80 ans. Enfin, un patient a bénéficié d'un « switch » de rivaroxaban 15 mg vers apixaban 2,5 mg 2/jour, mais dont la justification est inconnue. Bien que les réévaluations des prescriptions réalisées par les médecins traitants soient favorables, il persiste toujours un tiers de prescriptions non conformes. Cette stabilité du taux de prescriptions inadaptées à 1 an peut s'expliquer par le manque de formation continue des médecins quant aux critères d'adaptation des AOD, liée à un manque de temps conséquence de leur charge de travail. Elle s'explique aussi surtout par les difficultés de réévaluation d'une prescription initiée en milieu hospitalier et les difficultés liées à la surveillance biologique/poids chez des patients gériatriques en ville, mais également en EPHAD.

5. Synthèse et axes d'améliorations

Les résultats de cette étude sont encourageants et rassurants. L'augmentation des prescriptions d'AOD entre 2016 et 2017 (+ 400 %) témoignent de la confiance progressive des gériatres à instaurer ces nouvelles molécules pour leurs patients. Les AOD sont bien tolérés comme l'illustrent les 80,8 % des patients bénéficiant encore de la prescription de leur AOD à un an de la sortie du service de CSG.

Les résultats de cette étude nous alertent cependant sur le taux non négligeable de prescriptions non conformes (36 %), taux identiques que ce soit en sortie d'hospitalisation ou lors du suivi à 1 an. Les posologies ne sont pas adaptées au risque hémorragique, certaines sont même surdosées (12 %) voire contre-indiquées (2 %). Nous sommes également déconcertés par le taux de patients ayant bénéficié d'une estimation de leur ClCr avec la formule de Cockcroft et Gault (6 %), seule formule recommandée pour l'adaptation et la surveillance de la fonction rénale sous AOD. Les résultats de cette étude attirent aussi notre attention sur le taux de patients ne bénéficiant d'aucune surveillance biologique (14 %) ou d'une surveillance à une fréquence insuffisante. Ces données sont d'autant plus surprenantes qu'elles concernent une population gériatrique particulièrement exposée au risque iatrogénique et hémorragique, et qui devrait bénéficier d'une vigilance et d'une surveillance accrues.

Ces résultats traduisent une nécessité de formation médicale continue des professionnels de santé à la prescription des AOD, afin de prescrire pour chaque patient une posologie adaptée aux situations de risque hémorragique et en particulier à la ClCr estimée par la formule de Cockcroft et Gault. Des outils d'aides à la prescription, comme des logiciels de prescription intégrant la valeur de la ClCr estimée par la formule de Cockcroft et Gault, le poids et l'âge des patients pourraient éviter des erreurs d'adaptation posologique. La prescription d'un AOD, comme tout traitement, nécessite une réévaluation régulière clinique et biologique. L'EHRA a développé dans son guide d'utilisation des AOD de 2018 une « checklist » exhaustive afin d'évaluer à chaque consultation de suivi : l'adhérence et l'éducation du patient sur son traitement ; la présence de signes cliniques thromboemboliques, hémorragiques ou autres effets secondaires ; la recherche d'interactions médicamenteuses ; la valeur de la fonction rénale et sa fréquence de surveillance ; la recherche et la correction des facteurs de risque hémorragique modifiable et enfin la réévaluation du traitement par AOD et de sa posologie (41). La prescription d'un AOD, comme tout traitement, nécessite une réévaluation biologique régulière. L'absence de monitoring rapproché tel que l'INR pour les AVK, n'enlève pas au prescripteur la responsabilité d'une surveillance biologique dont la fréquence doit être adaptée à l'âge, au poids et à la fonction rénale du patient. Enfin, l'adhérence du patient et de ses proches à son traitement est importante, l'étude SAFARI a montré

que les patients étaient plus satisfaits sous rivaroxaban que sous AVK, ce qui favorise le maintien du traitement sur le long terme et la bonne observance (103). Une éducation thérapeutique adaptée du patient et de ses proches est aussi primordiale, l'EHRA a proposé des pistes telles qu'une carte et un livret de suivi.

La décision d'instaurer un traitement AC doit tenir compte de la balance bénéfique/risque entre le traitement AC, le risque d'ETEV et le risque de saignement, afin de trouver la thérapie optimale pour ces patients particulièrement fragiles. Les résultats de cette étude, associés à l'ensemble des données scientifiques publiées, sont encourageants quant à la prescription des AOD chez un patient gériatrique, mais nous alertent sur l'importance de les prescrire de façon adaptée. La prescription des AOD nécessite, et d'autant plus en gériatrie, une prudence et une vigilance accrues quant au respect des contre-indications, au respect des posologies et de leur adaptation aux situations à risque hémorragique, et enfin, au principe de prescription individualisée.

VII. Conclusion

L'anticoagulation dans la population gériatrique est une problématique quotidienne pour le prescripteur. Cette population fragile, polymédiquée et polyopathologique, n'est pas représentée dans les études princeps des AOD, et les caractéristiques gériatriques sont peu décrites dans les études de vraie vie. Ce travail nous a permis d'étudier la conformité des prescriptions des AOD au sein d'une population gériatrique en sortie d'hospitalisation et de réévaluer cette conformité à un an.

Lors de l'hospitalisation, les principales non-conformités des prescriptions sont mises en évidence au niveau de la posologie. Les prescriptions d'AOD étaient fréquemment sous-dosées mais aussi surdosées, voire contre-indiquées. Ces erreurs d'adaptation posologique s'expliquent essentiellement par la non-utilisation de la formule de Cockcroft et Gault, recommandée pour l'estimation de la ClCr, mais aussi par l'absence d'adaptation en fonction du poids ou de l'âge. Les sous-dosages peuvent aussi être liés à une précaution d'emploi excessive des gériatres, craignant possiblement une mauvaise tolérance ou un risque hémorragique accru. Les seules interactions médicamenteuses observées correspondaient à des précautions d'emploi, sûrement grâce à la sensibilisation des gériatres à la iatrogénie.

Lors du suivi à 1 an de la sortie d'hospitalisation, le taux de posologies non conformes était superposable à celui de sortie d'hospitalisation. L'échantillon était réduit du fait d'une morbi-mortalité importante chez nos patients gériatriques mais non liée à la non-conformité ou aux EI des AOD. L'incidence des événements hémorragiques, sévères et non sévères, était supérieure aux études princeps, mais sans mettre en évidence de lien entre ce critère et la non-conformité des prescriptions. La fréquence de surveillance du bilan biologique réalisé par les médecins traitants était dans la plupart des cas conformes aux recommandations, bien que certains patients n'aient bénéficié d'aucune surveillance. La réévaluation de l'indication à poursuivre l'AOD et de sa posologie n'a pas toujours été réalisée. Cela peut s'expliquer par les difficultés de révision de l'ordonnance rencontrées en ville, par manque de temps, de moyens ou de formations.

Au total, les résultats de cette étude, associés à l'ensemble des données scientifiques publiées ces dernières années, sont encourageants quant à la prescription des AOD chez un patient gériatrique. Néanmoins, toute prescription d'un AOD nécessite, et d'autant plus en gériatrie, une vigilance accrue quant au respect des contre-indications, au respect des posologies et de leur adaptation à la fonction rénale de Cockcroft et Gault, et enfin, au principe de prescription individualisée. Toute prescription d'un AOD nécessite également, lors de chaque consultation, une réévaluation de sa posologie mais aussi de son indication à être poursuivi, le rapport bénéfice/risque pouvant évoluer. Ces résultats sont le signe d'une nécessité de continuer et de renforcer la formation des prescripteurs à l'utilisation des AOD, mais également de renforcer l'éducation des patients quant à la gestion et aux risques liés à leur traitement.

VIII. Bibliographie

1. Les nouvelles recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la fibrillation atriale [Internet]. Réalités Cardiologiques. 2017 [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2017/09/30/recommandations-de-societe-europeenne-de-cardiologie-fibrillation-atriale/>
2. 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. mai 2013;106(5):303-23.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. août 1991;22(8):983-8.
4. L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2017 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>
5. Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 juill 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>
6. 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. 30 déc 2015;36(12):840-2.
7. Surveillance en vie réelle des anticoagulants oraux - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communique>
8. 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.
9. Hanon O. Les nouveaux anticoagulants oraux et la fibrillation atriale du sujet âgé. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 déc 2013;11(1):34-40.
10. Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv. juin 2014;14(3):175-89.
11. Garland SG, DeRemer CE, Smith SM, Gums JG. Betrixaban: A New Oral Factor Xa Inhibitor for Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis in High-Risk Hospitalized Patients. Ann Pharmacother. juin 2018;52(6):554-61.

12. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 15 sept 2007;370(9591):949-56.
13. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med*. 26 juin 2008;358(26):2765-75.
14. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2487-98.
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost JTH*. nov 2007;5(11):2178-85.
16. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 26 juin 2008;358(26):2776-86.
17. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet*. 6 mars 2010;375(9717):807-15.
18. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients | NEJM [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1111096>
19. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med*. 8 déc 2011;365(23):2167-77.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2093-104.

24. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 26 sept 2013;369(13):1206-14.
25. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 déc 2009;361(24):2342-52.
26. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 18 févr 2014;129(7):764-72.
27. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 20 sept 2013;11:21.
28. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism | NEJM [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113572>
29. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):799-808.
30. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 oct 2013;369(15):1406-15.
31. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. juill 2011;9(7):841-4.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 2013;368(8):699-708.
33. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. nov 2011;32(22):2781-9.
34. Shivu GN, Ossei-Gerning N. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome event: integration of trial findings into clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 12 mai 2014;10:291-302.
35. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 25 août 2011;365(8):699-708.
36. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 05 2017;377(14):1319-30.

37. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiade M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 27 août 2018;0(0):null.
38. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 7 avr 2016;37(14):1145-53.
39. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des AVK. 2014.
40. Montalescot Gilles Schiele François. Post-ESC 2018 : dernières actualités dans le domaine de l'anticoagulation orale | e-Direct TV | La web tv des médecins spécialistes [Internet]. 2018 [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.e-direct.tv/esc2018/cast>
41. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 21 avr 2018;39(16):1330-93.
42. ANSM. Rapport Comité Technique du Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance [Internet]. 2017 [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/a-lire/publications/2017-2/>
43. Haute Autorité de Santé - Les anticoagulants oraux [Internet]. [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
44. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *Datarevues07554982v44i7-8S0755498215003103* [Internet]. 2 sept 2015 [cité 5 août 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/997751>
45. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet J-P, Faraoni D, Fontana P, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med.* févr 2017;36(1):73-6.
46. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 4 févr 2014;63(4):321-8.
47. Chaussade E, Hanon O, Bouilly C, Labourée F, Caillard L, Gerotziafas G, et al. Real-Life Peak and Trough Dabigatran Plasma Measurements over Time in Hospitalized Geriatric Patients with Atrial Fibrillation. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(1):165-73.

48. 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 J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. nov 2016;50(5):e1-88.
49. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 13 juin 2001;285(22):2864-70.
50. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. nov 2010;138(5):1093-100.
51. 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.
52. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. mars 2006;151(3):713-9.
53. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/43/3033/503581>
54. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. mars 2000;83(3):416-20.
55. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 8 janv 2001;161(1):92-7.
56. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: <http://sfar.org/prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-postoperatoire-actualisation-2011-texte-court/>
57. Population par âge – Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>
58. Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging*. avr 2009;13(4):390-4.
59. Mangerel K, Armand-Branger S, Rhalimi M. Specificities of the elderly and its impact on drug therapy. *J Pharm Clin*. 1 sept 2011;30(3):167-73.
60. Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger É. Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection.

- /data/revues/07554982/v38i11/S075549820900102X/ [Internet]. 9 nov 2009 [cité 26 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/231242>
61. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* août 2003;38(8):843-53.
 62. HCAAM. Personnes_agees_etat_de_sante_et_dependance_quelques_elements_statistiques [Internet]. 2015 [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/document_9_-_personnes_agees_etat_de_sante_et_dependance_-_quelques_elements_statistiques_.pdf
 63. Dartigues J-F, Helmer C, Letenneur L, Péres K, Amieva H, Auriacombe S, et al. [Paquid 2012: illustration and overview]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* sept 2012;10(3):325-31.
 64. PAITRAUD D. Iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées : enquête, campagne de sensibilisation et actions annoncées du Leem [Internet]. VIDAL. 2015 [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15365/iatrogenie_medicamenteuse_chez_les_personnes_agees_enquete_campagne_de_sensibilisation_et_actions_annoncees_du_leem/
 65. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* sept 1991;151(9):1825-32.
 66. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne.* 1 juill 2009;30(7):592-601.
 67. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 1 déc 2015;15(90):323-36.
 68. Haute Autorité de Santé - Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? [Internet]. [cité 29 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
 69. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging.* 2009;4:165-77.
 70. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 19 juill 2011;58(4):395-401.
 71. Soave C, Chidlovskii E, Lebelhomme A, Gaboreau Y, Pernod G, Bosson JL, et al. [Comparison of the HAS-BLED and ATRIA scores for the risk of bleeding in patients aged 75 and over receiving vitamin K antagonist (VKA) therapy and educated VKA-management]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* sept 2015;13(3):279-88.

72. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 11 sept 2003;349(11):1019-26.
73. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 11 juill 2005;165(13):1527-32.
74. Doucet J, Gréboval-Furstenfeld E, Tavildari A, M'bello L, Delaunay O, Pesqué T, et al. Which parameters differ in very old patients with chronic atrial fibrillation treated by anticoagulant or aspirin? Antithrombotic treatment of atrial fibrillation in the elderly. *Fundam Clin Pharmacol*. oct 2008;22(5):569-74.
75. Perrin A, Rolland Y. Traitement anticoagulant oral chez les patients âgés. *Ann Gériatriologie*. 1 sept 2010;3(3):189-96.
76. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, 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. *The Lancet*. 11 août 2007;370(9586):493-503.
77. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 9 mai 2001;285(18):2370-5.
78. Moreau C, Pautas E, Gouin-Thibault I, Golmard J-L, Mahé I, Mulot C, et al. Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not VKORC1/CYP2C9 genotypes. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2011;9(4):711-8.
79. 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.
80. 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 Gériatriologique*. 1 sept 2015;7(3):122-37.
81. Hanon O, Vidal J-S, Le Heuzey J-Y, Kirchhof P, De Caterina R, Schmitt J, et al. Oral anticoagulant use in octogenarian European patients with atrial fibrillation: A subanalysis of PREFER in AF. *Int J Cardiol*. 1 avr 2017;232:98-104.
82. Trebesses T. Évènements hémorragiques dans une population gériatrique nouvellement traitée par anticoagulation orale pour fibrillation atriale. 10 avr 2018;74.
83. Lafon T, Vallejo C, Hadj M, Laroche M-L, Geniaux H. Mésusage et iatrogénie des anticoagulants oraux directs (AOD) : étude observationnelle dans le service des urgences du CHU de Limoges. *Thérapie*. 19 mai 2018;73(3):209-15.

84. Moustafa F, Chedjieu J, Saint-Denis J, Barres A, Dublanchet N, Heuser S, et al. Étude en vie réelle concernant 357 patients sous anticoagulant oral direct se présentant consécutivement dans un service d'urgence. *JMV-J Médecine Vasc.* 1 mars 2017;42(2):101.
85. Rédaction L. JASFGG 2016 - Anticoagulants oraux directs (AOD) : l'épreuve de la vraie vie, que conclure ? [Internet]. *Repères en Gériatrie.* 2017 [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://geriatries.fr/jasfgg-2016-anticoagulants-oraux-directs-aod-lepreuve-de-la-vraie-vie-que-conclure/>
86. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
87. Lesourd B, Ziegler F, Aussel C. La nutrition des personnes âgées : place et pièges du bilan biologique. *Ann Biol Clin (Paris).* 24 juill 2001;59(4):445-52.
88. Personnes âgées dépendantes – Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1288358?sommaire=1288404>
89. Cecile M, Seux V, Pauly V, Tassy S, Reynaud-Levy O, Dalco O, et al. Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique : étude de prévalence et des facteurs de risques. *Rev Médecine Interne.* mai 2009;30(5):393-400.
90. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 6 août 2015;373(6):511-20.
91. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
92. Haute Autorité de Santé - Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée [Internet]. [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_546549/en/malnutrition-in-the-elderly-nutritional-support-strategy
93. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 12 avr 1999;159(7):677-85.
94. Carbonnel C, Seux V, Pauly V, Oddoze C, Roubicek C, Larue JR, et al. Quelle méthode d'évaluation de la fonction rénale utiliser chez le sujet âgé hospitalisé en unité de court séjour gériatrique ? Comparaison de quatre méthodes. [/data/revues/02488663/00290005/07013781/](http://www.em-consulte.com/en/article/151226) [Internet]. 23 avr 2008 [cité 26 juill 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/151226>
95. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with

- atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 3 févr 2015;131(5):488-94.
96. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke*. oct 2004;35(10):2362-7.
 97. Ledroit M, Wabo MM, Berroneau A, Mouton C, Pucheu Y, Xuereb F, et al. Optimisation du bon usage des anticoagulants oraux directs (ACOD) via une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles. *Pharm Hosp Clin*. 25 2016;52(1):51-7.
 98. Quelle est la situation actuelle de l'utilisation des NACO? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-l-utilisation-des-NACO/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-l-utilisation-des-NACO/(offset)/1)
 99. I Deval, Direct Oral Anticoagulants appropriateness' prescriptions in a French University Hospital Center in 2016. *Fundam Clin Pharmacol*. 31(S1):51-79.
 100. Projet de recherche SAFIR – aprobasso [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <http://www.aprobasso.fr/projets-de-recherches/projet-de-recherche-safir/>
 101. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study | The BMJ [Internet]. [cité 13 août 2018]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h411>
 102. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. mai 2014;62(5):857-64.
 103. Hanon O, Chaussade E, Gueranger P, Gruson E, Bonan S, Gay A. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A French Observational Study, the SAFARI Study. *PloS One*. 2016;11(12):e0166218.

IX. ANNEXES

ANNEXE 1 : Grille utilisée lors du recueil de données

N° GRILLE											
Médecin traitant											
Date Sortie Hospitalisation (jour/mois/année)											
Date de naissance											
Age (années)											
Sexe	Féminin (0)					Masculin (1)					
Poids (kg)											
Lieu de vie	Domicile (1)			Foyer logement (2)			EPHAD (3)				
ADL											
IADL											
Nombre de médicaments (E)											
Nombre de médicaments (S)											
Délivrance sécurisé	Oui (1)					Non (0)					
Traitements à l'ENTRÉE											
Anticoagulant	AOD (1)				AVK (2)			Héparines (3)		Aucun (0)	
AOD	Dabigatran (1) (Pradaxa)				Rivaroxaban (2) (Xarelto)			Apixaban (3) (Eliquis)			
Posologies (en mg)	75 2/j	110 1/j	110 2/j	150 2/j	10 1/j	15 1/j	15 2/j	2 1/j	2,5 2/j	5 2/j	
Indications	Prévention des ETEV post-chirurgies programmées pour une PTH ou PTG (1)				Prévention de l'AVC et de l'ES chez des patients avec FA non valvulaire associé à 1 ou plusieurs FDR (2)			Traitement de la TVP et des EP. Prévention des récurrences sous forme de TVP et EP (3)			
Prescripteur	Médecin traitant (1)			Médecin hospitalier (2)		Cardiologue (3)			Non renseigné (4)		
Année primo prescription											
Motif d'arrêt	Accident hémorragique (1)	Altération de la fonction rénale (2)	Interactions médicamenteuses (3)	Changement de statut de la PEC (4)	Effets indésirables autres (5)	Relais en vue d'un acte invasif (6)	Altération BH (7)	Aucun (0)			
AVK	Fluindione (Préviscan) (1)			Acénocoumarol (Sintrom) (2)		Warfarine (Coumadine) (3)					
Raison du « switch »	INR labile (1)	Accident hémorragique (2)	Accident ischémique (3)	Contrainte liées à la surveillance de l'INR (4)	Selon les recommandations (5)		Aucun (0)				
Héparines	HBPM (Enoxaparine) (1)				HNF (Héparine calcique) (2)						
Raison du « switch »	Relais d'un acte invasif programmé (1)				Relai précoce du traitement de la TVP/EP (2)			Autres (3)			
AAP	Oui (1)					Aucun (0)					
Traitement à la SORTIE											
Anticoagulant	AOD (1)				AVK (2)			Héparines (3)		Aucun (0)	
AOD	Dabigatran (1) (Pradaxa)				Rivaroxaban (2) (Xarelto)			Apixaban (3) (Eliquis)			
Posologies (en mg)	75 2/j	110 1/j	110 2/j	150 2/j	10 1/j	15 1/j	15 2/j	20 1/j	2,5 2/j (5 2/j	

Indication	Prévention des ETEV post-chirurgies programmées pour une PTH ou PTG (1)		Prévention de l'AVC et de l'ES chez des patients avec FA non valvulaire associé à 1 ou plusieurs FDR (2)		Traitement de la TVP et des EP. Prévention des récurrences sous forme de TVP et EP (3)	
AAP	Oui (1)			Non (0)		
AINS	Oui (1)			Non (0)		
ISRS /IRSNA	Oui (1)			Non (0)		
Inhibiteurs – puissant du CYP3A4 /Pgp	Oui (1)			Non (0)		
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 /Pgp	Oui (1)			Non (0)		
Inducteur puissant du CYP3A4/Pgp	Oui (1)			Non (0)		
Bilan biologique au cours de l'hospitalisation						
Créatinine						
ClCr de Cockcroft (mL/min)	Oui (1)			Non (0)		
DFG (CKD EPI)						
ClCr (Cockcroft)						
Hémoglobine (g/dl)						
TGO (ASAT)						
TGP (ALAT)						
Albumine (g/l)						
CRP						
Albumine corrigée						
Dénutrition	Modérée (1)		Sévère (2)		Non (0)	
Caractéristiques du patient						
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc						
Score HEMORR2HAGES						
Score Charlson						
HTA	Oui (1)			Non (0)		
Insuffisance cardiaque	Oui (1)			Non (0)		
Coronaropathie	Oui (1)			Non (0)		
AOMI	Oui (1)			Non (0)		
AVC	Oui (1)			Non (0)		
Diabète	Oui(1)			Non (0)		
Troubles cognitifs (MMS < 24)						
Pathologies digestives à risque hémorragique	Oui(1)			Non (0)		
Cirrhose/Pathologie hépatique	Oui (1)			Non		
Pathologie rénale						
Cancer actif	Oui (1)			Non		
ATCD d'hémorragie sous anticoagulants	Oui(1)			Non (0)		
Chute à répétition	Oui(1)			Non (0)		
Evaluation de la prescription						
Indication conforme au RCP	Oui (1)			Non (0)		
Posologie conforme aux reco selon indication	Oui (1)			Non (0)		
Posologie adaptée aux FDR hémorragiques	Adapté (1)	Sous-dosée (2)	Surdosée (3)	CI (4)	Pas d'évaluation possible (5)	
Présence de CI	Oui (1)			Non (0)		
Présence d'interactions médicamenteuses	Oui : prudence (1)	Oui : non recommandé (2)	Oui : CI (3)		Non (0)	
Suivi du patient à 1 an						
Suivi car AOD a la	Oui (1)			Non (0)		

sortie										
Patient toujours en vie	Oui (1)				Non (0)				Perdu de vue (2)	
Date du décès										
Motif du décès	Accident ischémique (1)				Accident hémorragique (2)				Autres (3)	
Consultation depuis dernière hospitalisation	Oui (1)					Non (0)				
Date dernière consultation										
Patient toujours sous AOD	Oui (1)					Non (0)				
AOD	Dabigatran (1)				Rivaroxaban (2)				Apixaban (3)	
Posologie	75 2/j	110/j	110 2/j	150 2/j	10 1/j	15 1/j	15 2/j	20 1/j	2,5 2/j	5 2/j
AOD arrêté et remplacé par autre AC	Oui (1)					Non (0)				
Date										
Autre AC	AVK (1)				Héparine (2)			Autre (3)		Aucun (0)
Justifications	Accident hémorragique (1)		Altération fonction rénale (2)		Altération BH (3)		EI lié à l'AOD (4)		Autres (5)	
AOD arrêté et non remplacé	Oui (1)					Non (0)				
Date										
Justifications	Accident hémorragique (1)		Plus d'indications (2)		Balance bénéfique /risque négative (3)			Altération fct rénale (4)		Autre (5)
Episode hémorragique	Oui (1)					Non (0)				
Date hémorragie										
Localisation hémorragie	Gastro-intestinale (1)		Intra-crânienne (2)		ORL (3)		Uro-Gynécologique (4)		Tissus mous (5)	
Sévérité hémorragie	Majeure (1)					Non majeure (2)				
Evénement thromboembolique	Oui (1)					Non (0)				
Date										
Localisation	AVC ischémique (1)			Embolie pulmonaire (2)			TVP (3)		Autres (4)	
Surveillance bilan rénale	Oui (1)					Non (0)				
Fréquence (par an)										
Date du dernier										
Créatinine (µmol/l)										
ClCr calculé en Cokroft (mL/min)	Oui (1)					Non (0)				
DFG en CKD EPI										
ClCr en Cokroft										
Surveillance bilan Hépatique	Oui (1)					Non (0)				
Fréquence (par an)										
Date										
TGO										
TGP										
Surveillance Hg	Oui (1)					Non (0)				
Fréquence										
Date										
Hg (g/dl)										
Surveillance poids	Oui (1)					Non (0)				
Date										
Poids (kg)										
Evaluation indication à poursuivre AOD	Justifié (1)				Non justifié (0)				CI (2)	

Posologie adapté aux FDR CV	Adapté (1)	Sous-dosé (2)	Surdosée (3)	CI (4)	Pas d'évaluation possible car pas de surveillance biologique (5)
-----------------------------	------------	---------------	--------------	--------	--

ANNEXE 2 : Courrier envoyé au médecin traitant

Favé Pauline
Court Séjour Gériatrique, CHU de CAEN
Avenue de la Côte de Nacre
14033 CAEN

Docteur
Caen, le

Objet : Questionnaire de thèse à l'intention des médecins généralistes
Thèse sur les Anticoagulants Oraux Directs et les sujets âgés : Etat des lieux des modalités de prescriptions dans le service de Court Séjour Gériatrique du CHU et suivi à 1 an en médecine de ville.

Cher(e) confrère,

Nous avons reçu le / / 2017 dans le service de Court Séjour Gériatrique du CHU de CAEN votre patient(e), Mr/Mme , né(e) le / / .

Il/Elle a bénéficié d'un traitement par un Anticoagulant Oral Direct (AOD) :

- Dabigatran (Pradaxa)
- Rivaroxaban (Xarelto)
- Apixaban (Eliquis)

A la posologie de mg fois/ jour

Dans le cadre de ma thèse dirigée par la Docteur LESCURE, je contacte les médecins traitants des patients ayant été hospitalisés au cours de l'année 2017 en Court Séjour Gériatrique au CHU de Caen, et qui ont dans leurs traitements, un Anticoagulant Oral Direct. Je souhaite en effet suivre l'évolution de ces patients gériatriques traités par un AOD, population encore peu représentée dans les études.

Pourriez-vous me renvoyer le questionnaire par fax ou par voie postale en utilisant l'enveloppe affranchie fournie ?

En vous remerciant pour votre aide dans la réalisation de mon travail de Thèse, je vous prie de croire en mes sentiments les meilleurs.

Confraternellement,

Favé Pauline
Interne en TCEM3 de Médecine Générale
Université de CAEN

ANNEXE 3 : Questionnaire envoyé au médecin traitant

Suivi du patient Mr/Mme _____ :

1) Votre patient est-il toujours en vie ?

Oui

Non, date de décès :

Le décès est-il lié à un accident hémorragique ? Oui Non

Le décès est-il lié à un accident ischémique ? Oui Non

Si votre patient est toujours en vie, merci de poursuivre le questionnaire.

2) L'avez-vous revu depuis sa sortie d'hospitalisation il y a 1 an ?

Oui, date de la dernière consultation :

Non

3) Le patient est-il toujours traité par un AOD : Dabigatran (Pradaxa), Rivaroxaban (Xarelto) ou Apixaban (Eliquis) ?

Oui

Non

4) Si OUI, lequel ?

Dabigatran (Pradaxa) Rivaroxaban (Xarelto) Apixaban (Eliquis)

75 mg 2 fois/j

10 mg 1 fois/j

2,5 mg 2 fois/jour

110 mg 2 fois/j

15 mg 1 fois/j

5 mg 2 fois/jour

150 mg 2 fois/j

15 mg 2 fois/j

20 mg 1 fois/j

5) Si NON, pourquoi ?

Le traitement par AOD a été arrêté et remplacé par un autre traitement anticoagulant.

Date :

Lequel ? AVK HBPM HNF

Justifications : Mauvaise tolérance, effets indésirables liés à l'AOD

Altération de la fonction rénale

Altération de la fonction hépatique

Survenue d'un accident hémorragique

Autre :

Le traitement par AOD a été arrêté définitivement et non remplacé par un autre traitement anticoagulant.

Date :

Justifications : Il n'y a plus d'indication.

Un accident hémorragique est survenu.

La balance bénéfique/risque est défavorable.

Autre :

6) Le patient a-t-il présenté un épisode hémorragique depuis la sortie d'hospitalisation ?

Oui. Date :

Origine : Gastro intestinale

Intracrânienne

ORL

Urologique - Gynécologique

Tissu mou (hématome)

Non

6) Si oui, s'agissait-il d'une hémorragie ?

- Majeure (Hémorragie fatale OU associée à une perte d'hémoglobine >2 g/dl OU nécessitant la transfusion de 2 culots de globules rouges ou plus OU Hémorragie intracrânienne /oculaire/péricardique ou péritonéale)
- Non majeure

7) Le patient a-t-il présenté un événement thromboembolique depuis sa sortie d'hospitalisation ?

- Oui, date :
- Non

8) Si oui, de quel type d'événement thromboembolique s'agissait-il ?

- AVC ischémique
- Embolie pulmonaire
- Thrombose veineuse profonde
- Autres :

9) Le patient a-t-il pu bénéficier d'une surveillance de son bilan rénal ?

- Non
- Oui tous les 3 mois
- Oui tous les 6 mois
- Oui tous les ans

Date du dernier bilan rénal :

Créatinémie = Clairance (mL/min) =

Clairance en : CKD EPI Cockcroft MDRD

10) Le patient a-t-il pu bénéficier d'une surveillance de son bilan hépatique ?

- Non
- Oui tous les 3 mois
- Oui tous les 6 mois
- Oui tous les ans

Date du dernier bilan hépatique

TGO (ALAT) = TGP (ASAT) =

11) Le patient a-t-il pu bénéficier d'une surveillance de son hémoglobine?

- Non
- Oui tous les 3 mois
- Oui tous les 6 mois
- Oui tous les ans

Date de la dernière NFS :

Hémoglobine (g/dl) =

12) Avez-vous eu l'occasion de peser le patient dernièrement ?

- Non
- Oui, Date :

Le dernier poids (kg) =

Merci pour votre aide.

ANNEXE 4 : Évaluation ADL (activités de la vie quotidienne)

HYGIÈNE CORPORELLE	Autonome	1
	Aide partielle	0,5
	Dépendant	0
HABILLAGE	Autonome pour l'habillage	1
	Aide partielle pour chaussage	0,5
	Dépendant	0
ALLER AU TOILETTE	Autonome	1
	Doit être accompagné	0,5
	Dépendant	0
LOCOMOTION	Autonome	1
	Aide partielle	0,5
	Dépendant	0
CONTINENCE	Continent	1
	Incontinence occasionnelle	0,5
	Incontinent	0
REPAS	Mange seul	1
	Aide pour couper la viande	0,5
	Dépendant	0
SCORE (/6)		

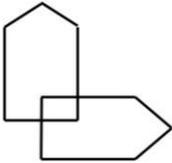
ANNEXE 5 : Score IADL (activités instrumentales de la vie quotidienne)

		Homme	Femme
UTILISER LE TÉLÉPHONE	1 Se sert du téléphone de sa propre initiative. Recherche les numéros et les compose ect.	1	1
	2 Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus.	1	1
	3 Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler.	1	1
	4 Ne se sert pas du tout du téléphone.	0	0
UTILISER LES TRANSPORTS	1 Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi ou bien en utilisant sa propre voiture	1	1
	2 Utilise les transports publics à condition d'être accompagné	1	1
	3 Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers.	0	0
	4 Ne se déplace du tout à l'extérieur.	0	0
PRENDRE DES MÉDICAMENTS	1 Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à la dose prescrite.	1	1
	2 Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance.	0	0
	3 Est incapable de prendre ses médicaments.	0	0
GÉRER SES FINANCES	1 Gère ses finances de manière indépendante	1	1
	2 Gère ses dépenses quotidiennes, mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque.	1	1
	3 Est incapable de s'occuper d'argent.	0	0
COURSES	1 Achète seul la majorité des produits nécessaires	1	1
	2 Fait peu de courses	0	0
	3 Nécessite un accompagnement lors des courses	0	0
	4 Incapable de faire ses courses.	0	0
CUISINE	1 Prévoit et cuisine les repas seule		1
	2 Cuit les repas après préparation par un tiers		0

	3 Nécessite des repas préparés et servis		0
LINGE	1 Lave tout seul son linge		1
	2 Lave le petit linge		1
	3 Tout le linge doit être lavé à l'extérieur		0
MÉNAGE	1 S'occupe du ménage de façon autonome		1
	2 Fait les tâches ménagères légères mais nécessite de l'aide		1
	3 Ne fait aucun ménage		0
SCORE		/5	/8

ANNEXE 6 : MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)

ORIENTATION	
1. En quelle année sommes-nous ?	1
2. En quelle saison ?	1
3. En quel mois ?	1
4. Quel jour du mois ?	1
5. Quel jour de la semaine ?	1
6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ?	1
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?	1
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?	1
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?	1
10. A quel étage sommes-nous ici ?	1
APPRENTISSAGE	
Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure. Répéter les 3 mots.	
11. Cigare	1
12. fleur	1
13. porte	1
ATTENTION ET CALCUL	
Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?	
14. 93	1
15. 86	1
16. 79	1
17. 72	1
18. 65	1
Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.	
RAPPEL	
Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?	
19. Cigare	1
20. fleur	1
21. porte	1
LANGAGE	
22. Quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon.	1
23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre	1
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :	1
25. prenez cette feuille de papier avec la main droite.	
26. Pliez-la en deux.	1
27. et jetez-la par terre ».	1
Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :	1

28. «faites ce qui est écrit ». Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :	1
29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »	1
PRAXIES CONSTRUCTIVES	
Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : « Voulez-vous recopier ce dessin	1
	
SCORE	/30

ANNEXE 7 : Score de Charlson

Age	
70-79 ans	3
80-89 ans	4
90-99 ans	5
Maladie présentée	
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
AOMI	1
AVC	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Connectivite	1
Maladie ulcéreuse peptique	1
Diabète	1
Hémiplégie	2
IR modérée à terminale	2
Diabète compliquée	2
Tumeur solide	2
Leucémie, lymphome	2
Cirrhose hépatique	3
Tumeur solide métastatique	6
Maladie à VIH	6

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ÉVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS UN SERVICE DE COURT SÉJOUR GÉRIATRIQUE ET SUIVI À UN AN

RÉSUMÉ :

Bien que les anticoagulants oraux directs (AOD) représentent un gain thérapeutique, le risque de mésusage lié à la complexité de leur prescription, est peu étudié dans la population gériatrique, cible principale des anticoagulants.

Objectif : Évaluer la conformité de la prescription des AOD en gériatrie, par rapport aux recommandations, en sortie d'hospitalisation et un an après.

Méthode : Étude observationnelle rétrospective de type cohorte avec suivi, incluant les patients hospitalisés en Court Séjour Gériatrique au CHU de Caen entre le 01/01/2016 et le 31/12/2017 et bénéficiant d'une prescription d'AOD. Le suivi a été réalisé par courrier aux médecins traitants.

Résultats : 102 patients ont été inclus, d'âge moyen 86 ans. Les AOD prescrits sont l'apixaban (67 %), le rivaroxaban (31 %) et le dabigatran (9 %). L'indication principale est la prévention des AVC en cas de FANV (86 %). Les prescriptions sont non conformes selon le risque hémorragique dans 35 % des cas : 21 % sont sous-dosées, 12 surdosées, 2 % contre-indiquées. Des interactions médicamenteuses sont présentes dans 24 % des cas. La durée moyenne du suivi était de 10 mois. Sur les 92 patients suivis, on déplore 32 décès et 9 hémorragies dont 4 sévères. La prescription a été poursuivie pour 82 % des patients, avec une non-conformité retrouvée dans 37 % des cas et une absence de surveillance biologique dans 14 % des cas.

Conclusion : Toute prescription d'un AOD doit être individualisée et nécessite une vigilance accrue quant au respect des contre-indications, des interactions, des posologies et de leur adaptation à la fonction rénale. Ces résultats montrent la nécessité de renforcer la formation des prescripteurs.

MOTS CLÉS :

Anticoagulants Oraux Directs (AOD), Sujets âgés, iatrogénie.