



HAL
open science

**Prise en charge du risque thrombotique lié à la
fibrillation auriculaire (FA) chez des patients âgés en
ambulatoire : état des lieux et propositions
d'optimisation thérapeutique par l'équipe mobile de
gériatrie (EMG)**

Mariem Hansal

► **To cite this version:**

Mariem Hansal. Prise en charge du risque thrombotique lié à la fibrillation auriculaire (FA) chez des patients âgés en ambulatoire : état des lieux et propositions d'optimisation thérapeutique par l'équipe mobile de gériatrie (EMG). Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03177403

HAL Id: dumas-03177403

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03177403>

Submitted on 23 Mar 2021

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.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°

Thèse pour l'obtention du

Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Février 2020 à Bordeaux

Par HANSAL Mariem

Née le 29.04.1993 à CASABLANCA

**Prise en charge du risque thrombotique lié à la FA chez
des patients âgés en ambulatoire :**

**état des lieux et proposition d'optimisation thérapeutique
par l'équipe mobile de gériatrie**

Sous la direction de

Stéphanie MOSNIER-THOUMAS

Jury

Madame Marie CLAUDE-SAUX	Docteur en Pharmacie	Président
Madame Françoise AMOUROUX	Docteur en Pharmacie	Juge
Madame Marie-Neige VIDEAU	Docteur en Médecine	Juge
Madame Marina COUTAUCHAUD	Docteur en Médecine	Juge

Remerciements

Aux membres du jury

Au président du jury, Madame le Professeur Marie-Claude SAUX, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vos enseignements sur la Pharmacologie sur les bancs de l'université m'ont été d'une immense utilité. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Madame le Docteur Françoise AMOUROUX, vous me faites l'honneur de juger ce travail, en tant que représentant de notre métier de Pharmacien d'officine. Votre pédagogie sur les bancs de la faculté m'a été bénéfique et je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Madame Le Docteur Marie-Neige VIDEAU, vous me faites l'honneur de juger ce travail, en tant que Médecin-gériatre au Pôle de Gériatrie Clinique CHU de Bordeaux. Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie dans votre service. Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude.

A Madame Le Docteur Marina COUTAUCHAUD, vous me faites l'honneur de juger ce travail, en tant que Médecin-gériatre au Pôle de Gériatrie Clinique CHU de Bordeaux. Je vous remercie de m'avoir si bien accueillie dans votre service. Recevez ici l'expression de ma gratitude.

A ma Directrice de thèse, Madame le Docteur Stéphanie MOSNIER-THOUMAS, un immense merci pour ce sujet de thèse passionnant, ainsi que votre soutien, votre rigueur et votre gentillesse tout au long de la réalisation de ce travail. Mille merci de m'avoir offert la possibilité de mener ce travail jusqu'au bout, et de travailler avec vous.

A ma famille,

A mes grands-parents, ceux déjà partis... Tonton je pense fort à toi

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours poussé vers le haut et m'avoir donné les moyens d'y arriver.

A Maman, Papa, pour votre soutien depuis le début de mes études et votre écoute sans faille. Merci d'avoir fait en sorte que je ne manque jamais de rien. Pour m'avoir transmis vos valeurs et m'avoir toujours fait confiance, je vous serai éternellement reconnaissante.

A ma Oumi, ma petite soerette adorée. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour la belle et folle relation de fraternité que nous avons. Tu pourras toujours compter sur moi !

A mon mari Jamal, pour le bonheur que tu m'apportes, ta bienveillance, les voyages et tous ces merveilleux moments. Merci de m'avoir épaulé tout au long de cette préparation de thèse.

A mes cousins, Leïla, Ilham, Othman, pour leur soutien et pour tous ces bons souvenirs au Maroc et ceux à venir. Je vous aime

A mon tonton Mohammed et à tata. Merci de m'avoir inculqué la valeur des études. Merci pour vos conseils et votre écoute précieuse.

A ma tante Nadia, à Samy et Sonia. Merci d'être là. Merci de votre soutien, pour l'intérêt que vous m'avez toujours témoigné et pour vos encouragements.

A Claude, mon tonton de l'arbitrage, merci pour ta sagesse, ta bienveillance. Merci pour tous les bons moments que tu m'as offert au football. Merci de m'avoir cru en moi et de croire au football féminin.

A mes copines, pour leur amitié sincère, pour tous les bons moments passés ensemble.

A tous les autres qui se reconnaîtront...

Table des matières

I INTRODUCTION :	8
1. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE LA FA	8
1.1 <i>Epidémiologie</i>	8
1.2 <i>Définition</i>	9
2. RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DU RISQUE THROMBOTIQUE DE LA FA.....	10
2.1 <i>EVOLUTION DES RECOMMANDATIONS</i>	11
2.2 <i>FOCUS SUR QUELQUES ÉTUDES</i>	12
3. CRITERES DECISIONNELS DANS LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE	14
3.1 <i>Évaluation du risque thrombotique</i>	14
3.2 <i>Evaluation du risque hémorragique</i>	17
4. IATROGENIE DES ANTICOAGULANTS CHEZ LA PERSONNE AGEÉ	20
5. PROPOSITION D'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE : LE ROLE DE L'EQUIPE MOBILE DE GERIATRIE EXTRAHOSPITALIERE.....	20
6. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	23
6.1 <i>Objectif principal</i>	23
6.2 <i>Objectifs secondaires</i>	23
II MATERIEL ET METHODE	23
1. TYPE D'ÉTUDE ET POPULATION	23
2. CRITERES DE JUGEMENT	23
2.1 <i>Critère de jugement principal</i>	23
2.2 <i>Critères de jugement secondaires</i>	24
3. RECUEIL DES DONNEES.....	24
3.1 <i>Type de données</i>	24
3.2 <i>Mode de recueil</i>	25
4. ANALYSE DES DONNÉES.....	25
5. ASPECTS REGLEMENTAIRES	25
III RESULTATS	26
1. PRÉVALENCE DU TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE.....	26
2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	27
3. ANALYSE DES PROPOSITIONS D'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE ET DE LEUR SUIVI PAR LES MEDECINS GENERALISTES	30
4. SUIVI DES PROPOSITIONS D'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE PAR LES MG.....	36
IV DISCUSSION	38
1. PRÉVALENCE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT	38
2. PROPOSITIONS D'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE ET TAUX DE SUIVI DES PROPOSITIONS PAR LES MEDECINS GENERALISTES	40
3. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE	45
3.1 <i>Limites de l'étude</i>	45
3.2 <i>Forces de l'étude</i>	45
4. PRISE EN CHARGE PLURI PROFESSIONNELLE DE LA FA : NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN CLINICIEN EN OFFICINE	46
V CONCLUSION	49
VI ANNEXES	50
VII SERMENT DE GALIEN	59
VIII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

Table des illustrations

Figure 1 : Rythme cardiaque normal versus anormal

Figure 2 : ECG d'une FA

Figure 3 : Le score CHADSVASC

Figure 4 : Le score CHADS

Figure 5 : Le score HAS-BLED

Figure 6 : Le score ATRIA

Figure 7 : Diagramme de flux

Figure 8 : Taux de réponse des propositions d'optimisation

Table des tableaux

Tableau 1 : Descriptif de la population étudiée

Tableau 2 : Détails des problèmes identifiés liés au traitement anticoagulant, les propositions d'optimisation et leur suivi par les médecins généralistes

Tableau 3 : Types de problèmes liés au traitement anticoagulant (critères SFPC)

Tableau 4 : Interventions médico-pharmaceutiques proposées

Table des graphiques

Graphique 1 : Les problèmes liés au traitement anticoagulant

Graphique 2 : Les propositions d'optimisation thérapeutique

Abréviations

FA : Fibrillation Auriculaire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

HTA : Hypertension artérielle

ESC : European Society of Cardiology

AVK : Anti Vitamine K

AOD : Anticoagulant oral direct

INR : International Normalized Ratio

HAS : Haute Autorité de Santé

AAP : Antiagrégant plaquettaire

AINS : Antinflammatoire non stéroïdien

EMG : Equipe Mobile de Gériatrie

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ClCr: Clairance de la créatinine

IDE : Infirmier diplômé d'état

AMM : Autorisation de mise sur le marché

MNA : Mini Nutritional Assessment

HSD : Hémorragie sous durale

HIC : Hémorragie intracrânienne

EGS : Evaluation gériatrique standardisée

MG : Médecin généraliste

I Introduction :

1. Définition et épidémiologie de la FA

1.1 Epidémiologie

La Fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Elle affecte plus de 11 millions de personnes à travers l'Europe. Elle occupe une place de plus en plus grande dans la cardiologie moderne. En France, elle touche plus de 1% de la population. Son incidence et sa prévalence sont en rapide croissance, principalement en rapport avec le vieillissement de la population. Sa prévalence double pour chaque décennie après l'âge de 50 ans et passe de moins de 0,5% entre 40 et 50 ans et de 10% à 20% chez les personnes de 80 ans et plus. Ainsi, près de 70% des patients en FA ont plus de 75 ans. (1,2) Cette augmentation de la prévalence liée à l'âge est, en réalité, due à l'augmentation parallèle des cardiopathies associées qui favorisent la survenue d'une FA au cours de leur évolution. (3,4,5) L'augmentation de sa prévalence ainsi que de son incidence (entre 110.000 et 230.000 nouveaux cas par an) sont une grande source de préoccupation car cela représente un coût en termes de dépenses publiques. (3)

Les personnes atteintes de FA ont un taux de morbidité et de mortalité plus élevé par comparaison avec des sujets de même âge indemnes de cette pathologie. En effet, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ainsi que les accidents thromboemboliques sont les complications les plus courantes de la FA. (6,7,8,9)

1.2 Définition

La FA est une arythmie qui se caractérise par une activation atriale désorganisée et très rapide avec comme conséquence la détérioration de la fonction mécanique de l'oreillette. Elle survient lorsque l'activité du cœur est défectueuse, provoquant ces battements irréguliers.

En temps normal, le nœud sino-atrial, appelé également “nœud sinusal”, transmet des signaux électriques réguliers aux oreillettes et aux ventricules via le nœud atrioventriculaire. Il permet ainsi au cœur de se contracter régulièrement. Le nœud sinusal contrôle la fréquence à laquelle le cœur bat et peut adapter la fréquence cardiaque en fonction des besoins de l'organisme.

Chez les patients en FA, le signal électrique régulier “normal” en provenance du nœud sinusal n'est plus transmis correctement. Le signal électrique n'est alors plus initié par le nœud sinusal, mais par d'autres régions des oreillettes, plus rapides, générant des signaux électriques anarchiques. Ces signaux ne sont pas aussi réguliers et coordonnés que ceux provenant du nœud sinusal. Cela entraîne une contraction anormale des oreillettes et un battement irrégulier des ventricules en fonction du nombre d'impulsions électriques qui leurs parviennent. Le rythme cardiaque peut alors être normal, lent ou rapide. Cette dernière étant la situation la plus fréquente lors des épisodes de FA. (10,11,12)

Chez une personne en bonne santé, le nœud sinusal génère environ entre 60 et 100 battements par minute au repos. Chez un patient en FA, les oreillettes génèrent environ 200 à 400 impulsions par minute, avec une moyenne comprise entre 80 et 120 battements par minute transmis aux ventricules. (10, 11,12) (Figure1)

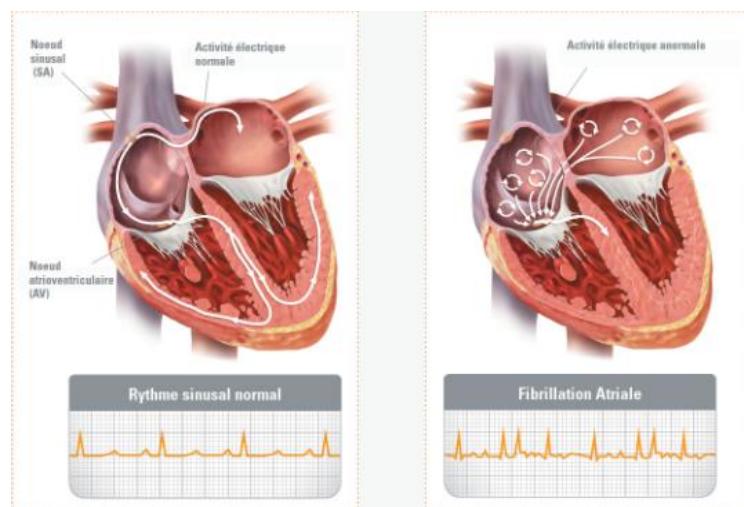


Figure 1 : Rythme cardiaque normal versus anormal

Elle est diagnostiquée sur l'électrocardiogramme par l'absence d'onde P, une trémulation de la ligne de base et une réponse ventriculaire irrégulière lorsque la conduction auriculo-ventriculaire est normale. (Figure 2)

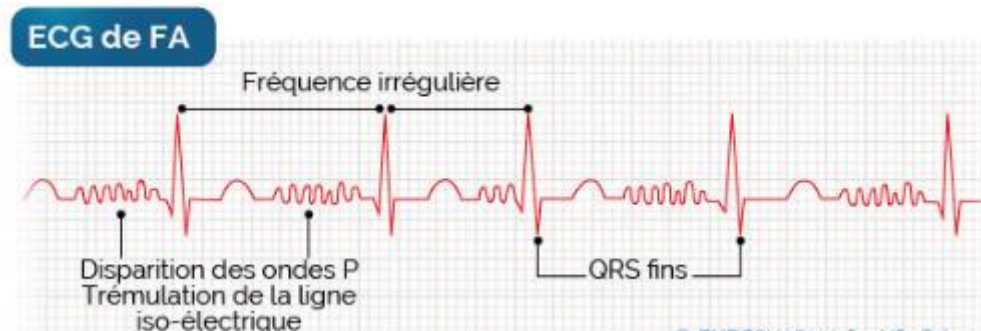


Figure 2 : ECG d'une FA

2. Recommandations de prise en charge du risque thrombotique de la FA

La mise en place d'un traitement antithrombotique vise à baisser significativement le risque de faire un AVC, complication majeure dans la FA. En effet, le taux annuel d'accidents emboliques cérébraux chez les patients en FA est en moyenne de 5%, soit 2 à 7 fois plus élevé que chez les patients appariés, indemnes de FA. Un AVC sur 6 survient dans un contexte de FA.

Le risque embolique lié à la FA augmente avec l'âge, passant de 1,5% chez les patients âgés de 50 à 60 ans, à 23% pour les patients de plus de 80 ans. Ainsi, le problème de prévention se pose avec une particulière acuité chez le sujet âgé. Tout cela a été démontré dans l'étude Framingham qui a étudié le risque de faire un AVC chez des patients atteints de cardiopathie ischémique, diabète, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle (HTA) ainsi que de FA.

Cette étude a montré que les patients en FA avaient 5 fois plus de risque de faire un AVC. L'étude a également montré que le risque de faire un AVC augmente avec l'âge chez les patients en FA, alors qu'il diminue pour les autres patients. (13)

La prévention du risque thrombotique repose sur une anticoagulation efficace. Le traitement antithrombotique doit être envisagé comme une prescription au long cours car la FA est à haut

risque de récurrence. En cas d'évènements hémorragiques ou ischémiques sous traitement, il devra bien entendu être réévalué.

2.1 Evolution des recommandations

Depuis 2010, les recommandations n'ont cessé d'évoluer. En 2010, les recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology) préconisaient, en prévention du risque embolique, un traitement anticoagulant par anti vitamine K AVK, la warfarine étant privilégiée. En effet, elle réduirait le risque d'AVC de 62% (14). De plus, sa demi-vie est longue permet d'obtenir une anticoagulation plus stable et doit donc être préférée à l'acénocoumarol, à demi-vie courte. Un traitement associant l'aspirine et le clopidogrel était recommandé chez les patients à faible risque hémorragique, qui refusaient de prendre un traitement anticoagulant oral ou en cas de contre-indication claire de celui-ci (ex : incapacité à gérer ou continuer la surveillance de l'anticoagulation).

En 2012, les recommandations ont été bousculées par l'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux directs : les AOD. Il était souhaitable de préciser leur place dans la stratégie de prise en charge de la FA. Les AOD ont fait preuve de leur efficacité et d'une bonne tolérance, dans le respect des précautions d'emploi, au premier rang desquelles l'insuffisance rénale. Ils ont été mis sur le même plan que les AVK lorsqu'un traitement anticoagulant était indiqué.

En 2016, l'ESC a de nouveau élaboré et publié une nouvelle mise à jour de ses recommandations. Elle recommandait de ne plus utiliser de traitements antiplaquettaires dans la prévention du risque thrombotique de la FA. En effet, seuls les AVK et les AOD avaient montré leur efficacité au niveau de la diminution du risque embolique. L'aspirine, comportant un risque hémorragique important comparé à une réduction du risque d'AVC faible, n'avait plus sa place dans le traitement de référence.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention. A l'heure actuelle, il n'y a aucun argument scientifique pour remplacer un AVK bien toléré et efficace par un AOD et inversement. Cependant, dans les recommandations de l'ESC 2018, les AOD figurent en 1ère intention devant les AVK compte tenu des nombreux bénéfices cliniques et de leur simplicité d'utilisation. Si le patient en FA est déjà sous AVK mais que le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas contrôlé, un traitement par AOD doit être envisagé. Si une

prescription d'AOD est envisagée, il faut privilégier le Rivaroxaban ou l'Apixaban, le service médical rendu (SMR) du Dabigatran étant modéré et son élimination rénale prépondérante.

2.2 Focus sur quelques études

a) Etudes Aspirine versus AVK

Plusieurs études ont été réalisées pour montrer que l'aspirine n'avait plus sa place dans la prévention du risque embolique, notamment chez la personne âgée de plus de 75 ans. L'étude SPAF-1 a montré que l'aspirine était moins efficace chez les patients de plus de 75 ans et n'avait pas de rôle significatif dans la prévention d'AVC au-delà de cet âge. Neuf autres essais cliniques ont comparé le rapport bénéfice-risque de l'aspirine versus AVK dans la FA. L'ensemble de ces études a conclu que les AVK étaient supérieurs à l'aspirine avec une réduction relative du risque thromboembolique de 39%. (15)

b) Études AVK versus AOD

Plusieurs études d'envergure ont été réalisées pour comparer l'efficacité et la tolérance des AOD par rapport aux AVK.

Parmi ces études, la **méta-analyse de Ruff** a montré que les AOD étaient associés à un profil bénéfice/risque favorable, une diminution significative des AVC et des accidents hémorragiques graves notamment les hémorragies intracrâniennes par rapport aux AVK. Cet avantage a concerné également les patients ayant un traitement par AVK bien équilibré par rapport à l'INR cible. En revanche avec les AOD, on a observé une augmentation des saignements gastro-intestinaux par rapport aux AVK.

Une nouvelle pierre à l'édifice a été apportée par l'étude l'étude **ROCKET-AF** qui a étudié le Rivaroxaban versus la Warfarine et a montré que la prise de Rivaroxaban était associée à une baisse de la survenue d'AVC ainsi que d'embolies systémiques de 21% par rapport à la Warfarine. Le taux d'hémorragies intracérébrales était également moindre avec le Rivaroxaban. (16)

Cette baisse des hémorragies intracrâniennes avec les AOD, par rapport aux AVK, revient dans toutes les études et c'est certainement l'un des acquis majeurs de ces molécules.

Toujours dans l'optique de comparer un AOD à un AVK, l'étude **RE-LY** a comparé la Warfarine au Dabigatran montrant une fois la non-infériorité d'un AOD par rapport à un AVK. (17)

L'étude **ARISTOTLE** a comparé l'Apixaban à la Warfarine. Il s'agissait d'une étude en double aveugle qui a évalué, pendant 2 ans, l'incidence des AVC et des embolies systémiques liés à la FA, dans les deux groupes. Le taux annuel d'incidence d'AVC ou d'embolie systémique était de 1,27% dans le groupe sous Apixaban et de 1,60% dans le groupe sous Warfarine. Concernant les hémorragies majeures, le taux annuel d'hémorragies intracrâniennes était de 0,33% pour le groupe sous Apixaban contre 0,80% avec la Warfarine. Ceci correspond à une réduction significative de 21% des AVC et des embolies systémiques ainsi qu'une diminution très importante de 31% des hémorragies majeures chez les patients sous Apixaban. (18)

L'étude **Naxos**, présentée récemment à l'ESC 2019 à Paris, est une étude observationnelle qui a été réalisée à la demande des autorités de santé pour comparer les résultats de différents traitements dans la prise en charge de la FA. Cette étude s'est appuyée sur les données du SNIIRAM (système d'information de l'Assurance Maladie) qui représente une base de plus de 60 millions d'habitants. Cette étude a inclus 411.700 patients atteints de FA chez lesquels un anticoagulant (AVK ou AOD) a été instauré entre 2014 et 2016. Cette étude a montré que, au cours de cette période, les AVK étaient l'anticoagulant le moins utilisé (chez un peu plus de 1/3 des patients). Les AOD, toutes molécules confondues, étaient donc utilisés chez près de 2/3 des patients avec la répartition suivante : 50% pour le rivaroxaban, 40% pour l'apixaban et 10% pour le dabigatran. Il est ressorti de cette étude que les patients traités par AVK étaient plus âgés, avaient plus de comorbidités et avaient des scores thrombotique et hémorragique plus élevés. Cette étude a mis en évidence que l'apixaban exposait à un moindre risque de saignement que les AVK, le rivaroxaban et le dabigatran. Par ailleurs, l'apixaban avait une meilleure efficacité que les AVK pour prévenir le risque thrombotique et embolique, mais sans supériorité sur le rivaroxaban et le dabigatran. (19)

En termes de sûreté et d'efficacité les AOD semblerait supérieurs aux AVK.

Les principales études qui ont été réalisés ont inclus des sujets de plus de 75 ans, mais la population de ces essais n'était 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 anticoagulants traditionnels, dans la FA. La réalisation d'études menées spécifiquement chez des patients âgés polypathologiques et vulnérables apparaît nécessaire pour l'évaluation de leur tolérance en situation de vie réelle.

En France, une étude a été menée pour évaluer les AOD en vie réelle au sein de la population gériatrique. Il s'agit de l'étude **SAFIR** (Risque hémorragique chez les sujets âgés de plus de 80 ans en FA traités par rivaroxaban), qui a évalué l'efficacité et les risques du rivaroxaban par rapport aux AVK dans la population gériatrique française à grande échelle sur deux ans. C'est la première étude observationnelle prospective chez les sujets âgés de plus de 80 ans, traités par rivaroxaban. Cette étude a permis d'évaluer le risque hémorragique chez les patients français très âgés, suivis en gériatrie et traités par le rivaroxaban. Nous connaissons les bénéfices du rivaroxaban pour la prévention des AVC chez les patients plus jeunes (étude ROCKET AF) présentant une FA et cette étude a voulu évaluer ce qu'il en était avec les patients de plus de 80 ans, fragiles, suivi en gériatrie, en comparaison avec une cohorte de patients traités par des AVK. Elle a mis en évidence une diminution de la survenue des AVC ischémiques ainsi que des événements hémorragiques du rivaroxaban versus les AVK. Cette observation en vie réelle a confirmé le bénéfice des anticoagulants oraux, et plus particulièrement du rivaroxaban. (20)

Il n'existe pas d'étude comparant les AOD entre eux et permettant de mettre en avant une supériorité de l'un d'entre eux. Ils ont révolutionné la prise en charge des patients grâce à leur facilité d'utilisation et de surveillance. Les patients sous AOD retrouvent une meilleure qualité de vie par rapport à ceux qui sont sous AVK. En effet, il n'y a pas de surveillance biologique, pas d'interactions alimentaires et très peu d'interactions médicamenteuses. Néanmoins leur prescription reste complexe chez le patient âgé et leurs effets indésirables encore peu étudiés (21).

3. Critères décisionnels dans la prescription médicamenteuse

3.1 Évaluation du risque thrombotique

Pour estimer le risque embolique, les guidelines ESC 2016 recommandent l'utilisation du score CHA2DS2-VASc.

C'est un outil qui permet d'estimer le risque de faire un AVC chez les patients atteints de FA et permet ainsi d'évaluer la nécessité d'un traitement anticoagulant. (22)

Lettre	Risque thromboembolique CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score
C	Insuffisance cardiaque	1
H	Hypertension	1
A ₂	Âge ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S ₂	AVC ou AIT (antécédents)	2
V	Maladie vasculaire	1
A	Âge 65-74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1
	Score maximal	9

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; I

Figure 3 : Le score CHADSVASC

C= Cardiaque : ATCD d'épisodes d'insuffisance cardiaque clinique ou FEVG ≤ 40% en ETT

H= HTA : Hypertension artérielle

A = Âge ≥ 75 ans

D = Diabète

S = Stroke : ATCD d'AVC ou AIT ou d'embolie périphérique

V = Vasculaire = athérosclérose (aorte, coronaire, carotide, membres inférieurs)

Âge de 65 à 74 ans

Sc = "Sex Category" : sexe féminin : *1 point à compter si femme ≥ 65 ans.*

Ce score inclut les facteurs de risque thrombotiques majeurs chez les patients en FA. Il est basé sur un système de points selon les facteurs de risque, permettant ainsi de quantifier le risque thrombotique.

L'anticoagulation est **recommandée** si CHA2DS-VASc > 1 chez les hommes et > 2 chez les femmes en fonction du risque hémorragique. Plus précisément :

- Score **CHA2DS2-VASc = 0** → **aucun traitement anticoagulant** au long cours
- **Si âge > 65 ans et FA isolée** (= aucun autre critère CHA2DS2-VASc hormis le sexe féminin ; autrement dit une femme ou un homme de moins de 65 ans, sans antécédent d'embolie, non hypertendu, non diabétique, non poly-vasculaire, sans antécédent d'IC et sans dysfonction VG ne doit recevoir aucun ttt antithrombotique au long cours) : **aucun traitement** au long cours.
- **Score CHA2DS2-VASc > ou égal à 1** → **soit AOD, soit AVK** (INR cible 2-3) au long cours.

En **gériatrie**, les patients ont un âge supérieur ou égal à 75 ans, ils ont donc tous au minimum un score CHADSVASc à 2. De ce fait, ils sont tous théoriquement éligibles à une anticoagulation.

Ce score CHADS2-VASc est venu remplacer le score CHADS2 décrit par B.Gage en 2001 qui classifiait les patients ayant un score égale à 0 comme à faible risque, de 1 à 2 à risque modéré et pour un score ≥ 3 comme à haut risque.

CHADS ₂	
Facteurs de risque	Points
C Insuffisance cardiaque	1
H Hypertension > 140/90 mmHg	1
A Age > 75 ans	1
D Diabète sucré	1
S2 Antécédent d'AVC/AIT	2

Figure 4 : Le score CHADS

Cependant le score CHADS2 avait des limites dans la mesure où, un patient en FA avec comme seul facteur de risque un ATCD d'AVC, était classé comme à risque modéré alors qu'en réalité, il présentait un risque accru de récidiver. De plus ce score ne prenait pas en considération certains facteurs de risque d'AVC tels que le sexe féminin, la tranche d'âge comprise entre 65 et 74 ans et les ATCD de maladie vasculaire. (23). Concernant l'âge, ce score est critiquable car le risque d'AVC double par décennie après l'âge de 50 ans. L'association entre âge et risque embolique est un

continuum avec une augmentation du risque déjà nette à partir de l'âge de 65 ans et majeure au-delà de l'âge de 75ans. Ce score incomplet n'intègre donc pas assez de facteurs de risque thrombotique.

Une étude basée sur une cohorte a montré que chez plus de 70 000 patients en FA, ayant un score CHADS2=0, le risque thromboembolique variait de 0,8% à 3,2% par an et parmi les patients ayant un score CHADS2 égal à 1, le risque embolique pouvait atteindre jusqu'à 8,1% par an. (24)

Malgré les limites du score CHADS2, il est encore utilisé en pratique car il reste un outil simple, rapide une première évaluation du risque thromboembolique.

L'ESC recommande aujourd'hui l'utilisation du score CHADS2-VASc qui est plus complet car prend en compte les facteurs de risque d'AVC et distingue deux catégories d'âge : ≥ 75 ans et entre 65 et 74 ans. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que ce n'est pas un score parfait, tout comme son homologue (score CHADS2), il présente des ambiguïtés. En effet dans les deux scores, l'hypertension artérielle, qu'elle soit équilibrée ou non, est toujours créditée d'un point. Il en est de même pour le diabète, qu'il soit ancien avec micro-angiopathie ou récent et équilibré, un point lui est toujours attribué.

3.2 Evaluation du risque hémorragique

Avant de débiter un traitement il faut prendre en considération le risque hémorragique du patient. Ce risque augmente avec l'âge, passant de 1,8% avant l'âge de 75 ans à 3,2% après 75 ans. Les accidents hémorragiques en France liés aux AVK sont au premier rang des effets iatrogènes. (25) Ce risque hémorragique entraîne de nos jours, **une sous-prescription** et une **suspension** des anticoagulants dans la FA et plus particulièrement chez la personne âgée.

Or, avant de procéder à cela, il faudrait avant tout corriger les facteurs de risques hémorragiques modifiables tels que : l'HTA, les traitements associés tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les AAP et la consommation d'alcool à plus de 8 verres par semaine. (26)

Pour appréhender ce risque hémorragique, des scores d'évaluation ont été mis en place. Ces scores sont basés sur la présence ou non de facteurs identifiés comme majorant le risque hémorragique.

Parmi les scores, nous retrouvons le score **HEMORR2HAGES**, apparu en 2006 mais qui s'est avéré compliqué et difficilement applicable c'est pour cela qu'il est très peu utilisé en pratique. Nous avons également le score **HAS-BLED** élaboré en 2010 par l'équipe de Pisters. Ce score a disparu des recommandations ESC 2016, mais peut toujours être utilisé en pratique courante. (27)

Score HAS-BLED

Caractéristique	Points
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Hémorragie	1
INR instables	1
Âge > 65 ans	1
Drogues ou alcool	1 ou 2
Score maximum	9

Figure 5 : Le score HAS-BLED

**Drogues = consommation de médicaments augmentant le risque hémorragique (antiagrégants plaquettaires, AINS).*

Le score le plus récent est le score **ATRIA** (créé en 2011) attribuant plus d'importance à l'âge avancé (>75ans).

Score ATRIA

Caractéristique	Points
Anémie	3 points
Age ≥ 75 ans	2 points
Insuffisance rénale sévère	3 points
Antécédent hémorragique	1 point
Hypertension artérielle	1 point

Figure 6 : Le score ATRIA

Une étude visant à comparer les scores ATRIA et HAS-BLED a été réalisée. Ont été sélectionnés dans l'étude, les patients de plus de 75 ans traités par AVK, hospitalisés et ayant reçu une éducation thérapeutique.

Pour l'ensemble des hémorragies, la sensibilité du score HAS-BLED était de 51,9% et sa spécificité de 59,6%. Le score ATRIA avait une sensibilité de 55,7% et une spécificité de 61,5%. Le score ATRIA s'est révélé plus performant que le score HAS-BLED dans la prédiction du risque hémorragique. (28)

L'étude s'est aussi concentrée sur la prédiction de survenue d'hémorragies graves des deux scores. (28) La HAS définit une hémorragie grave comme **tout saignement ayant un retentissement hémodynamique, nécessitant une transfusion sanguine et dont la localisation menace le pronostic fonctionnel (œil), ou vital** (système nerveux central, hémopéritoine). Concernant la prédiction d'hémorragies graves, le score HAS-BLED a une sensibilité de 62,5% et une spécificité de 59,6%. La sensibilité pour le score ATRIA est de 75% et de 61,5% pour la spécificité. (28) Encore une fois, le score ATRIA reste le plus performant. (28)

Cette étude démontre un léger avantage du score ATRIA par rapport à HAS-BLED dans la prédiction du risque hémorragique.

Le score le plus utilisé aujourd'hui est le score ATRIA car c'est celui qui est le mieux adapté pour l'évaluation du risque hémorragique. En effet, de nos jours, de plus en plus de patients sont sous AOD et le score HAS-BLED ne leur est pas adapté sachant que, parmi ses facteurs de risque, on retrouve l'INR.

Le calcul du score hémorragique est **indicatif et ne doit pas faire à lui seul contre-indiquer la mise en route d'un traitement anticoagulant à doses efficaces**. Un score hémorragique élevé doit sensibiliser le médecin ainsi que le patient à la nécessité de mieux contrôler les facteurs modulables et qui augmentent le risque hémorragique : prise d'AINS, prise d'aspirine non justifiée, alcool, HTA non contrôlée.

La décision d'introduire le traitement anticoagulant doit être précédée d'une double évaluation du risque thromboembolique et du risque de complication hémorragique, tout particulièrement chez les sujets âgés.

4. Iatrogénie des anticoagulants chez la personne âgée

La iatrogénie médicamenteuse représente un véritable problème de santé publique. Responsable de plus de 10 % des hospitalisations du sujet âgé de plus de 65 ans et de près de 20% chez les octogénaires (29,30), elle accroît en outre la durée des séjours hospitaliers, la mortalité et la morbidité (31). Une étude a montré que le principal risque de survenue d'événement iatrogène est le nombre de médicaments et non l'âge en lui-même (32). La population âgée, fragile, poly pathologique et polymédiquée est donc très exposée aux risques de complications iatrogènes. Les effets indésirables sont, en moyenne, deux fois plus fréquents chez la personne âgée que chez l'adulte jeune et sont souvent plus graves (hospitalisation, décès) et de diagnostic plus difficile. En outre, les sujets âgés cumulent plusieurs facteurs de risque de mauvaise observance (troubles cognitifs, troubles sensoriels, troubles moteurs, isolement, non compréhension des traitements...) ayant un impact clinique mal connu mais nécessitant l'intérêt de les détecter pour pallier ce défaut d'adhésion.

L'incidence des accidents iatrogéniques survenant chez des sujets âgés vivant à domicile a été estimée à 50/1000 personnes années, dont 27,6% ont été considérés comme évitables. La majorité des erreurs se situe au niveau de la prescription (erreur de choix du médicament, plus rarement de la dose, ou déficit d'éducation du malade), et du suivi du traitement (clinique et/ou biologique) (33). Cette iatrogénie médicamenteuse représentant un coût humain et économique très élevé, il est donc indispensable de faire des efforts en matière de prévention des effets indésirables et d'améliorer les pratiques de prescriptions. L'enquête ENEIS (Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins) 1 et 2 a montré que les anticoagulants arrivent au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37% en 2004 et 31% en 2009 des EI graves rapportés liés au médicament). (25)

5. Proposition d'optimisation thérapeutique : le rôle de l'équipe mobile de gériatrie extrahospitalière

Créée en septembre 2015 dans le cadre de PAERPA (Personne Agée en Risque de Perte d'Autonomie), l'équipe mobile de gériatrie (EMG) extrahospitalière est composée d'un gériatre, d'une infirmière, d'une assistante sociale, d'un pharmacien, d'un psychiatre, d'un ergothérapeute et d'une secrétaire. Elle intervient, à la demande du médecin traitant ou de la plateforme autonomie seniors, au domicile des personnes âgées de plus de 75 ans, résidant à Bordeaux pour réaliser une

évaluation gériatrique standardisée (EGS) permettant une photographie multidimensionnelle de la situation à domicile.

Elle s'adresse à des patients présentant des problèmes gériatriques (chutes, dénutrition, dépression, polymédication), des troubles cognitifs, troubles du comportement et/ou des problèmes sociaux. Ses objectifs sont de développer un travail en pluridisciplinarité, faciliter le maintien au domicile, éviter les passages aux urgences, améliorer le parcours de soins des personnes âgées et lutter contre la iatrogénie.

Les accidents iatrogéniques sont le plus souvent issus d'erreurs au niveau de la prescription : erreur au niveau du choix du médicament, erreur au niveau de la dose, manque d'éducation thérapeutique du patient ainsi que du suivi du traitement. Les études épidémiologiques récentes indiquent que 50% à 70% des événements indésirables graves liés aux médicaments seraient évitables par une prise en charge et une organisation pertinente. L'amélioration de la pertinence des prescriptions médicamenteuses pourrait réduire significativement la iatrogénie, tant en ville qu'en établissement de santé d'où l'intérêt, pour l'EMG, d'évaluer la pertinence des prescriptions en terme de rapport bénéfice-risque pour le patient. Il s'agit de s'assurer que le patient reçoit le bon médicament pour la bonne indication, à la bonne posologie, selon la bonne fréquence et une durée appropriée, tout au long du traitement qui doit être adapté en fonction du suivi clinique et biologique. Cette analyse bénéfice/risque de chaque médicament nécessite en amont une conciliation médicamenteuse, reconstitution de l'histoire des traitements médicamenteux, contingente à celle des antécédents médicaux.

Le Collège de la HAS a défini en 2015 la conciliation des traitements médicamenteux comme un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes des médicaments du patient entre professionnels de santé. (34) Elle contribue à la continuité des traitements médicamenteux du patient ambulatoire, résident et hospitalisé. Elle constitue une étape essentielle du parcours de soins médicamenteux, intégrée au continuum des activités de pharmacie clinique. Elle doit être assurée aux points de transition (admission ou sortie d'hospitalisation, transfert entre services de soins ou établissements de santé) et lors d'interventions de multiples prescripteurs en ambulatoire. En pratique, pour chaque demande d'EGS par l'EMG, le pharmacien et gériatre de l'équipe recherchent activement des informations sur les médicaments du patient. Plusieurs sources sont

consultées : entretien téléphonique avec le pharmacien d'officine, entretien téléphonique avec le médecin généraliste, entretien téléphonique avec l'infirmière à domicile, médicaments et ordonnances recensés lors de la visite à domicile et enfin un entretien avec le patient et/ou aidant qui permet d'évaluer plusieurs dimensions telles que la connaissance, la compétence, l'adhésion et la tolérance du patient vis-à-vis de son traitement. Une synthèse de l'ensemble des données permet d'établir le bilan médicamenteux, c'est-à-dire la liste juste et exhaustive des médicaments que prend le patient.

Le binôme gériatre-pharmacien réalise une analyse de chaque médicament du bilan médicamenteux en regard des antécédents, des comorbidités, de l'examen clinique, des résultats biologiques récupérés et des objectifs thérapeutiques définis pour le patient. Les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse sont répertoriés et classés selon les critères d'interventions pharmaceutiques définis par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (annexe 2). Afin de renforcer la pertinence des interventions, plusieurs outils sont utilisés : la liste STOPP and START adaptée à la langue française (35) la liste de Laroche (36), les avis de la commission de la transparence de la HAS, les indicateurs de pratique clinique AMI (Alerte et Maitrise de la Iatrogénie) proposés par la HAS (37) et les dernières recommandations de prise en charge de la personne âgée. Cette réévaluation médico-pharmaceutique donne lieu à des propositions d'optimisation thérapeutique et s'accompagne d'un impact en matière de réduction de la iatrogénèse médicamenteuse (réduction des erreurs médicamenteuses résultant d'une prescription inappropriée (38).

Afin d'améliorer la coordination et de sécuriser la prise en charge médicamenteuse des patients, les propositions d'optimisation sont rédigées dans le compte rendu de l'EGS mais également synthétisées sous forme de tableau sur une fiche de proposition d'optimisation thérapeutique transmise au médecin généraliste, aux médecins spécialistes ainsi qu'au pharmacien d'officine (annexe 1). Ce document fait également référence à des recommandations de prescription chez les sujets âgés.

6. Objectifs de l'étude

6.1 Objectif principal

Le but principal de cette étude est de déterminer la prévalence de l'anticoagulation des patients en FA évalués par l'EMG.

6.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires, sont de :

- déterminer les caractéristiques de notre cohorte
- décrire les propositions d'optimisation thérapeutique formulées par l'EMG concernant le traitement anti thrombotique
- évaluer le suivi des propositions d'optimisation thérapeutique par les médecins généralistes

II MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et rétrospective réalisée sur tous les patients en FA ayant une EGS par l'EMG entre Janvier 2018 et Juin 2018.

2. Critères de jugement

2.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le taux de patients en FA anticoagulés

2.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- Les caractéristiques des patients
- Les propositions d'optimisation thérapeutique selon les critères de la SFPC
- Le taux de suivi des propositions d'optimisation par les médecins généralistes

3. Recueil des données

3.1 Type de données

a. Données générales du patient

- Données générales du patient : sexe, âge, conditions de vie, mode de vie, environnement du patient, dernière clairance rénale selon la formule de Cockcroft et Gault (en ml/min)
- Antécédents de pathologies et/ou de facteur de risque cardiovasculaire
- Traitement médicamenteux
- Données de l'EGS : Evaluation de l'autonomie réalisée par le biais de l'échelle d'activité de la vie courante (ADL) et par l'échelle d'activités instrumentales de la vie courante (IADL), évaluation de la cognition (MMSE), évaluation de la nutrition (score Mini Nutritional Assesment (MNA)), évaluation de la marche
- Pharmacie référente
- Médecin traitant +/- cardiologue
- Evaluation du risque thrombotique (score CHADSVASc) et hémorragique (score ATRIA) calculé pour chaque patient.

b. Données d'optimisation thérapeutique

- Nombre total de médicaments avant l'intervention de l'unité
- Type de problème pharmaco-thérapeutique identifié selon la classification de la SFPC
- Proposition d'optimisation thérapeutique selon les critères de la SFPC
- Suivi de la proposition d'optimisation par le médecin traitant

3.2 Mode de recueil

Toutes les données générales des patients ainsi que les données d'optimisation thérapeutique ont été recueillies dans les dossiers médicaux et consignées dans un tableau Excel. Les données de suivi des propositions d'optimisation thérapeutique ont été récupérées après appel téléphonique (environ deux mois après l'intervention) aux pharmaciens référents des patients.

4. Analyse des données

Dans cette étude, on a défini deux groupes de patients : un groupe pour les sujets sous anticoagulant, un groupe pour les sujets non traités (non anticoagulés). Les variables qualitatives (comme le sexe, l'âge...) sont décrites par des effectifs et des pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne.

5. Aspects réglementaires

Notre étude a été soumise à une demande simplifiée validée auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté.

III RESULTATS

1. Prévalence du traitement antithrombotique

Parmi les 67 patients atteints de FA, 59 (88%) étaient anticoagulés (32,2% par un AVK et 59,3% par un AOD) et 8 (12%) ne l'étaient pas. (Figure 1)

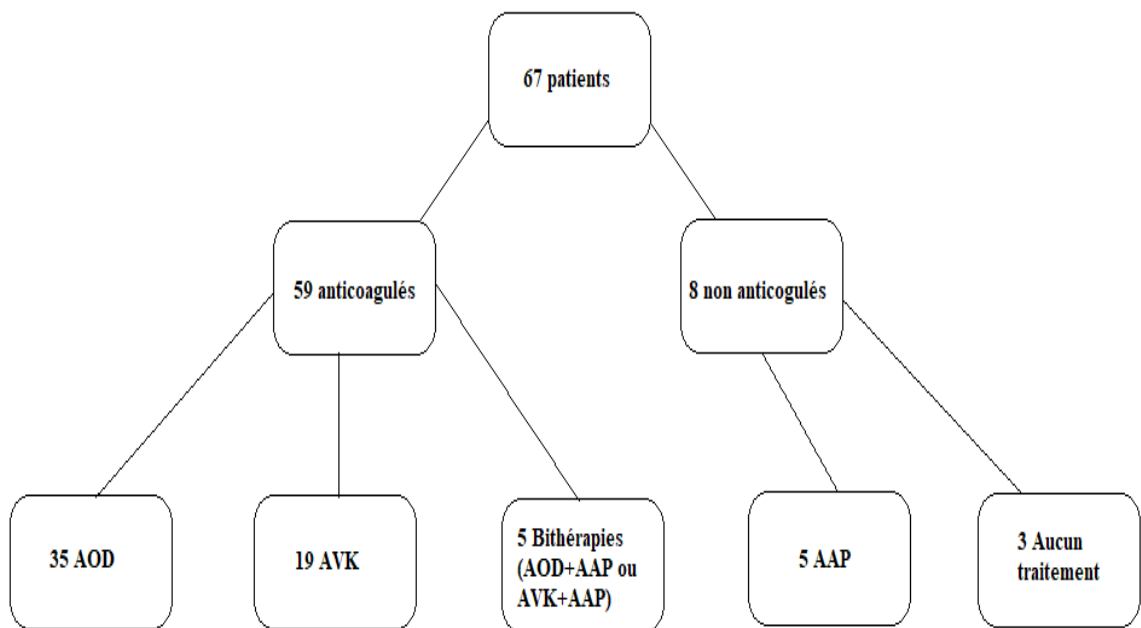


Figure 7 : Diagramme de Flux

2. Caractéristiques des patients

Le tableau ci-dessous représente les caractéristiques de notre population.

Tableau 1 : Descriptif de la population étudiée

Caractéristiques de la population		Patients anticoagulés (N= 59)	Patients non anticoagulés (N=8)
		Nombre (pourcentage)	Nombre (pourcentage)
Age moyen		89	89,6
Sexe	Femmes	38 (64,4%)	5 (62,5%)
	Hommes	21 (35,6%)	3 (37,5%)
Polymédication (> 5 DCI)		44 (74,6%)	6 (75%)
MMSE> 20		22 (37.3%)	6 (75%)
Présence d'un cardiologue		23 (39%)	4 (50%)
Etat Nutritionnel	17<MNA<23,5	30 (54,5%)	4 (50%)
	MNA<17	12 (21,8%)	4 (50%)
	MNA>23,5	13 (23,6%)	0
Insuffisance rénale (Cl < 50ml/min)		26 (52%)	6 (83,3%)
Risque de Chute		50 (87,7%)	7 (87,5%)

Gestion du traitement	Autonome	10 (16,9%)	2 (20%)
	Aidant	4 (6,8%)	0
	IDE	45 (76,3%)	6 (80%)
CHADSVASc	2	1 (1,7%)	0
	3	10 (16,9%)	0
	4	28 (47,5%)	6 (87,5%)
	5	12 (20,3%)	0
	6	6 (10,2%)	1 (12,5%)
	7	2 (3,4%)	0
ATRIA	1	0	1 (12,5%)
	2	8 (13,6%)	1 (12,5%)
	3	35 (59,3%)	2 (25%)
	4	4 (6,8%)	1 (12,5%)
	5	3 (5,1%)	0
	6	9 (15,3%)	3 (37,5%)

Concernant les données démographiques des patients, l'âge moyen était de 89 ans. Dans cette étude, 43 sujets étaient de sexe féminin, soit 65,7% de l'effectif et 23 étaient des hommes ce qui correspond à 34,3%.

Sur 61 MMSE réalisés, 45,9% avaient un état cognitif satisfaisant défini par un MMSE supérieur à 20.

74,6% avaient plus de cinq médicaments considérés comme seuil de la polymédication.

Quant à la gestion des médicaments, sur 67 patients de l'étude, 12 géraient seuls leur traitement soit 17,9%, 4 patients avaient un aidant (membre de la famille le plus souvent) ce qui représente 5,9% et 51 (76.1%), une IDE à domicile.

Concernant l'état nutritionnel des sujets étudiés, défini par le MNA, seuls 63 ont pu être réalisés : 52,3% étaient en risque de malnutrition (MNA compris entre 17 et 23,5), 26,9% étaient en mauvais état nutritionnel (MNA < 17) et 20,6% étaient en état nutritionnel normal.

Sur 67 patients, la clairance a été retrouvée chez 56 patients. On constate une absence de surveillance biologique chez les patients pour la fonction rénale dans 16,4% des cas. Parmi ces 56 patients, 31 (55,4%) avaient une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine selon Cockcroft < à 50ml/min.

Le risque de chute existait chez 89,1% des patients.

79,1% des patients avaient un score CHADSVASc entre 4 et 6 et 85% des patients, un score hémorragique élevé supérieur ou égal à 3.

3. Analyse des propositions d'optimisation thérapeutique et de leur suivi par les médecins généralistes

Au total, la réévaluation des prescriptions a donné lieu à 27 interventions proposées soit en moyenne 0,4 par patient. Pour chaque patient, une fiche de proposition d'optimisation de traitement a été respectivement envoyées aux médecins et pharmaciens.

Le tableau ci-dessous détaille les problèmes identifiés liés au traitement anticoagulant, les propositions d'optimisation et leur suivi par les médecins généralistes :

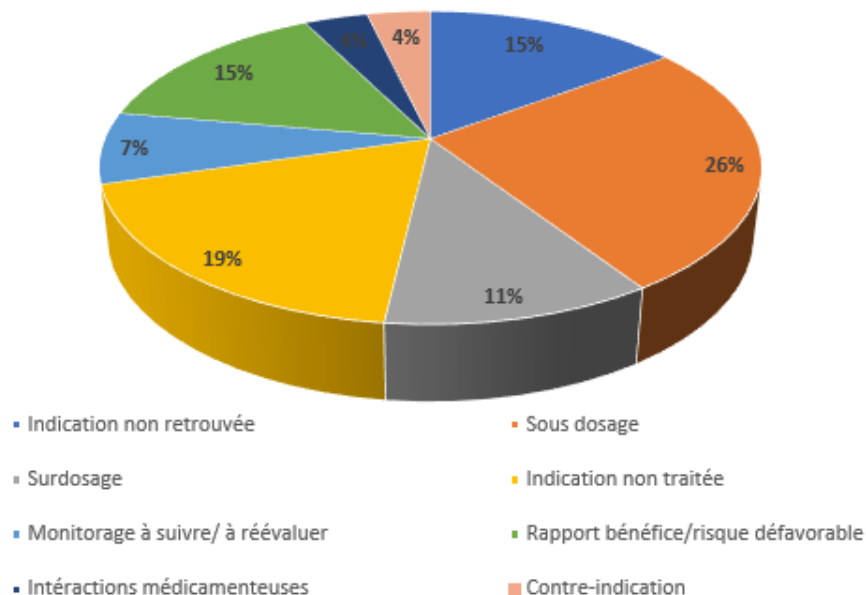
Tableau 2 : Détails des problèmes identifiés liés au traitement anticoagulant, les propositions d'optimisation et leur suivi par les médecins généralistes

	Médicament concerné	Problème identifié	Proposition d'optimisation	Suivi des propositions	Présence d'un cardiologue
1	kardegic	Rapport bénéfice/risque défavorable	Arrêt	Non	Non
2	kardegic	Rapport bénéfice/risque défavorable	Arrêt	Non	Oui
3	kardegic	Rapport bénéfice/risque défavorable	Arrêt	Oui	Non
4	kardegic	Rapport bénéfice/risque défavorable	Arrêt	Oui	Oui
5	kardegic	Indication non retrouvée	Arrêt	Oui	Non
6	kardegic	Indication non retrouvée	Arrêt	Oui	Non
7	kardegic	Indication non retrouvée	Arrêt	Non	Non

8	kardegic	Indication non retrouvée	Arrêt	Oui	Non
9	rivaroxaban	Sous-dosage	Adaptation posologique	Non	Non
10	rivaroxaban	Sous-dosage	Adaptation posologique	Non	Oui
11	rivaroxaban	Sous-dosage	Adaptation posologique	Non	Oui
12	rivaroxaban	Sous-dosage	Adaptation posologique	Non	Non
13	rivaroxaban	Sous-dosage	Adaptation posologique	Oui	Non
14	apixaban	Sous-dosage	Adaptation posologique	Oui	Non
15	apixaban	Sous-dosage	Adaptation posologique	Non	Non
16	rivaroxaban	Surdosage	Adaptation posologique	Non	Oui
17	rivaroxaban	Surdosage	Adaptation posologique	Oui	Non
18	rivaroxaban	Surdosage	Adaptation posologique	Oui	Non
19		Indication non traitée	Ajout (apixaban)	Oui	Non
20		Indication non traitée	Ajout (apixaban)	Oui	Oui
21		Indication non traitée	Ajout (apixaban)	Non	Non

22		Indication non traitée	Ajout (apixaban)	Oui	Non
23		Indication non traitée	Ajout (apixaban)	Non	Non
24	rivaroxaban	Monitoring à suivre/ à réévaluer	Réévaluation posologique	Non	Oui
25	apixaban	Monitoring à suivre/ à réévaluer	Réévaluation posologique	Oui	Non
26	dabigatran	Contre-indication	Substitution par un AOD	Oui (rivaroxaban)	Non
27	fluindione	Interactions médicamenteuses	Substitution par un AOD	Oui (rivaroxaban)	Non

Le graphique ci-dessous représente les problèmes liés au traitement anticoagulant

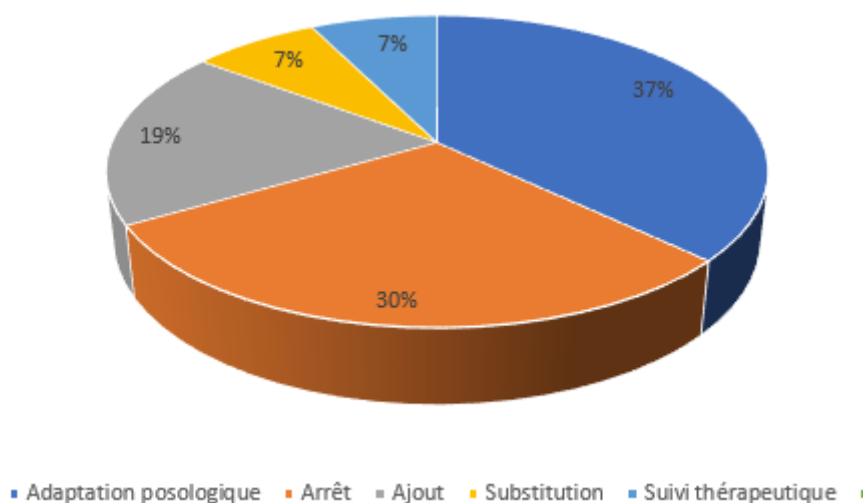


Graphique 1 : Les problèmes liés au traitement anticoagulant

Tableau 3 : Types de problèmes liés au traitement anticoagulant (critères SFPC)

Problèmes liés à la Thérapeutique	Nombre de problème (n)	Médicament concerné
Sous-dosage	7	rivaroxaban (5), apixaban (2)
Indication non traitée	5	
Rapport bénéfice/risque défavorable	4	Kardegic
Indication non retrouvée	4	Kardegic
Surdosage	3	Rivaroxaban
Monitoring à suivre/à réévaluer	2	rivaroxaban, apixaban
Contre-indication	1	Dabigatran
Intéractions médicamenteuses	1	Fluindione

Le graphique ci-dessous décrit les propositions d'optimisation thérapeutique formulées par l'EMG :



Graphique 2 : Propositions d'optimisation thérapeutique

Tableau 4 : Interventions médico-pharmaceutiques proposées

Interventions médico-pharmaceutiques proposées	Nb d'interventions	Médicament concerné
Adaptation posologique	10	rivaroxaban(8) apixaban(2)
Arrêt	8	Kardegic
Ajout	5	Apixaban
Substitution	2	dabigatran, fluindione
Suivi thérapeutique	2	rivaroxaban, apixaban,

Adaptation posologique

10 propositions d'adaptation posologique ont été préconisées soit 37% des interventions médico-pharmaceutiques : 3 diminutions posologiques, pour le rivaroxaban, ont été proposées. En effet on avait une posologie de 20 mg par jour sachant que la ClCr, dans les trois cas, était inférieure à 50 ml/min. Or pour une ClCr inférieure à 50 ml/min, c'est une posologie de 15 mg, par jour, de rivaroxaban qui est préconisée. Dans les 7 autres cas, il s'agissait d'une augmentation posologique des AOD. Les molécules concernées étaient le rivaroxaban (dans 5 cas) et l'apixaban (dans 2 cas). Concernant le rivaroxaban, chez un patient il était dosé à 10 mg par jour alors que sa ClCr était de 43 ml/min et l'indication, la FA. Or, pour une ClCr comprise entre 15 et 49 ml/min, la posologie recommandée dans cette indication est de 15 mg par jour. Dans les 4 autres cas, le rivaroxaban était prescrit à 15 mg alors que la ClCr était supérieure à 50 ml/min. Or, on recommande une posologie de 20 mg journalier si la ClCr est supérieure à 50 ml/min. Concernant l'apixaban, la posologie de 2,5 mg deux fois par jour est recommandée si au moins deux de ces facteurs de risque hémorragique sont présents : une créatinine > à 133 micromol/l, un âge > à 80 ans, un poids < à 60kg. Les 4 patients étaient sous apixaban 2,5 mg deux fois par jour, et aucun d'eux ne présentait au moins deux facteurs de risque d'où les propositions d'augmentation posologique par l'EMG.

Arrêt

Ils ont tous concerné le kardegic car seul, il n'a pas d'indication dans la FA et associé aux anticoagulants, le rapport bénéfice/risque défavorable chez des patients ayant une pose de stent ancienne (> 1 an).

Ajout

Chez 5 patients en FA n'ayant pas d'anticoagulant, l'EMG a proposé l'instauration d'un AOD devant un rapport bénéfice/risque jugé favorable suite à l'EGS.

Substitution

Deux substitutions ont été préconisées. La première a concerné la substitution de la fluindione par du rivaroxaban chez un patient polymédiqué avec des INR difficilement équilibrables. La deuxième substitution a concerné le dabigatran, contre-indiqué chez un patient ayant une fonction rénale < 30 ml/min.

Suivi thérapeutique

Dans notre étude le suivi thérapeutique a été préconisé chez 2 patients dont l'EMG n'a pu retrouver de bilan de fonction rénale. Il a été préconisé de réévaluer la posologie en fonction du bilan biologique.

4. Suivi des propositions d'optimisation thérapeutique par les MG

Sur les 27 modifications proposées, 15 ont été suivies, soit 55.6% des propositions. Plus d'un médecin sur deux a adhéré aux modifications apportées par l'EMG. Sur les 27 patients ayant une proposition d'optimisation, 7 (26%) patients étaient également suivis par un cardiologue. Chez les 12 patients ayant une proposition d'optimisation thérapeutique non appliquée par leur médecin généraliste, 5 étaient également suivis par un cardiologue dont nous avons confronté l'avis à la lecture de compte rendu médicaux. Sur les 5 avis, 2 n'évoquaient pas le problème thérapeutique constaté par l'EMG (2 sous-dosage en rivaroxaban), 1 avis était contradictoire (maintien du kardegic en association de l'anticoagulant chez une patiente de 75 ans stentée depuis > 1 ans), 2 avis étaient similaires à celui de l'EMG (adaptations posologiques à la fonction rénale).

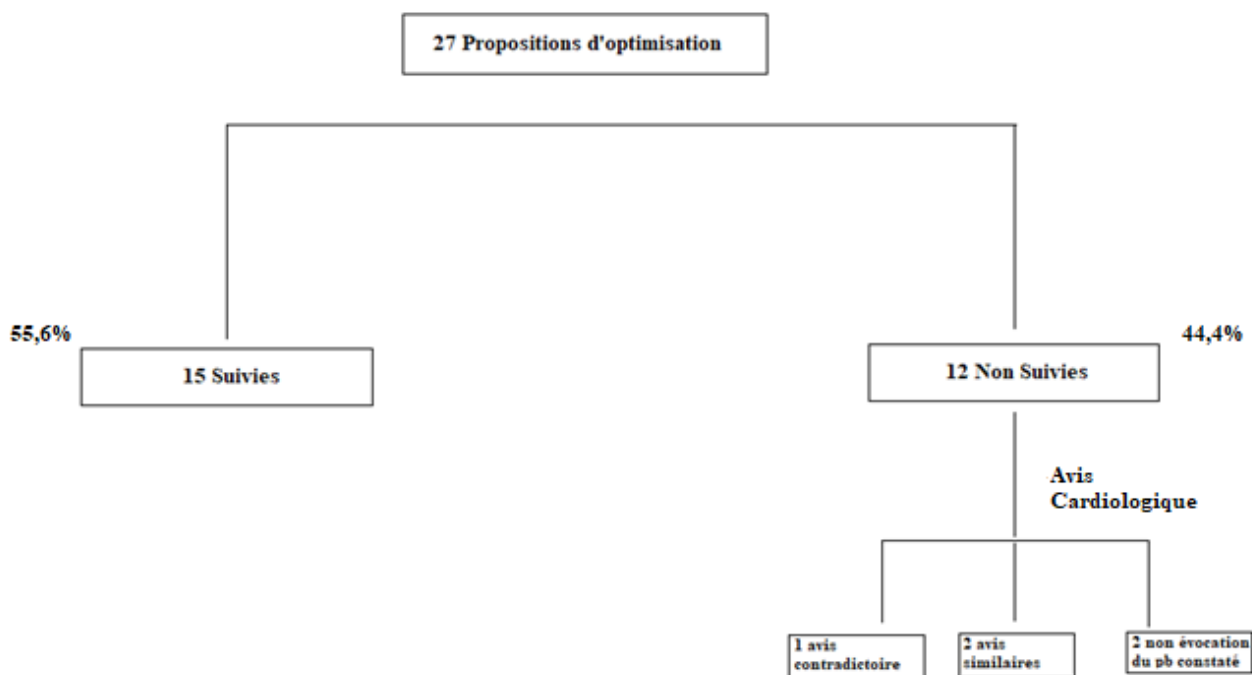


Figure 8 : Taux de réponse des propositions d'optimisation

IV DISCUSSION

Dans notre étude, réalisée chez les personnes de plus de 75 ans, la population était majoritairement polymédiquée (environ 75%). La moyenne de médicaments par personne était de 7,8 médicaments. Notre population était plus polymédiquée que la population générale de plus de 75 vivant à domicile incluse dans l'étude PAQUID (4,6 médicaments par personne en moyenne). Ceci peut s'expliquer par le fait que les sujets âgés de notre étude étaient polyopathologiques signifiant la présence de plus de 5 médicaments pour atteindre l'efficacité thérapeutique. Cette polymédication peut être source d'interactions médicamenteuses et de iatrogénie d'où l'importance d'être vigilant et de limiter, autant que possible, les médicaments interagissant avec les anticoagulants lors de leur instauration. Ce risque iatrogène serait de 58% pour 5 médicaments et 82% pour 7 médicaments et plus. (39)

1. Prévalence du traitement anticoagulant

L'âge moyen de notre population sous anticoagulant était de 89 ans. Le rapport de l'ANSM décrit un âge moyen des patients sous anticoagulant de 72,5 ans, avec une proportion de patients très âgés (> 80 ans) de 30% sous traitement anticoagulant. Notre population est plus âgée que celle décrite dans la littérature mais elle est superposable à celle de l'étude SAFIR (qui est de 86 ans). Cela s'explique par les critères d'inclusion de population vue par l'EMG, dont fait partie l'âge qui doit être supérieur à 75 ans. De plus, la prévalence de syndromes gériatriques augmente avec l'âge.

Notre étude a montré un fort taux d'anticoagulation (88%) dans notre population âgée du fait des nouvelles recommandations. Des études françaises récentes ont également montré une prévalence plus importante de l'anticoagulation de l'ordre de 80% avec les nouvelles recommandations. (40). De nombreux essais cliniques randomisés, incluant plusieurs milliers de patients, ont démontré l'efficacité de l'anticoagulation orale lors de la FA. Globalement, le risque absolu de présenter un AVC diminue de 68% sous anticoagulant oral. En comparaison, la réduction du risque relatif d'AVC par traitement d'aspirine est de 21%. (41)

Lorsqu'un AOD ou un AVK était prescrit, l'indication était conforme dans 100% des cas. En revanche les prescriptions de kardegic en prévention du risque thrombotique de la FA n'étaient

jamais conformes. En effet cet antiagrégant plaquettaire n'a plus d'indication dans la FA, son rapport bénéfice/risque étant défavorable et associé à un risque accru de saignement. Les prescriptions de Kardegic en traitement anticoagulant ont systématiquement entraîné des propositions d'arrêt par l'EMG. De même, en cas de coronaropathie ou d'artériopathie, lorsqu'il était prescrit en association avec un anticoagulant, chez la personne âgée (>75 ans), son rapport bénéfice/risque jugé défavorable, l'EMG a proposé son arrêt en regard de la fragilité des patients et du risque hémorragique majoré.

Dans la population générale, le taux d'anticoagulation par AOD est augmenté du fait d'un recul plus important de la sécurité de ces médicaments, notamment sur la population âgée, avec une tendance de prescription privilégiant les AOD. C'était le cas de notre étude : 64,4% sous AOD versus 35,6% sous AVK. En effet, la difficulté de maintenir les AVK en zone thérapeutique et le contrôle récurrent de l'INR favorisent la prescription des AOD. (42) Dans notre étude, on a dû substituer la fluindione chez l'un de nos patients polymédiqué avec un risque majeur d'interactions médicamenteuses et dont l'INR était difficilement équilibrable.

Dans notre cohorte de patients âgés fragiles, on a constaté que la prévalence des patients anticoagulés était forte. Cela peut s'expliquer par le calcul du score CHADSVASc car le fait qu'il soit supérieur ou égal à 2 (soit 100% de nos patients) suffit à introduire, théoriquement, un anticoagulant. Concernant le score ATRIA, qu'il soit élevé ou non dans notre cohorte, un traitement anticoagulant était majoritairement prescrit. Or, dans la littérature, on peut voir qu'un risque hémorragique élevé est associé une sous prescription d'anticoagulants.

La dénutrition est un facteur de risque de saignement qui augmente avec l'âge. En effet, l'hypoalbumémie augmente le risque de surdosage en anticoagulants, fortement liés aux protéines plasmatiques. (43). Dans notre étude, la dénutrition n'a pas été un critère décisif pour l'instauration ou l'arrêt d'un traitement anticoagulant. Seulement le critère poids a été pris en compte lors de l'instauration ou de la réévaluation posologique de l'apixaban.

Dans notre étude il n'y a non plus de lien significatif entre la présence de troubles cognitifs et la prescription d'anticoagulants. Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans la littérature qui stipulent que la démence n'est pas une contre-indication absolue à l'usage des anticoagulants. Selon une étude suédoise, chez la personne âgée atteinte de FA, l'utilisation d'anticoagulants, en prévention de l'apparition de microembolies cérébraux, pourrait réduire le risque de démence. (44)

Un autre critère à prendre en compte pouvant freiner la mise en place d'un traitement anticoagulant, est le risque de chute. 87% de nos patients étaient à risque de chute. Ce taux très élevé s'explique par les caractéristiques de notre population qui présentaient de nombreux facteurs de risque de chutes en lien avec leurs nombreuses comorbidités. La chute est un facteur de risque hémorragique que l'on retrouve uniquement dans le score HEMORR2HAGES mais pas dans le score HAS-BLED ni ATRIA (que l'on a utilisé dans notre étude). Les chutes sont un facteur de non-prescription d'anticoagulant car les prescripteurs craignent la survenue d'un hématome intracrânien. Selon un modèle d'analyse décisionnelle, créé par Man-So-Hing et coll., le taux hématome sous-dural (HSD) et d'AVC ischémique sont des variables dans une cohorte hypothétique de personnes âgées avec une FA. Pour que l'anticoagulant oral ne soit plus le traitement préférentiel, le risque relatif d'HSD sous anticoagulant, comparé au non-traitement, devait être 29 fois plus grand que sans traitement anticoagulant. Ainsi, un patient anticoagulé devrait chuter 300 fois/an pour que les risques de l'AOD dépassent les bénéfices escomptés. (45)

D'autres études démontrent que le risque de développer une hémorragie intracrânienne suite à une chute et la mortalité subséquente sont plus élevés en présence d'un anticoagulant : c'est un événement qui reste rare et qui doit être mis en balance avec le bénéfice de prévention du risque thrombotique, qui semble, lui, bien préservé chez les patients chuteurs. Le risque de chute ne doit pas constituer un frein à la mise en place d'un traitement anticoagulant même s'il faudra néanmoins en tenir compte.

Dans notre étude, le risque de chute n'a pas été un frein à l'instauration d'une anticoagulation car parallèlement, des optimisations thérapeutiques ont pu être proposées pour diminuer le risque de chute / iatrogénie dû à d'autres médicaments. La visite à domicile de l'ergothérapeute de l'EMG a également pu être préconisée pour sécuriser l'environnement du patient et réduire les facteurs de risque de chute identifiés.

2. Propositions d'optimisation thérapeutique et taux de suivi des propositions par les Médecins généralistes

Les propositions d'optimisation ont concerné quasi exclusivement les AOD (18 versus 1 (fluindione)) car ils suscitent polémique chez les prescripteurs. En effet, une étude transversale déclarative, réalisée en France auprès de médecins généralistes, a montré que les médecins manquaient de formation et que les modalités de prescription sous optimales étaient liés au manque

d'antidote et de l'absence de surveillance biologique pour les AOD. Cela expliquerait leur prudence quant à l'utilisation de ces molécules. (46)

Concernant les prescriptions d'AOD, on avait une majorité de prescription pour le rivaroxaban. Selon le rapport de l'ANSM de 2014, l'anticoagulant oral direct le plus prescrit était le rivaroxaban à 12,6% versus dabigatran à 9,8% et apixaban à 0,3%. (42). Ceci pourrait s'expliquer par la prise unique journalière du rivaroxaban qui en faciliterait l'adhésion thérapeutique.

Concernant le taux de prescription de kardegic à 12%, celui-ci pourrait s'expliquer par le respect de l'ancienne recommandation de 2012 (47) qui préconisait l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire en cas de faible risque hémorragique, en cas de contre-indication claire au traitement anticoagulant (incapacité à gérer ou continuer la surveillance de l'anticoagulation) ou dans le cas où le patient refusait de prendre un anticoagulant. La prescription de kardegic, dans la prévention du risque thrombotique, est courante dans la pratique, car on craint d'engendrer des complications hémorragiques pour les patients fragiles. Or, le kardegic entraîne une prévention moindre avec tout autant de risque hémorragique que les anticoagulants.

Aujourd'hui les recommandations sont claires et l'aspirine n'a plus sa place dans la prévention du risque thrombotique. Même si elle est toujours prescrite, l'utilisation d'aspirine est devenue de moins en moins fréquente avec le changement des pratiques et l'arrivée des AOD sur le marché.

Dans notre étude, lorsque l'aspirine était prescrite, avec comme seule indication la FA, l'EMG a proposé un arrêt systématiquement (pas d'indication dans la FA et risque de saignement). Lorsque l'aspirine était prescrite de manière concomitante à un anticoagulant dans un contexte de coronaropathie ou d'artériopathie, une réévaluation a été proposée selon le rapport bénéfice / risque. En effet la double association AVK/AOD + AAP multiplie par deux le risque hémorragique. L'utilisation combinée de l'aspirine et d'un traitement anticoagulant oral chez les patients souffrant de FA, a été remise en question en raison du risque accru hémorragique avec peu ou pas de bénéfices dans la prévention des événements ischémiques. (48) Dans le cas où seul l'APP était prescrit pour la FA, on le substituait : un AOD était proposé si la ClCr était supérieure à 30ml/min. Dans le cas contraire un traitement par AVK était suggéré, notamment la warfarine qui présente une meilleure stabilité. Depuis 2018, on ne peut plus initier un traitement par fluindione, sous décision de l'ANSM en raison du risque d'effets indésirables d'ordre immuno-allergiques. Depuis, la prescription de fluindione est restreinte au renouvellement des patients équilibrés par ce traitement. (49)

La posologie de l'AOD selon l'indication était non conforme dans 37% des cas : elle était davantage non conforme de façon significative chez les patients sous rivaroxaban (29,6%) que l'apixaban (7,4%). Dans 25,9% des cas c'était un problème de sous-dosage. Selon la HAS, ces sous dosages seraient intentionnels, visant à diminuer le risque hémorragique. Cette pratique n'a démontré ni son efficacité, ni son innocuité. Pour les AVK, la dose doit être adaptée au degré d'anticoagulation (INR cible recommandé). Quant à l'adaptation posologique des AOD, elle doit se faire en fonction de la fonction rénale.

Dans notre étude, la fonction rénale était estimée par la formule de Cockcroft et Gault qui a servi à l'optimisation posologique des AOD. Près de la moitié des patients étaient en insuffisance rénale (< 50ml/min). La fonction rénale est également un paramètre à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par AOD car leur élimination est rénale. Les "xaban" présentent une élimination moindre par rapport au dabigatran qui est éliminé par voie rénale à 80-85% sous forme inchangé. Il est à noter que tous les essais de phase III ayant validé les AOD ont utilisés la clairance de Cockcroft pour l'évaluation de la fonction rénale, c'est pour cela qu'on se réfère à cette formule pour leur prescription. (42). Pour autant, les patients en insuffisance rénale sévère n'ont pas été intégrés dans les essais. La vigilance est donc de mise, et une évaluation de la fonction rénale est obligatoire avant l'initiation de tout AOD et tout au long du traitement, en particulier pour le dabigatran (80% d'élimination rénale). De plus, l'adaptation posologique à la fonction rénale doit se faire d'autant plus chez la personne âgée en insuffisance rénale car la filtration glomérulaire et l'excrétion tubulaire sont diminuées entraînant un risque d'accumulation médicamenteuse et donc de toxicité. Un patient de notre étude présentait une contre-indication. Tous les AOD, à l'exception du dabigatran, ont l'AMM jusqu'à une Clcr à 15ml/min.

Le rivaroxaban est le seul AOD dont l'ajustement de la posologie repose sur un seul critère : la clairance de la créatinine. L'adaptation posologique des autres AOD se fait en fonction d'un ou plusieurs critères parmi lesquels : l'âge, le poids, la présence d'une pathologie à risque de saignement (ulcère digestive), et enfin la valeur de la créatininémie.

A chaque fois qu'un traitement par AOD était prescrit, l'EMG a recommandé systématiquement le suivi de la clairance rénale et la surveillance du poids. En effet, une surveillance de la fonction rénale est préconisée tous les 3 mois et systématiquement lors de la survenue d'un épisode aigu (décompensation cardiaque, déshydratation, infection). Or dans notre

étude, chez 7 patients parmi les 35 sous AOD, la Clcr n'était pas renseignée. Une intervention pharmaceutique auprès des prescripteurs sur le suivi biologique a donc été réalisée.

Concernant les 27 modifications thérapeutiques proposées dont 15 ont été suivies soit un taux de 55,6%. Il existe à notre connaissance très peu de données sur la réévaluation des traitements par le médecin généraliste à la suite de propositions d'optimisation thérapeutique en ambulatoire. Un travail de thèse précédant sur l'EMG avait évalué le taux global de suivi des propositions d'optimisation thérapeutique par les MG ainsi que les motifs de non suivi. Le taux de suivi était de 63,2%. (50) Le taux de suivi dans notre travail s'apparente à ce dernier (55.6%). Une autre étude réalisée à l'hôpital de jour d'évaluation de la fragilité et de la dépendance du gérontopôle de Toulouse entre décembre 2014 et février 2015, a permis d'évaluer l'impact à 3 mois, d'une revue de médication par une équipe hospitalière pluriprofessionnelle. Le compte rendu d'hospitalisation était transmis par courrier au médecin généraliste. Le taux d'acceptation des propositions était de 57,1%, taux qui s'apparente au notre. (51). Le taux d'acceptation des propositions d'optimisation est satisfaisant dans notre étude étant donné que le médecin gériatre de l'unité n'est pas prescripteur et que le MG reste juge d'appliquer les différentes propositions thérapeutiques. Les motifs de non suivi évoqués par les MG lors de la précédente étude étaient entre autres des oublis (quand ils ne renvoyaient pas dans de courts délais les patients), la présence parallèlement d'un spécialiste et notamment le cardiologue dont l'avis peut différer de celui du gériatre. (50)

Lorsqu'il s'agissait d'introduire un anticoagulant, 3 médecins sur 5 ont accepté de le faire. La décision d'introduire une anticoagulation efficace reste souvent problématique chez la personne âgée. Or, les données de la littérature sont rassurantes quant à l'anticoagulation chez la personne âgée. Certains prescripteurs restent craintifs et n'appliquent pas les recommandations récentes. Chez ces patients, une anticoagulation efficace est recommandée dans le cas d'une fibrillation auriculaire, après évaluation du risque hémorragique. (52). Sur les 8 propositions d'arrêt de kardégic, seuls 5 médecins sur 8 l'ont suivi. Les autres médecins ne l'ont pas retiré de leurs prescriptions alors qu'il n'est plus dans les recommandations. Sur un cas d'indication non traitée, le médecin a instauré le kardegic pour la prévention du risque thrombotique. Nous n'avons pas retrouvé le motif de cette nouvelle prescription. Selon les données de la littérature, peu de médecins se basent sur les scores recommandés par l'ESC. Leur prescription se basent selon leur expérience et leur crainte de saignement. Cela les pousse soit à ne plus prescrire ces médicaments auxquels ils associent un risque d'évènements indésirables, soit à les prescrire à la dose minimale par crainte du

risque hémorragique. Comme on peut le voir dans notre étude, seuls 2 propositions sur 7 d'augmentation posologique, ont été acceptées.

Les craintes de la survenue d'un évènement hémorragique sous anticoagulant chez le sujet âgé sont souvent infondées. (53) Il serait intéressant de mener des études afin de voir s'il existe un lien entre l'accroissement des évènements hémorragiques et le fait que de plus en plus de sujets âgés soient anticoagulés bien que toutes les études de phase III, concernant les nouveaux anticoagulants soient rassurantes en termes de risque hémorragique majeur. Les personnes âgées sont bien souvent exclues des essais thérapeutiques et les recommandations dans la population générale ne sont pas forcément adaptées aux personnes âgées. (54)

Comme évoqué précédemment, l'une des raisons principales du non suivi des propositions est la présence du médecin "spécialiste". (50) Or dans notre étude, sur 12 propositions non suivies, 5 avis de cardiologues ont été retrouvés : 2 avis similaires aux nôtres mais non pris en compte par le MG, 2 problèmes thérapeutiques (sous-dosage) non évoqués par le cardiologue et 1 avis contradictoire chez une patiente coronarienne probablement à risque majeur. Dans le rapport d'Anne Vega qui a essayé de comprendre les facteurs impactant sur la prescription en médecine générale. Dans son rapport, les différentes études ethnographiques montrent l'importance des recours aux médecins spécialistes en médecine générale. En France, les médecins généralistes remettent peu en cause les prescriptions de leurs confrères spécialistes car la médecine spécialisée fait figure de modèle professionnel. Toujours selon l'étude, les médecins généralistes préfèrent ajouter des traitements pour pallier les effets secondaires des médicaments instaurés par les médecins spécialistes. (55) Il y a également peu de contact et un véritable manque de coordination entre les différents acteurs de soin en France, ce qui pousse les médecins généralistes à retranscrire les ordonnances de leurs confrères, bien qu'elles ne soient pas toujours adaptées à la personne âgée. La formation médicale continue est essentielle pour s'informer de l'évolution des recommandations et améliorer la pertinence des prescriptions. Également, une meilleure collaboration entre professionnels de santé (pharmaciens, médecins, infirmiers), visant à améliorer la coordination des soins et l'éducation thérapeutique des patients, pourrait réduire la iatrogénie.

3. Forces et limites de l'étude

3.1 Limites de l'étude

Il aurait été intéressant d'interroger les médecins généralistes sur les raisons du non suivi de nos propositions d'optimisation thérapeutique et de connaître leurs freins notamment chez les patients ayant parallèlement un avis de cardiologue convergent à celui de l'EMG.

Il s'agit d'une étude monocentrique avec un échantillon restreint ne nous permettant pas de montrer si certaines caractéristiques des patients influencent la mise en place d'un traitement anticoagulant.

3.2 Forces de l'étude

Dans cette étude, la population est représentative de la population gériatrique polymédiquée avec une moyenne d'âge de 89 ans. Le taux de suivi est très satisfaisant dans notre étude (55,6%). Il est d'autant plus significatif qu'il ne s'agit pas d'une prescription faite au patient mais de propositions que le médecin généraliste est libre d'appliquer. La collaboration étroite du binôme gériatre/pharmacien et des médecins généralistes participe probablement à la confiance dans les préconisations émises. Un précédent travail avait d'ailleurs montré que les MG étaient très satisfaits des propositions thérapeutiques mais également de l'évaluation gériatrique globale. (56)

Le lien entre l'unité pluriprofessionnelle et la médecine de ville est un autre point fort de notre étude. En effet à l'issue de chaque évaluation un courrier médical et la fiche d'optimisation thérapeutique sont transmis au médecin généraliste ainsi qu'à la pharmacie d'officine référente. Ce travail de collaboration entre le pharmacien d'officine, le médecin généraliste et tous les professionnels de santé libéraux est indispensable pour limiter la iatrogénie médicamenteuse.

Tous les pharmaciens d'officine contactés par téléphone pour l'évaluation du suivi des propositions thérapeutiques ont accepté de répondre. Cela s'explique par le lien étroit établi entre le pharmacien de l'EMG et les pharmaciens d'officine qui se sentent impliqués dans la prise en charge de leurs patients et ainsi valorisés. Le pharmacien d'officine est un acteur de santé incontournable dans le parcours de soins des patients. Il doit être impliqué dans les modifications thérapeutiques afin de pouvoir lui-même optimiser son acte de dispensation.

4. Prise en charge pluri professionnelle de la FA : nouvelles missions du pharmacien clinicien en officine

Les nouvelles missions attribuées (bilans partagés de médication et les entretiens pharmaceutiques) replacent le pharmacien d'officine au centre de la prise en charge des patients. La HAS définit le bilan partagé de médication comme “une analyse critique structurée des médicaments du patient, dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement, en ayant soin d'optimiser l'impact clinique des médicaments, de réduire le nombre de problèmes liés à la thérapeutique et de diminuer les surcoûts inutiles”. Cette démarche impose de mettre en perspective le traitement du patient en regard de ses comorbidités, d'éventuels syndromes gériatriques, de ses souhaits, et d'outils d'évaluation pharmacologique comme ceux de détection de médicaments potentiellement inappropriés.

Le pharmacien apporte un autre regard sur la prescription grâce à ses compétences spécifiques en matière de médicaments. Il est donc proposé qu'il puisse réaliser des bilans de médication après l'accord du médecin et du patient. Ainsi, tout comme le rôle de l'EMG, à l'officine il est possible de faire de l'optimisation thérapeutique grâce à ces bilans de médication et c'est aussi une réelle opportunité de coordination dans les soins primaires pour lutter contre la iatrogénie médicamenteuse. Toujours dans la continuité des bilans de médication, le pharmacien d'officine peut réaliser des entretiens pharmaceutiques au cours duquel il fait le point avec le patient sur les médicaments qui lui sont prescrits. Il s'agit d'un échange éducatif et collaboratif entre le pharmacien et le patient. Il permet au pharmacien d'apporter des connaissances et des compétences au patient tout en tenant compte de son mode de vie. Le but est de promouvoir l'autonomie du patient et garantir la sécurité de prise en charge. Ces entretiens permettent de faire le point sur le traitement, sur la présence d'effets indésirables, de symptômes, sur l'évolution de la maladie, et éventuellement alerter les médecins ou réorienter le malade. En fonction des données recueillies auprès du patient, le pharmacien procède à une analyse des prescriptions. A l'issue de celle-ci, il va conseiller ou non au médecin d'adapter sa prescription. A l'hôpital, les entretiens pharmaceutiques sont réalisés depuis de nombreuses années sous forme de “consultation pharmaceutique”. Celle-ci vise à augmenter le niveau de connaissance des patients au sujet de leur traitement anticoagulant et à diminuer le nombre d'hospitalisation pour accidents graves liés à ces médicaments. C'est le cas du programme Educ'AVK qui consiste en une séance d'éducation individualisée développé par un pharmacien référent. (57)

A l'officine, les entretiens AVK sont effectués depuis 2013 : ces médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitent une surveillance renforcée en raison du risque hémorragique élevé qu'ils peuvent entraîner s'ils ne sont pas correctement utilisés. Chaque année, selon l'Assurance Maladie, les accidents iatrogéniques liés à leur consommation sont responsables d'environ 17 000 hospitalisations et de 4 000 décès. Ils constituent, de ce fait, la première cause de iatrogénie en France. D'après une étude menée par Observia et l'union des syndicats des pharmaciens d'officine (USPO), auprès de 1284 pharmaciens, l'observance des patients sous AVK serait significativement améliorée grâce aux entretiens pharmaceutiques : alors que l'observance moyenne des patients n'ayant réalisé aucun entretien est de 79,35%, elle est de 81,3% pour les patients ayant réalisé au moins un entretien, et de 83,42% pour ceux ayant bénéficié de plus d'un entretien. Les entretiens AOD ne sont réalisables que depuis 2016 et selon le magazine "Le quotidien des pharmaciens" entre Juillet et Novembre 2016, seulement 3377 entretiens pharmaceutiques ont été réalisés et avec plus de 500 000 patients sous AOD en France, il faudra redoubler d'effort. (58)

En 2018, le centre hospitalier universitaire de Bordeaux, souhaitant mettre en évidence le lien entre les fibrillations auriculaires silencieuses et la survenue d'AVC, a décidé de nouer un partenariat avec les pharmaciens pour dépister ce risque. Sur la commune de Pessac, 17 pharmaciens sur les 18 que compte Pessac, dans la banlieue bordelaise, ont participé à cette opération dont l'objectif est de dépister une FA chez les patients > 65 ans à l'aide d'un "bâton" AVC. L'agence nationale de santé a financé l'achat des appareils (règle ronde d'environ 40 cm) et les pharmacies ont été indemnisés 150 euros par mois pour réaliser une trentaine de dépistages mensuels. C'est une opération à laquelle j'ai participé lors de mon stage de pratique professionnelle à l'officine de 6ème année. Lors du test, le patient s'assied et tient le bâtonnet dans ses mains : l'appareil enregistre les battements cardiaques pendant une minute. Si un trouble du rythme est détecté lors de l'enregistrement, un voyant rouge s'allume. Le pharmacien peut alors connecter le bâton à une imprimante et imprimer l'enregistrement du rythme cardiaque. Il doit rassurer le patient et rédiger une lettre à l'attention du médecin en lui indiquant que dans le cadre d'une expérimentation, un trouble a été enregistré. Bien évidemment, avant de débiter le dépistage, il est important d'expliquer au patient qu'en cas de positivité, il ne s'agira que d'une suspicion d'un trouble du rythme et qu'il sera nécessaire de consulter son médecin afin de réaliser des examens complémentaires permettant d'affirmer une FA. En effet, si l'appareil détecte une irrégularité du rythme cardiaque, il peut s'agir d'anomalies bénignes telles que des extrasystoles. Chez 25 des 1900 personnes testées, une arythmie cardiaque a été détectée. Depuis début janvier 2020, le dispositif est étendu à la commune de Saint-Médard-en-Jalles, sur la

métropole bordelaise, et éventuellement fin 2020 à d'autres territoires, en fonction des résultats. On a encore besoin de recul sur ce test mais ce dispositif pourrait être pertinent sur les déserts médicaux.

V CONCLUSION

Notre travail a montré que la prévalence du traitement anti thrombotique dans la FA du sujet âgé était importante (88%). Cela peut s'expliquer par l'évolution des recommandations dans ce domaine et un arsenal thérapeutique plus important avec l'arrivée des AOD. Malgré tout, au vue de la iatrogénie connue chez la personne âgée, l'instauration d'un anticoagulant reste une question sensible où le rapport bénéfice-risque doit toujours être mesuré. L'intervention de l'EMG permet, grâce à une EGS complète, d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients âgés fragiles polypathologiques et polymédiqués.

Notre étude a également montré que le taux de suivi de nos propositions d'optimisation thérapeutique par les MG était globalement satisfaisant (55.6%). Cela souligne l'importance de diffuser les bonnes pratiques gériatriques et les dernières recommandations dans le domaine aux professionnels de santé libéraux, autre mission des EMG. Cette collaboration améliore ainsi le suivi des propositions d'optimisation thérapeutique et la pertinence des prescriptions.

Pour lutter contre la iatrogénie, notre expérience montre qu'il est nécessaire d'améliorer la coordination interprofessionnelle des soins et d'entreprendre un travail collaboratif entre médecins généralistes, spécialistes et pharmaciens d'officine autour de bilans partagés de médication notamment.

VI ANNEXES

Annexe : Fiche de proposition d'optimisation thérapeutique



Unité d'évaluation pluri
professionnelle dans la cité
CHU de Bordeaux

Date d'évaluation à domicile : 05/08/2019

FICHE DE PROPOSITION D'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE

Patient : MMS = 10/30 DFG = 45 ml/min (juillet 2019)	Médecin traitant : Docteur	Pharmacie référente : Pharmacie
---	--	---

Motif d'évaluation par l'équipe

Proposition d'optimisation thérapeutique			
Traitement(s)	Proposition(s) de modifications	Alternative(s) proposée(s)	Motif(s)
Bisoprolol 10 mg BISOCE 1-0-0	Poursuite		FA Posologie de l'anticoagulant fonction du poids, de l'âge et de la créatininémie
Pravastatine 20 mg ELISOR ½-0-0	Indication à une anticoagulation curative en l'absence de cytolyse	Apixaban 2.5 mg ELIQUIS 2.5 mg 1-0-1	Pas d'indication en prévention primaire chez cette patiente
Paracétamol 1 g DOLIPRANE 1-0-1	Arrêt		Douleurs chroniques du genou droit
Prednisone 5 mg CORTANCYL 1-0-0 (le prend seulement lors de poussée inflammatoire)	Limiter au maximum la prise de CORTICOIDES pendant les poussées douloureuses. Privilégier un antalgique de palier II	Type LAMALINE 1 gélule 3 fois /j + laxatif	Si toutefois il était nécessaire de faire une cure courte de CTC il faudrait, y associer un IPP à dose préventive le temps de la cure.
	Poursuite	Amphotéricine B susp buv FUNGIZONE	Mycose
	Supplémentation	Cholécalciférol VITAMINE D 800 à 1200 UI/jour soit des doses équivalentes de 80 000 à 100 000 UI tous les 2 à 3 mois.	Prévention carence en vitamine D

Gestion du traitement à domicile :

Dr. M. COUTAUCHAUD
Médecin gériatre

Dr. S. MOSNIER-THOUMAS
Pharmacien

Annexe : Critères SFPC : Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
Non conformité aux référentiels ou Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :</i> Il existe un équivalent au livret thérapeutique. - <i>Non conformité du choix du médicament aux différents consensus :</i> Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - <i>Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :</i> Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</i> - <i>Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</i> - <i>Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</i> - <i>Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</i>
Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie infra-thérapeutique :</i> le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). - <i>La durée de traitement est anormalement raccourcie</i> (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie supra-thérapeutique :</i> <ul style="list-style-type: none"> . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. - <i>Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance</i> (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Un médicament est prescrit sans indication justifiée.</i> - <i>Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage</i> (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). - <i>Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique</i> (Ex : Josir® et Xatral®).
Interaction	<p><i>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>D'après le GTIAM de l'AFSSAPS :</i> Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. - <i>Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.</i> (préciser les références bibliographiques).
Effet indésirable	<p><i>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.</i></p>
Voie et/ou administration inappropriée	<p>Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</i> - <i>La méthode d'administration n'est pas adéquate</i> (reconstitution, dilution, manipulation, durée). - <i>Mauvais choix de galénique.</i> - <i>Libellé incomplet</i> (absence de dosage...) - <i>Plan de prise non optimal</i> (répartition horaire et moment).
Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables :</i> risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. - <i>Problème d'observance.</i>
Monitoring à suivre	<p><i>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</i></p>

Annexe : Critères SFPC : Interventions pharmaceutiques proposées

INTERVENTION	DESCRIPTIF
Ajout (prescription nouvelle)	<i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.</i>
Arrêt	<i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution.</i>
Substitution /échange	<p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
Choix de la voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Relais voie injectable /voie orale :</i> . Alternative thérapeutique d'un produit différent à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale. . Alternative voie injectable vers voie orale du même produit avec efficacité conservée. - <i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i>
Suivi thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Suivi INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique...</i> - <i>Demande / arrêt du dosage d'un médicament.</i> - <i>Demande / arrêt prélèvement biologique.</i>
Optimisation des modalités d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Plan de prise :</i> . Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. . Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...). - <i>Précisions des modalités d'administration ou du libellé (dosage...)</i> (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...).
Adaptation posologique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i> - <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i>

Annexe 2 : L'INR

Lors de l'instauration d'un traitement par AVK, la surveillance biologique est indispensable en raison de grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles.

Elle permet de déterminer la dose optimale pour chaque patient afin d'obtenir l'efficacité maximale avec un risque minimum.

Cette surveillance biologique repose sur l'**INR**.

L'INR, "International Normalized Ratio", c'est un mode d'expression du temps de Quick. Cet examen biologique explore la voie **extrinsèque** de la coagulation. C'est le rapport entre le temps prothrombine du patient et celui d'un sérum de contrôle normalisé d'un groupe témoin. Le résultat de l'INR peut varier d'un laboratoire à un autre. C'est pour cela qu'il est souhaitable que le patient fasse mesurer son INR dans le même laboratoire.

Il permet de surveiller l'efficacité du traitement par AVK. Dans la FA, l'INR doit être compris entre 2 et 3.

Le premier contrôle doit être effectué 48 heures après la première prise. Ceci va permettre de dépister une hypersensibilité interindividuelle, qui doit faire réduire la posologie.

En début de traitement, les contrôles de l'INR doivent se faire tous les 2-4 jours, jusqu'à stabilisation de celui-ci dans la zone thérapeutique et ceci lors de 2 contrôles consécutifs.

Une fois équilibré, l'INR doit être dosé au moins une fois par mois, et plus souvent si nécessaire.

En cas de modification posologique, un contrôle doit se faire 2 à 4 jours après et on contrôle jusqu'à la stabilisation de l'INR.

Une adaptation de dose et une surveillance accrue, doivent s'appliquer en cas d'insuffisance hépatique, insuffisance rénale, d'hypoprotidémie, ou en cas d'infection.

En règle générale, la fréquence de surveillance est dépendante des fluctuations de l'INR, l'instauration ou l'arrêt d'autres médicaments, les comorbidités, des changements du régime alimentaire.

Annexe 3: Les anticoagulants

1. AVK

La dernière étape de la coagulation, nécessite une carboxylation pour que les facteurs II, VII, IX et X (facteurs de coagulation) soient fonctionnels. Cette étape est catalysée par une carboxylase dont le cofacteur est la vitamine K, qui sera ensuite oxydée au cours de la carboxylation. Ensuite, il y a régénération de la vitamine K par des réductases.

Les AVK inhibent les réductases par analogie structurale avec la vitamine K. Ainsi, la vitamine K n'est plus régénérée et ne peut plus servir de cofacteur à la carboxylase. Cette dernière n'est plus fonctionnelle, et les facteurs de coagulation non plus. On a bien un effet anticoagulant.

Ainsi, les AVK agissent ainsi sur la synthèse et non sur l'effet des facteurs de coagulation donc l'efficacité se manifeste qu'après 24-48 heures.

L'effet est maximum au 2ème jour et persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Donc on ne va pas utiliser ce traitement en urgence.

L'action anticoagulante peut persister 2 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

- Spécialités disponibles

DCI	SPECIALITE	½ VIE	POSO MOYENNE	RETOUR A LA NORMALE
ACENOCOUMAROL	SINTROM 4 mg MINISINTROM 1mg	8h	4 à 8mg (paliers de 1mg) 1 ou 2 prises/jr	2 à 3 jrs
FLUINDIONE	PREVISCAN 20mg	31h	20 à 40mg (paliers de 5mg)	3 à 4 jrs
WARFARINE	COUMADINE 1mg COUMADINE 5mg	35 à 45h	4 à 10 mg (paliers de 1mg)	4 jrs

Les AVK ne sont ni photosensibilisants , ni dopants
Previscan commercialisé qu'en France !!!

2. Les AOD

Ils interviennent directement sur les facteurs de coagulation alors que les AVK les inhibent indirectement.

Les AOD comportent 2 sous-classes :

- Les inhibiteurs directs de la thrombine avec comme seule molécule le Dabigatran. Il existait une autre molécule le Ximélagatran qui a été retiré du marché en 2006 en raison de ses effets indésirables hépatiques.
- Les inhibiteurs du facteur Xa avec comme molécule le Rivaroxaban et l'Apixaban

Ils inhibent directement et de manière réversible, les facteurs de coagulation (contrairement aux AVK dont l'inhibition est indirecte). L'inhibition du facteur Xa et de la thrombine va interrompre la voie de coagulation extrinsèque et intrinsèque ; cela va empêcher la formation de la fibrine et inhibe ainsi la formation d'un thrombus.

	Mécanisme d'action	Médicament
Anticoagulants oraux directs	Inhibition de la thrombine	Dabigatran
	Inhibition du facteur Xa	Rivaroxaban
		Apixaban

La Dabigatran est une prodrogue qui nécessite une hydrolyse pour être transformé en métabolite actif. Son absorption est pH-gastrique dépendante : sa prise concomitante avec des IPP ou des anti-H2 peut entraîner une diminution de sa biodisponibilité.

Les "Xaban" sont métabolisés par le CYP450 ce qui expose à des nombreuses interactions médicamenteuses. Il faudra être prudent lorsqu'ils sont associés à des inhibiteurs/ inducteurs enzymatiques.

Ils sont rapidement absorbés et les concentrations maximales sont obtenues 1 à 4 heures après la prise.

Leur demi-vie est courte contrairement aux AVK. Ceci représente un avantage considérable en cas d'intervention chirurgicale urgente.

Ils sont substrats de la glycoprotéine-P (P-gp) , protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments. Ils sont aussi métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Ce double mécanisme explique ainsi les risques de surdosage avec les médicaments inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP 3A4 qui majorent la concentration plasmatique des AOD et augmentent donc leurs effets, tout particulièrement leur risque hémorragique. Il s'agit essentiellement de certains anti-infectieux [les macrolides («mycine») érythromycine, clarithromycine... sauf la spiramycine, les antiprotéases (« avir ») ritonavir, lopinavir, saquinavir, indinavir..., les antifongiques azolés (« conazole ») itraconazole, ketoconazole, voriconazole, fluconazole par voie systémique], des anticancéreux inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib), de l'immunosuppresseur ciclosporine, comme de l'utilisation répétée de jus de pamplemousse. Il convient d'informer particulièrement de ce même risque lors de l'association (fréquente en pratique) de certains cardiotropes, eux aussi inhibiteurs à la fois de la P-gp et du CYP 3A4: l'amiodarone, ou encore les deux inhibiteurs calciques bradycardisants, diltiazem ou vérapamil. A l'inverse, les inducteurs du CYP 3A4 (antiépileptiques, rifampicine, certains antirétroviraux, millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme, diminuer leurs effets et faire donc courir un risque thrombotique.

Ces médicaments sont (surtout le dabigatran à 80% et le rivaroxaban) éliminés par *voie rénale*. L'insuffisance rénale, même légère, est un facteur de risque de surdosage, non seulement pour le dabigatran ou le rivaroxaban, mais aussi, en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques, pour l'apixaban .Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min (et de 30 ml/min pour le dabigatran) et à manier avec grande prudence en ajustant les doses au-delà. Il convient donc, au-delà des strictes recommandations

officielles, d'être particulièrement prudent chez le sujet âgé. En gériatrie, on prêtera une attention toute particulière aux associations de ces AOD aux médicaments susceptibles de réduire leur élimination rénale : diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversions, sartans...fréquemment associés aux AOD en pratique clinique. (58)

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%
Fixation protéique	35%	95%	87%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%

Posologie des AOD pour la prévention du risque thrombotique dans la FA

L'apixaban est utilisé à 5 mg/jour en deux prises quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, créatinine > 133 µmol/l. Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

Le dabigatran est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en deux prises quotidiennes. La plus faible dose est indiquée en cas d'âge ≥ 80 ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé (ulcère digestif, œsophagite, insuffisance rénale modérée). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.

Le rivaroxaban est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en une prise quotidienne. La plus faible dose est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Son utilisation n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Il doit être pris avec des aliments pour optimiser sa biodisponibilité. Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets

indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. (59)

SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des maîtres de la Faculté
et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de
mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant
fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma
profession avec conscience et de respecter non seulement
la législation en vigueur, mais aussi les règles de
l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs
envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je
ne consentirai à utiliser mes connaissances
et mon état pour corrompre les mœurs
et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères
si j'y manque.*



VIII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guide parcours de soin de la HAS –Fibrillation atriale (février 2014) 110338-190326. [Internet] (Consulté le 13/11/2019). Disponible sur : <https://getsmartaboutafib.net/fr>
2. Insee,estimations de populations. Evolution de la population, bilan démographique 2018 – Tableaux rétrospectifs –Insee ; 15 janvier 2019 ; 17 juillet 2019.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 37 (38) : 2893-2962.
4. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB et al. (2016) Atrial Fibrillation Nat Rev Dis Primers.Mar 31 ;2 :16016.
5. Kendzerska T, Gershon A, Atzema C, et al.Sleep apnea increases the risk of new hospitalized atrial fibrillation: a historical cohort study[published online September 19, 2018].CHEST. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1075.
6. Menke J, Luthje L, Kastrup A, Larsen J (2010) Thromboembolism in atrial fibrillation. Am J Cardiol 105
7. 502-510. 4. Hillis AE, Tippett DC (2014) Stroke Recovery: Surprising Influences and Residual Consequences. Advances in Medicine 2014 1-10.
8. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A et al. (2010) Stroke associated with atrial fibrillation--incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study.
9. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA (2013) The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? Neuroepidemiology
10. European Society of Cardiology. [Internet] Disponible sur : <https://www.escardio.org/>
11. European Heart Rhythm Association [Internet] Disponible sur : <https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Heart-Rhythm-Association/>
12. AFibmatters website [Internet] Disponible sur : https://www.afibmatters.org/fr_FR/Traitements/

13. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 ; 110 :1042-1046
14. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis. *Ann Intern Med*.
15. Hart RG¹, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation : incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan ;35(1):183-7
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8 ;365(10):883-91
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51
18. Avezum A¹, Lopes RD², Schulte PJ², Lanan F², Gersh BJ², Hanna M², Pais P², Erol C², Diaz R², Bahit MC², Bartunek J², De Caterina R², Goto S², Ruzyllo W², Zhu J², Granger CB², Alexander JH². Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial.*Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):624-32
19. Résultats de l'étude NAXOS. [Internet] (Consulté le 3/01/2020) Disponible sur : <https://www.cardiologie-pratique.com/>
20. Bayer. L'étude SAFIR valide l'utilisation du rivaroxaban dans la prise en charge des patients très âgés atteints de FA non valvulaire [Internet] (Consulté le 10/01/2020) Disponible sur : <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14496/l-etude-safir-valide-l-utilisation-du-rivaroxaban-dans-la-prise-en-charge-des-patients-tres-ages-atteints-de-fibrillation-atriale-non-valvulaire.html>
21. 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

22. 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*
23. Le score CHADSVASC et les scores du risque hémorragique. [Internet] (Consulté le 23/10/2019) Disponible sur : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/le-score-CHA2DS2-VASc.pdf>
24. A. Cohen¹, * J. Y. Le Heuzey² How to better evaluate Service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France 2 Département de cardiologie, hôpital Européen Georges-Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France
25. Rapport ENEIS Comparaison 2004-2009 final, [Internet] (Consulté le 28/12/2019) Disponible sur <http://www.ENEISRapportComparaison.com/Pdf/>
26. Pisters R, Deirdre AL, Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation.
27. David Attias Nicolas Lellouche 8ème édition Paru le 18 septembre 2018, *Cardiologie Vasculaire (Livre Universitaire)*
28. 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
29. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995 Jul 5;274(1):29-34.
30. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Vander Vliet M, Leape LL. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med*. 1999 Nov 22;159(21):2553-60.
31. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997 Jan 22-29;277(4):301-6.
32. Bégaud B, Martin K, Fourrier A, Haramburu F. Does age increase the risk of adverse drug reactions? *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Nov;54(5):550-2.

33. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rotschild J, Debellis K. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA 2003; 289(9):1107-16.
34. HAS. Initiative des HIGH 5s. Medication Reconciliation. Rapport d'expérimentation sur la mise en oeuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. Septembre 2015. [Internet] Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498429/fr/l-initiative-oms-high-5s
35. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française .Lang PO et al. Neurol Psychiatr Géiatr 2015 ; 15 : 323-36.
36. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Médecine Interne. juill 2009;30(7):592601.
37. HAS. Indicateurs de Pratique Clinique IPC PMSA [Internet] Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250626/fr/indicateurs-de-pratique-clinique-ipc-pmsa
38. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. Am J Hosp Pharm. 1993; 50: 305-14
39. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto F. Polypharmacy and the geriatric patient. Clin Geriatr Med. 2007 May; 23(2):371–390, vi)
40. Loignon J. Evaluation du traitement antithrombotique du sujet de plus de 75 ans aux antécédents de fibrillation auriculaire admis aux urgences du CHRU de Lille [Internet].
41. S. Rochat C. Büla. Anticoagulation oral chez les personnes âgées. [Internet] (Consulté le 10/12/2019). Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-39/30742>
42. Rapport de l'ANSM. Les anticoagulants en France en 2014, état des lieux, synthèse et surveillance. [Internet] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>
43. Andreotti F, Rocca B, Husted S et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2015 ;36(46):3238-49

44. Mary Corcoran. L'utilisation d'anticoagulants pourrait réduire le risque de démence chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Actualités Médicales. 11 Octobre 2018. [Internet] Disponible sur : <https://www.univadis.fr/viewarticle/>
45. M Man-Son-Hing G Nichol A Lau A. Laupacis Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch Intern Med 1999 (159) [Medline]
46. Amiot M. Enquête de pratique sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en médecine générale libérale. (Thèse d'exercice). Université de Lille
47. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012 ;33(21):2719-47
48. So CH1, Eckman MH2 ,Combined aspirin and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation.
49. Traitement anticoagulant par AVK, les initiation par previscan doivent cesser [Internet] disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Traitement-anticoagulant-par-AVK-les-initiations-de-traitement-par-Previscan-doivent-cesser-ANSM>
50. Lajus J. Unité d'évaluation gériatrique pluriprofessionnelle dans la ville de Bordeaux : Suivi des propositions d'optimisation thérapeutique par les médecins généralistes. (Thèse d'exercice). Université de Bordeaux
51. Magre E. Rôle du pharmacien à l'Hôpital de jour de la fragilité : Impact d'une revue de médication sur l'optimisation des ordonnances par les médecins traitants (Thèse d'exercice). Université de Toulouse ; 2015.62p
52. HAS-Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins Fibrillation atriale [Internet] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale/
53. Man-Son-Hing M, Laupacis A et al. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation : physicians' fears often unfounded. Arch Intern Med. 2003 ;163(13):1580-6
54. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gériatrie et Société. 2002 ;25(103) :93-106

55. Vega A. Le partage des responsabilités en médecine Une approche socioanthropologique des pratiques soignantes.
56. Brasseur J. Unité d'évaluation gériatrique pluriprofessionnelle dans la cité de Bordeaux: Enquête comparative de satisfaction entre médecins traitants demandeurs et non demandeurs de l'Evaluation Gériatrique Standardisée. (Thèse d'exercice). Université de Bordeaux
57. S. Léger B. Allenet, J. Calop, J.L. Bosson: Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK
58. Les Anticoagulants Oraux direct. [Internet] Disponible sur : <https://www.cardio-online.fr/Pages/2014/Les-anticoagulants-oraux-directs-AOD>
59. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). [Internet] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf