



HAL
open science

Évaluation de la posologie des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale chez les patients de 75 ans et plus, à l'entrée de deux services de gériatrie de la métropole bordelaise

Élodie Petit

► To cite this version:

Élodie Petit. Évaluation de la posologie des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale chez les patients de 75 ans et plus, à l'entrée de deux services de gériatrie de la métropole bordelaise. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03594208

HAL Id: dumas-03594208

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03594208>

Submitted on 2 Mar 2022

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 MEDICALES

Année 2022

Thèse n°5

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par PETIT, Elodie

Née le 06/05/1991 à Chambray-les-Tours (37)

Le 03 Février 2022

**EVALUATION DE LA POSOLOGIE DES ANTICOAGULANTS
ORAUX DIRECTS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE CHEZ LES
PATIENTS DE 75 ANS ET PLUS, A L'ENTREE DE DEUX
SERVICES DE GERIATRIE DE LA METROPOLE BORDELAISE**

Sous la direction du Docteur CALMUS Adrien

Membres du jury :

Monsieur le Pr. JOSEPH, Jean Philippe
Madame le Pr. BOURDEL MARCHASSON, Isabelle
Madame le Pr. ROUBAUD BAUDRON, Claire
Monsieur le Dr. TRINH-DUC, Albert
Madame le Dr. BALLIDAN, Nounja
Monsieur le Dr. CALMUS, Adrien

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Directeur

REMERCIEMENTS

Au président du jury, Monsieur le Professeur Jean-Philippe Joseph,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

Aux membres de mon jury,

A Madame le Professeur Isabelle Bourdel Marchasson,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

A Madame le Professeur Claire Roubaud Baudron,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail de thèse, veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Albert Trinh-duc,
Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Pour ta bienveillance et l'enseignement que tu m'as apporté tout au long de mon internat. Je te prie de trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Madame de Docteur Nounja Ballidan,
Pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. Pour m'avoir fait confiance dans mes remplacements et m'avoir fait découvrir la vraie médecine générale. Pour ta gentillesse. Je te remercie chaleureusement.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Adrien Calmus,

Un immense merci pour ce sujet de thèse, ainsi que pour ton soutien tout au long de la réalisation de ce travail. Je te remercie également pour ta bonne humeur, ton accompagnement et ton enseignement lors de mon dernier stage d'internat.

Merci à toutes les équipes médicales, paramédicales et à tous les médecins généralistes qui ont participé à ma formation.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre amour. Merci Papa pour ton humour parfois controversé et ton soutien inconditionnel. Merci Maman pour ton accompagnement sans faille, ta patience et ton expertise orthographique dans l'élaboration de cette thèse.

A mon frère Florian, merci pour toutes ces années à grandir ensemble. Pour nos querelles comme nos bons souvenirs. Pour ta personnalité entière et ton enthousiasme. Tu mérites d'être heureux et épanoui dans ta vie future.

A mes grands-parents, pour avoir toujours cru en moi et pour tout l'amour que vous m'avez apporté depuis toutes ces années.

A Antoine, et à sa famille. Merci pour ta présence quotidienne à mes côtés, pour ton amour et ta patience. Et merci de ton aide précieuse (et ta maîtrise d'Excel) dans l'élaboration de cette thèse qui clôture notre vie étudiante. So it begins !

A mes amis,

A Léa, tout simplement merci d'être là. Pour ta présence infaillible dans les bons comme les moins bons moments, pour ta réassurance, ta bienveillance. Je remercie l'ehpad de la Picauderie de t'avoir remise sur mon chemin.

A Mélanie et Benoît, merci pour votre bonne humeur. Pour le plaisir que j'ai à vous retrouver pour nos vacances sportives (ou non). D'ailleurs, j'attends les prochaines avec impatience !

A Audrey qui fait partie des rares personnes pour qui la distance n'a pas d'emprise sur l'amitié.

A Chloé, merci pour ton soutien au pays du pruneau comme après. Nos partages de doutes. Nos séances de Momo dans le salon. La vie nous a géographiquement éloignées mais j'espère te garder à mes côtés.

A Audrey, Emily, Sophie, Emma, qui font partie des belles rencontres de mon internat. Et aux amies de l'externat : Camille, Fanny, Claire. Sans vous toutes, ces études n'auraient pas eu la même saveur.

A Marianne, merci pour ton amitié apportée depuis les bancs de maternelle.

Merci à tous mes autres amis et co-internes que je n'ai pas pu citer pour les bons moments partagés ensemble.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	8
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	12
1. Type d'étude	12
2. Population d'étude.....	12
3. Critère de jugement principal	13
4. Critères de jugement secondaires	15
a) Caractéristiques des critères de réduction de dose des AOD selon les recommandations	15
b) Caractéristiques personnelles et antécédents médicaux.....	15
c) Co-prescriptions médicamenteuses.....	16
d) Risque hémorragique	16
5. Analyses statistiques	17
6. Cadre réglementaire	18
RÉSULTATS	19
1. Caractéristiques de la population d'étude	19
2. Critère de jugement principal : respect des recommandations européennes actuelles sur la prescription des AOD dans la FA chez la population étudiée.	22
a) Evaluation des prescriptions d'Apixaban (Tableaux 4 à 6)	25
b) Evaluation des prescriptions de Rivaroxaban (Tableaux 7 et 8).....	27
c) Evaluation des prescriptions de Dabigatran (Tableau 9)	28
3. Critères de jugement secondaires : comparaison des groupes en fonction de la dose d'AOD selon les recommandations pour la FA chez la population étudiée.....	30
a) Analyse des patients anti-coagulés à dose non optimale (Tableau 10)	30
b) Analyse des patients sous-dosés en AOD (Tableau 13).....	33
c) Analyse des patients sur-dosés en AOD (Tableau 16).....	36
DISCUSSION	39
1. Critère de jugement principal : le respect des recommandations européennes actuelles sur la prescription des AOD dans la FA	39
2. La répartition des prescriptions d'AOD	40
3. Trois AOD, et des critères de réduction de dose différents	41
a) L'Apixaban et ses critères de réduction de dose	41
b) Le Rivaroxaban et ses critères de réduction de dose	42
c) Le Dabigatran et ses critères de réduction de dose	42

4. De potentiels facteurs de mésusage en AOD mis en évidence dans notre étude.....	43
a) Caractéristiques incluses dans les critères de réduction de dose des AOD	43
b) Caractéristiques personnelles et antécédents médicaux.....	45
c) Co-prescriptions médicamenteuses.....	46
d) Facteurs de risque hémorragique	47
5. Facteurs de mésusages, des données de la littérature contradictoires	48
6. Forces et limites de l'étude.....	49
CONCLUSION	51
RÉFÉRENCES.....	52
ANNEXES	55
SERMENT	59

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Sélection des patients.....	19
Figure 2 : Utilisation des AOD et respect des recommandations européennes actuelles.....	23
Figure 3 : Utilisation de l'Apixaban, du Rivaroxaban, du Dabigatran et respect des recommandations européennes actuelles	24
Tableau 1 : Recommandations et critères de réduction de dose d'AOD.....	13
Tableau 2 : Définition des groupes en fonction de la dose d'AOD prescrite.....	14
Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude	21
Tableau 4 : Description des prescriptions d'Apixaban : évaluation des doses prescrites	25
Tableau 5 : Description des prescriptions d'Apixaban : critères de réduction de dose (1).....	25
Tableau 6 : Description des prescriptions d'Apixaban : critères de réduction de dose (2).....	26
Tableau 7 : Description des prescriptions de Rivaroxaban : évaluation des doses prescrites....	27
Tableau 8 : Description des prescriptions de Rivaroxaban : critère de réduction de dose	27
Tableau 9 : Description des prescriptions de Dabigatran.....	29
Tableau 10 : Analyse des patients à dose non optimale d'AOD	31
Tableau 11 : Analyse des patients à dose non optimale d'Apixaban.....	32
Tableau 12 : Analyse des patients à dose non optimale de Rivaroxaban	33
Tableau 13 : Analyse des patients sous-dosés en AOD.....	34
Tableau 14 : Analyse des patients sous-dosés en Apixaban.....	35
Tableau 15 : Analyse des patients sous-dosés en Rivaroxaban.....	35
Tableau 16 : Analyse des patients sur-dosés en AOD	37
Tableau 17 : Analyse des patients sur-dosés en Apixaban	38
Tableau 18 : Analyse des patients sur-dosés en Rivaroxaban	38
Annexe 1 : Score de CHA2DS2-VASc, issu des recommandations de 2016 de l'European society of cardiology (3).....	55
Annexe 2 : Score de HAS BLED, d'après la Haute autorité de santé dans son guide de parcours de soins de la fibrillation atriale (26):	55
Annexe 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des AOD, issu des recommandations de 2016 de l'European society of cardiology (3)	56
Annexe 4 : Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, d'après la Haute Autorité de Santé (31)	58

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP :	Anti-agrégant plaquettaire
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT :	Alanine-Amino-Transférase
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD :	Anticoagulant oral direct
ASAT :	Aspartate-Amino-Transférase
AVC :	Accident vasculaire cérébral
AVK :	Anti-vitamine K
CHA ₂ -DS ₂ -VASc :	Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, and Sex (female)
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CKD-EPI :	Chronic kidney disease epidemiology
CNIL :	Commission nationale informatique et liberté
CNEG :	Collège national des enseignants en gériatrie
CPP :	Comité de protection des personnes
ESC :	European society of cardiology
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
FA :	Fibrillation atriale
HAS :	Haute autorité de santé
HAS BLED :	Hypertension, age, stroke, bleeding tendency/predisposition, labile international normalized ratios, elderly age/frailty, drugs such as concomitant aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs or alcohol excess
HTA :	Hypertension artérielle
IMC :	Indice de masse corporelle
INR :	International normalized ratios
INSEE :	Institut national de la statistique et des études économiques
IRSNA :	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS :	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MDRD :	Modification of Diet in Renal Disease
ORBIT :	Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est un trouble du rythme cardiaque de plus en plus fréquent. En 2010, trente millions de patients dans les pays occidentaux étaient touchés par cette pathologie, dont les deux tiers étaient des hommes. Cela représente 1 à 4 % de la population totale des pays occidentaux, et plus de 13 % des patients de plus de 80 ans. On estime qu'un adulte sur quatre présentera un épisode de FA au cours de sa vie, et d'ici 30 à 40 ans, dix-huit millions de patients seront touchés par cette pathologie en Europe (1). En France, selon l'étude de Maura *et al.* basée sur les données de l'assurance maladie (2), l'inflation des patients présentant une FA serait de 16 % entre 2011 et 2016.

Dans les pays occidentaux, la prévalence de la FA double chaque décennie de la vie. Actuellement, 70 % des cas concernent des patients de plus de 65 ans (1).

La FA a des conséquences lourdes. Elle augmente la mortalité globale d'un facteur 2 chez la femme et d'un facteur 1,5 chez l'homme. Elle multiplie également par 5 le risque de faire un accident vasculaire cérébral (AVC). On estime que 20 à 30 % des AVC sont secondaires à une FA. Ces accidents imputés à la FA ont un pronostic plus sombre. Le sur-risque de décès est multiplié par 1,7, avec un risque de séquelles plus important et une durée d'hospitalisation plus longue (1).

Cette pathologie engendre par conséquent un problème économique non négligeable. On estime que 10 à 40 % des patients présentant une FA seront hospitalisés chaque année. En Europe, le coût serait de 1500 à 3200 euros par patient chaque année (1).

Le traitement et la prévention des complications de la FA sont donc un enjeu majeur de santé publique de par les conséquences médicales et économiques que ces dernières entraînent.

Anticoagulants oraux : AVK versus AOD

La FA se définit comme un «trouble du rythme cardiaque qui se caractérise par une activité électrique atriale rapide et anarchique» (1). Le diagnostic de FA est effectué par la présence, à l'électrocardiogramme, d'un rythme cardiaque irrégulier avec absence d'onde P. Elle peut être symptomatique ou non, paroxystique ou persistante voire permanente, comme le décrit l'European society of cardiology (ESC) dans ses recommandations de 2016 (3).

Quel que soit le type de FA, pour la prévention des accidents thromboemboliques, l'ESC recommande la prescription d'une anticoagulation au long court en fonction du score CHA2DS2Vasc (**Annexe 1**). Ce score permet de distinguer les patients ayant un risque annuel d'AVC de 0 à 15 % (1). Une anticoagulation au long court est alors indiquée devant un risque élevé, correspondant à un score de CHA2DS2Vasc supérieur ou égal à 1 chez l'homme et supérieur ou égal à 2 chez la femme (3).

Les anticoagulants les plus anciennement utilisés sont les anti-vitamines K (AVK). Ils diminuent le risque d'AVC de deux tiers et la mortalité d'un quart lorsqu'ils sont à bonne posologie. Ils nécessitent une surveillance accrue et un équilibre étroit, estimé par la mesure fréquente de l'International Normalized Ratio (INR) (3).

Fin 2008, apparaissent alors les premiers anticoagulants oraux directs (AOD), non vitamine K dépendants. Leur mécanisme d'action étant différent, par inhibition directe de facteurs de la coagulation, leur efficacité semble moins labile et ils ne requièrent pas, ou peu, de surveillance biologique. Trois sont actuellement commercialisés en France : un inhibiteur du facteur IIa, le Dabigatran, et deux inhibiteurs du facteur Xa, le Rivaroxaban et l'Apixaban. C'est ce que synthétise l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans son rapport en 2014 (4).

D'après les données relatées par l'ESC dans ses recommandations de 2016 (3), les études réalisées sur la prévention du risque thromboembolique dans la FA non valvulaire démontrent qu'aucun AOD n'est moins efficace que l'AVK de référence, la Warfarine (**Annexe 3**).

C'est dans ce contexte que, initialement pour la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique seule, l'indication des AOD est étendue à la prévention du risque thromboembolique des FA non valvulaires, dès 2011 pour le Dabigatran et le Rivaroxaban, et un an plus tard pour l'Apixaban.

Actuellement, l'ESC privilégie l'utilisation des AOD par rapport aux AVK en prévention du risque thromboembolique dans la FA non valvulaire, sous couvert de l'éligibilité du patient. La Haute Autorité de Santé (HAS), dans son guide de bon usage du médicament de 2018 (5), reste quant à elle, plus mesurée en recommandant l'instauration, au choix, d'un AOD ou d'un AVK en première intention dans cette indication.

La prévalence de la FA augmentant, de plus en plus de patients sont exposés aux anticoagulants. Les travaux de Maura *et al.* (2) mettent en évidence que, même si les AVK étaient les anticoagulants les plus utilisés en France dans la FA (62 % des patients anticoagulés pour cette indication en 2016), les AOD sont dorénavant privilégiés lorsque qu'une anticoagulation doit être nouvellement instaurée (66,3 % des prescriptions d'anticoagulants initiées en 2016, contre 33,7 % pour les AVK), y compris chez les patients de 75 ans et plus (59,4 % des nouvelles prescriptions).

Risque hémorragique et adaptation posologique

Comme tout traitement anticoagulant, l'évènement hémorragique est le principal risque des AOD. Il est particulièrement élevé dans certaines situations répertoriées dans le rapport de l'ANSM (4), telles que : un âge élevé, un faible poids corporel, une insuffisance rénale ou hépatique, des interactions médicamenteuses.

D'après les études d'évaluation des AOD, répertoriées par l'ESC (3) (**Annexe 3**), l'Apixaban présenterait moins de risque d'hémorragie grave et d'hémorragie intracrânienne, et diminuerait significativement la mortalité toute cause confondue, comparativement à la Warfarine. Contrairement aux deux autres AOD, il serait également le seul à ne pas majorer le risque de saignement digestif.

Néanmoins, afin de minimiser ce risque, il est primordial pour le prescripteur de respecter les schémas thérapeutiques recommandés.

Les AOD sont soumis à des règles de prescription différentes selon la molécule, l'indication et la population concernée. Dans le cadre de la prévention du risque thromboembolique dans la FA, il existe des critères d'adaptation de doses en fonction de facteurs bien établis afin de limiter les risques de complications.

Ces recommandations sont synthétisées dans le tableau de l'ESC (**Annexe 3**) ainsi que dans le rapport de l'ASNM (4) et dans le **Tableau 1** :

- L'adaptation de dose d'Apixaban repose sur trois critères qui sont : un âge supérieur ou égal à 80 ans, un poids corporel inférieur ou égal à 60 kg, et un taux de créatinémie supérieur ou égal à 133 µmol/L. La présence d'au moins deux critères sur les trois justifie la prescription d'une dose réduite. La présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 ml/min selon Cockcroft et Gault) justifie également à elle seule une réduction de dose.

A noter qu'un traitement par Apixaban n'est pas recommandé devant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min ;

- Celle du Rivaroxaban est soumise à la valeur de clairance de la créatinémie. Une diminution de dose est recommandée dans le cadre d'une insuffisance rénale modérée ou sévère, soit une clairance de la créatinémie inférieure ou égal à 49 mL/min selon Cockcroft et Gault.

A noter qu'un traitement par Rivaroxaban n'est pas recommandé devant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min ;

- Pour le Dabigatran, une réduction de posologie est recommandée pour un âge supérieur ou égal à 80 ans, ou la co-prescription de Verapamil. Elle serait également « à envisager » au cas par cas devant un âge supérieur ou égal à 75 ans, une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinémie entre 30 et 49 mL/min selon Cockcroft et Gault), la présence d'une gastrite, d'une œsophagite, ou d'un reflux gastro-œsophagien, ou encore devant un risque augmenté de saignement.

A noter qu'un traitement par Dabigatran est contre-indiqué devant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

Spécificités de la personne âgée

D'après le bilan démographique 2019, de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (6), en dix ans, les hommes ont gagné 2 ans d'espérance de vie, et les femmes 1,2 an. L'espérance de vie à la naissance était de 85,6 ans pour les femmes et de 79,7 ans pour les hommes. Nous constatons donc un vieillissement progressif de la population française, et par extrapolation, de la patientèle des médecins généralistes.

Lors de toute prescription médicamenteuse, les personnes âgées sont plus à risque de développer un effet indésirable quel qu'il soit. D'après le Collège national des enseignants en gériatrie (CNEG) (7), le risque de survenue d'un effet indésirable médicamenteux serait multiplié par 2 par rapport aux patients jeunes.

Les facteurs de risque d'iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées sont répertoriés par le CNEG dans son chapitre « Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse. » (7). Nous y retrouvons des facteurs non modifiables responsables de surdosage médicamenteux tels que l'altération de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments liée au vieillissement physiologique, la diminution de la filtration glomérulaire, ou l'hypoalbuminurie sévère. Mais également des facteurs tels que la polypathologie, responsable de polymédication, elle-même responsable d'interactions médicamenteuses. La mauvaise observance thérapeutique, l'isolement social, le déclin cognitif ou sensoriel sont également des facteurs de risque de mésusage.

L'incidence des effets indésirables médicamenteux est donc corrélée à l'âge du patient, et aux nombres de co-prescriptions. D'après la HAS (8), la iatrogénie médicamenteuse serait

responsable de 5 à 10 % des hospitalisations chez les personnes âgées et de près de 20 % chez les 80 ans et plus.

Concernant la FA, le risque thromboembolique augmente avec l'âge et l'exposition aux anticoagulants oraux également. Selon le rapport de l'ANSM de 2013 sur l'évolution des ventes des anticoagulants oraux en France (9), on estimait que, la même année, 22,4 % des patients sous AOD avaient entre 60 et 69 ans, 31,9 % entre 70 et 79 ans, et 32,6 % étaient âgés de 80 ans et plus.

Mésusage et données de la littérature

Dès 2014, l'ANSM estimait dans son rapport (4) qu'il existait « un risque potentiel d'utilisation inappropriée de ces médicaments en raison [...] des recommandations posologiques différentes en fonction des indications et des facteurs de risque hémorragique à prendre en compte ». De même, les travaux de Maura *et al.* (2) suggèrent des situations de mésusages fréquentes, telles que des sous-dosages ou des co-prescriptions majorant le risque hémorragique. Selon les auteurs, un patient sur trois en France serait potentiellement sous-dosé en AOD.

Plusieurs études précédemment réalisées sur le sujet démontrent qu'en pratique, les règles de bon usage de prescription des AOD ne sont effectivement pas toujours bien appliquées. Dans la littérature internationale, le pourcentage de patients traités à dose jugée non optimale d'après les recommandations s'échelonnait entre 7,7 % et 34,8 % (10–22).

Cependant, les études s'intéressent à l'évaluation des pratiques de prescriptions des AOD en prévention du risque thromboembolique dans la FA chez la population adulte, et nettement moins à la population âgée, voire très âgée. La majorité des études répertoriées incluait une population adulte, de 74,9 ans en moyenne.

C'est pourtant cette population qui présente un risque hémorragique majoré et un risque d'iatrogénie non négligeable. De plus, au vu des recommandations actuelles et des critères de réduction de dose, elle apparaît comme l'une des populations les plus à risque de sur ou sous-dosage. Or, la population en France vieillit d'années en années, et de plus en plus de patients sont traités par AOD pour une FA.

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer le pourcentage de posologies adaptées aux recommandations européennes actuelles chez les patients de 75 ans et plus hospitalisés en gériatrie et anti coagulés par AOD pour une FA. Notre objectif secondaire était de mettre en évidence de potentiels facteurs de mésusage dans la prescription d'AOD amenant les médecins à prescrire une dose différente de celle recommandée.

L'intérêt à plus long terme serait d'évaluer la pertinence d'envoi aux médecins prescripteurs d'une plaquette informative de rappel sur les recommandations posologiques des AOD dans la prévention du risque thromboembolique dans la FA, tout en les sensibilisant à la nécessité d'une réévaluation posologique régulière chez la population âgée à risque de complications.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle descriptive, rétrospective et multicentrique réalisée entre le 1er janvier 2019 et le 31 mars 2020.

2. Population d'étude

Les critères d'inclusion étaient un âge de 75 ans et plus, un traitement, à l'entrée, par AOD pour une FA et l'admission dans le service de Court Séjour Gériatrique de la maison de santé protestante de Bagatelle et/ou en Médecine d'Accueil des Urgences 2 (à orientation gériatrique) de l'hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, à Talence, du 1er janvier 2019 au 31 mars 2020.

N'étaient pas inclus dans cette étude les patients de moins de 75 ans, ceux présentant une FA non anticoagulée ou traitée par AVK, ceux traités par AOD pour une autre indication ou à posologie inconnue. Ont également été exclus de l'analyse les patients pour lesquels une de ces données principales à l'adaptation posologique était manquante : l'âge, le poids corporel, ou la créatinine.

3. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage des patients de 75 ans et plus hospitalisés en gériatrie dont le traitement par AOD était prescrit à posologie adaptée, selon les recommandations européennes actuelles pour la FA.

Notre étude se basait sur les recommandations européennes actuelles de l'ESC (3), et sur le rapport de l'ANSM (4). Actuellement, il existe trois AOD commercialisés en France : l'Apixaban, le Rivaroxaban, et le Dabigatran. Les posologies recommandées sont répertoriées dans le **Tableau 1**.

A noter qu'une réduction de posologie du Dabigatran serait à envisager chez les patients de 75 à 80 ans, présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault), présentant une gastrite, une œsophagite, ou un reflux gastro-œsophagien, ou présentant un risque augmenté de saignement. Dans ces cas, une dose pleine ou réduite « doit être choisie après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement ». Nous avons néanmoins convenu, par souci de clarté, de baser notre étude exclusivement sur les critères de réduction de dose « recommandée ».

Les patients étaient catégorisés selon la dose d'AOD prescrite : patients à dose optimale ou non optimale, patients sous-dosés s'ils étaient traités à une dose inférieure à la dose optimale recommandée, et patients sur-dosés s'ils étaient traités à une dose supérieure à la dose optimale recommandée (**Tableau 2**).

A noter que notre étude n'avait pas pour objectif de juger de l'indication correcte ou non de l'anticoagulation par AOD chez les patients inclus.

Tableau 1 : Recommandations et critères de réduction de dose d'AOD

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Dose pleine	5 mg x 2/jour	20 mg x 1/jour	150 mg x 2/jour
Dose réduite	2,5 mg x 2/jour	15 mg x 1/jour	110 mg x 2/jour
Critères de réduction de dose (recommandations)	Au moins 2 critères sur 3 parmi : <ul style="list-style-type: none">• Age \geq 80 ans• Poids \leq 60 kg• Créatinine sérique \geq 133 μmol/L soit 1,5 mg/dL ou insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)	Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine \leq 49 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)	Age \geq 80 ans Traitement concomitant par Vérapamil

Tableau 2 : Définition des groupes en fonction de la dose d’AOD prescrite

	Dose optimale	Dose non optimale Sous-dosage	Sur-dosage
Apixaban	<p>Dose pleine et présence de moins de 2 critères sur 3 parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Poids \leq 60 kg • Créatinine sérique \geq 133 $\mu\text{mol/L}$ soit 1,5 mg/dL <p>ou</p> <p>Dose réduite et présence de minimum 2 critères sur 3 parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Poids \leq 60 kg • Créatinine sérique \geq 133 $\mu\text{mol/L}$ soit 1,5 mg/dL <p>ou</p> <p>Dose réduite et insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)</p>	<p>Dose réduite et présence de moins de 2 critères sur 3 parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Poids \leq 60 kg • Créatinine sérique \geq 133 $\mu\text{mol/L}$ soit 1,5 mg/dL <p>et</p> <p>Absence d’une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)</p>	<p>Dose pleine et présence de minimum 2 critères sur 3 parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Poids \leq 60 kg • Créatinine sérique \geq 133 $\mu\text{mol/L}$ soit 1,5 mg/dL <p>ou</p> <p>Dose pleine et présence d’une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)</p>
Rivaroxaban	<p>Dose pleine et clairance de la créatinine $>$ 49 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault</p> <p>ou</p> <p>Dose réduite et insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine \leq 49 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)</p>	<p>Dose réduite et clairance de la créatinine $>$ 49 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault</p>	<p>Dose pleine et insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine \leq 49 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault)</p>
Dabigatran	<p>Dose pleine et absence des critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Traitement concomitant par Vérapamil <p>ou</p> <p>Dose réduite et au moins un des critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Traitement concomitant par Vérapamil 	<p>Dose réduite et absence des critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Traitement concomitant par Vérapamil 	<p>Dose pleine et au moins un des critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 80 ans • Traitement concomitant par Vérapamil

4. Critères de jugement secondaires

Notre objectif secondaire était de mettre en évidence de potentiels facteurs de mésusage dans la prescription d'AOD dans la FA chez les patients de 75 ans et plus hospitalisés en gériatrie et inclus dans notre étude. Pour cela, nous avons comparé les caractéristiques des patients selon le groupe de dose auquel ils appartenaient (dose optimale, non optimale, sous-dosage et sur-dosage).

a) Caractéristiques des critères de réduction de dose des AOD selon les recommandations

Premièrement, nous avons choisi comme critères de jugement secondaire les caractéristiques correspondantes aux critères de réduction de dose à savoir l'âge en années, le poids corporel en kilogrammes, le taux de créatinine en $\mu\text{mol/L}$, et la clairance de la créatinine en mL/min calculée par la formule de Cockcroft et Gault (**Tableau 1**). Nous avons également émis l'hypothèse que l'estimation de la fonction rénale par l'utilisation d'une formule différente de celle de Cockcroft et Gault serait un potentiel facteur de mésusage dans la prescription d'AOD. Nous avons par conséquent décidé d'inclure le calcul du débit de filtration glomérulaire par la formule CKD-EPI comme critère de jugement secondaire.

b) Caractéristiques personnelles et antécédents médicaux

Nous avons inclus dans la liste des critères de jugement secondaire, comme dans des études précédemment réalisées sur le sujet (12–14,16,18–20), le sexe du patient avec l'hypothèse que ce dernier influencerait la dose d'AOD prescrite.

Une de nos hypothèses secondaires était que le poids corporel du patient mais également son indice de masse musculaire (IMC) ou le taux d'albuminémie pouvaient être des facteurs de mésusage des AOD. Nous avons donc choisi d'inclure dans les critères de jugement secondaire l'IMC exprimé en kg/m^2 comme c'est le cas dans certaines études précédemment citées (12,14,18–20) et le taux d'albuminémie en g/L.

Ensuite, en émettant l'hypothèse qu'il serait un possible facteur de mésusage en AOD, nous avons analysé un terme caractérisant souvent la population âgée : la polyopathie. D'après l'étude de 2013 d'Almirall et Fortin (23), le terme de polyopathie est non consensuel et variablement défini. La définition la plus fréquente, et sur laquelle nous nous sommes basés, est la présence chez un même individu de plus d'une maladie chronique. A noter que, selon l'OMS, « par maladies chroniques, on entend des problèmes de santé qui nécessitent des soins sur le long terme (pendant un certain nombre d'années ou de décennies) et qui comprennent par exemple : le diabète, les maladies cardio-vasculaires, l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive, le cancer, le VIH, la dépression et les incapacités physiques. Il existe de multiples autres affections chroniques mais leur point commun est qu'elles retentissent systématiquement sur les dimensions sociale, psychologique et économique de la vie du malade. » (24).

Comme c'est le cas dans l'étude de McAlister *et al.* (13), nous avons décidé d'inclure la présence de troubles cognitifs dans les critères de jugement secondaire. Nous avons également émis l'hypothèse qu'un antécédent de chute, ou la présence d'un cancer actif diagnostiqué, seraient de

potentiels facteurs de mésusage en AOD dans la FA chez les patients de 75 ans et plus hospitalisés en gériatrie et inclus dans notre étude.

c) Co-prescriptions médicamenteuses

En nous appuyant sur l'étude de Miyazaki *et al.* (18), nous avons émis l'hypothèse que la polymédication serait un potentiel facteur de mésusage en AOD. Pour cela, nous avons inclus ce terme à nos critères de jugement secondaire en nous basant sur la définition du Collège National des Enseignants en Gériatrie (CNEG) (25), caractérisant la polymédication comme la « prise d'au moins cinq médicaments différents par jour ».

Ensuite, en nous basant sur le rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en France (4), nous avons jugé pertinent d'étudier les prescriptions dont l'association avec un AOD est déconseillée ou à effectuer avec précautions. Nous avons par conséquent émis l'hypothèse qu'une co-prescription d'une des thérapeutiques suivantes était un facteur de mésusage en AOD : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les anti-agrégants plaquettaires (AAP), les anti-dépresseurs inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), l'Amiodarone, le Vérapamil, la Quinine, la Carbamazépine, la Phénytoïne, les inhibiteurs de la protéase, et le Millepertuis. Nous avons fait le choix de ne pas inclure les traitements aigus, et les traitements dont l'association avec les AOD est purement contre-indiquée.

d) Risque hémorragique

En nous basant sur les précédentes études réalisées sur le sujet, telles que celle de Ferrat *et al.* (10), ou encore celle de Steinberg *et al.* (14) qui étudie le score américain « ORBIT bleeding score », nous avons inclus la valeur du score HAS-BLED comme critère de jugement secondaire, avec l'hypothèse qu'un score élevé serait un potentiel facteur de mésusage en AOD. Nous l'avons catégorisé comme la HAS dans son guide de parcours de soins de la fibrillation atriale (26), à savoir : un score faible ou modéré de 0 à 2, et un score élevé à partir de 3 points. Nous l'avons calculé suivant les critères de la HAS qui sont : une hypertension artérielle (HTA), une dysfonction rénale (définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique supérieure ou égale à 200 $\mu\text{mol/L}$) ou hépatique (définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine supérieure à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT supérieures à 3 fois la normale), un accident vasculaire cérébral (AVC), un antécédent de saignement, un âge supérieur à 65 ans, l'alcoolisation chronique, et la co-prescription d' AAP ou AINS (**Annexe 2**).

Toujours en se basant sur les précédentes études réalisées sur le sujet, comme celle de Miyazaki *et al.* (18) ou celle de Buchholz *et al.* (19), nous avons également décidé d'inclure l'antécédent hémorragique connu comme critère de jugement secondaire, avec l'hypothèse qu'il serait un facteur de mésusage en AOD. Nous les avons classés en trois catégories suivant la localisation : les saignements d'origine neurologique, digestive, ou autre.

Nous avons également envisagé que les patients seraient plus fréquemment anticoagulés à dose non optimale en AOD en présence d'une pathologie digestive à risque de saignement. Parmi les pathologies digestives à risque hémorragique, nous avons premièrement inclus celles décrites comme indication possible à une réduite de dose du Dabigatran à savoir : une gastrite, une

œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien (4). Ensuite, nous nous sommes basés sur les connaissances actuelles concernant l'hémorragie digestive. Dans le guide « Du symptôme à la prescription en médecine générale » de 2014 (27,28), les auteurs référencent les étiologies connues d'hémorragie digestive :

- La cause la plus fréquente d'hémorragie digestive haute est l'ulcère gastro-duodéal à 35-50 %, l'hémorragie étant la complication la plus fréquente des ulcères gastriques (2%). Ensuite, viennent la rupture de varices œsophagiennes (30%), la gastrite érosive (10 à 20%), le syndrome de Mallory-Weiss (5 à 10%), les tumeurs malignes ou bénignes (5%), l'œsophagite peptique ou la hernie hiatale (5%) puisque 3 % des hémorragies digestives hautes sont dus à une ulcération du collet d'une hernie hiatale, puis des causes plus rares telles que l'ulcération simplex de Dieulafoy, les ectasies vasculaires, une hémobilie, ou une fistule aortoduodénale ;
- Parmi les étiologies d'hémorragie digestive basse, on retrouve tout d'abord la diverticulose colique. L'hémorragie digestive survient dans 3 à 5 % des cas et représente 13 % des complications des diverticuloses coliques. La deuxième cause par ordre de fréquence est l'angiodysplasie colique dont 15 % sont révélées par une hémorragie digestive extériorisée. Parmi les autres causes, nous retrouvons également les lésions tumorales rectocoliques ou grêliques, malignes ou bénignes, et la colite ischémique, inflammatoire, infectieuse, ou médicamenteuse. Les diverticules grêliques ou des varices intestinales dues à une hypertension portale peuvent aussi être responsables d'hémorragie digestive, tout comme des pathologies ano-rectales parmi lesquelles les hémorroïdes, la fissure anale, ou la rectite radique. Sont également retrouvées des causes plus rares telles que l'ulcération simplex de Dieulafoy ou la fistule aortoduodénale.

Toutes ces étiologies de saignement digestif haut ou bas ont été considérées, pour notre étude, comme critère de jugement secondaire en tant que pathologies digestives à risque hémorragique.

Biologiquement, les plaquettes étant un des acteurs principaux de l'hémostase primaire (29), nous avons émis l'hypothèse initiale que le taux de plaquettes (en /mm³) ou l'antécédent connu de thrombopénie seraient des facteurs de mésusage en AOD. De même, nous avons également émis l'hypothèse que les patients étaient plus fréquemment anticoagulés à dose non optimale en AOD en présence d'un taux d'hémoglobine bas ou d'un antécédent connu d'anémie. Nous avons par conséquent inclus ces quatre caractéristiques dans nos critères de jugement secondaires. La définition de l'anémie étant, d'après la Société française d'hématologie (30), un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez l'homme et inférieur à 12 g/dL chez la femme.

5. Analyses statistiques

Le recueil de données a été effectué manuellement à l'aide du logiciel LibreOffice Calc version 6.0. L'analyse descriptive repose sur l'ensemble des variables recueillies pour chaque patient hospitalisé entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 mars 2020, à partir des dossiers médicaux informatisés des services de Court Séjour Gériatrique de la maison de santé protestante de Bagatelle et/ou en Médecine d'Accueil des Urgences 2 (gériatrie) de l'hôpital d'instruction des armées Robert Picqué, en métropole bordelaise.

Nous avons inclus dans notre étude un nombre de patients supérieur au nombre de sujets nécessaires ayant été calculé à 289 avant le début du recueil de données, à l'aide du site internet EpiTools. Les variables qualitatives ont été calculées en valeur absolue et en pourcentage, les variables quantitatives en moyenne et écart-type. Afin de déterminer de potentiels facteurs de mésusage en AOD, les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'un test de Student pour la

comparaison de moyennes, et d'un test de χ^2 pour la comparaison de proportions. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour une p -value $< 0,05$.

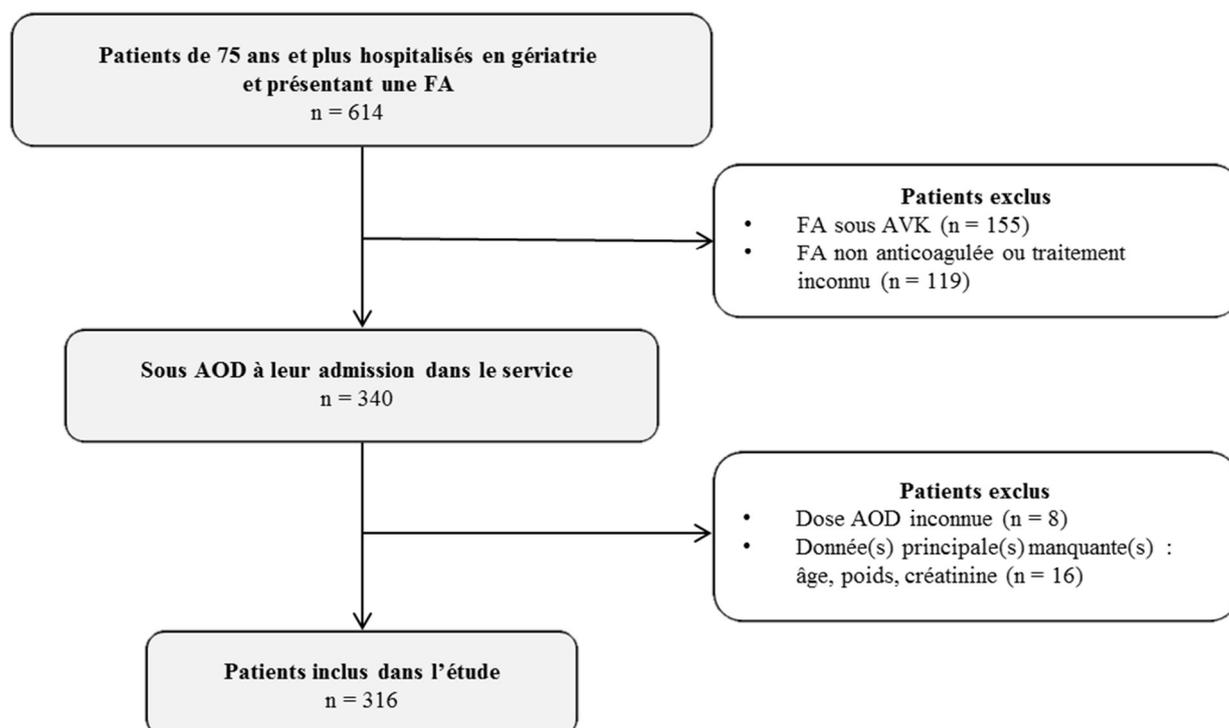
6. Cadre réglementaire

Après concertation des autorités compétentes, l'étude étant observationnelle et rétrospective, aucun dépôt du projet auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) n'était nécessaire en amont de l'étude. De même, l'ensemble des données étant recueilli de manière totalement anonyme, sans recueil de données personnelles (telles qu'un numéro d'identification, le nom, le prénom, ou la date de naissance) aucun dépôt du projet auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) n'était nécessaire en amont de l'étude.

Aucun conflit d'intérêt n'est à déclarer.

RÉSULTATS

Figure 1: Sélection des patients



1. Caractéristiques de la population d'étude

Au total, 316 patients ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 207 étaient traités par Apixaban soit 65,5 %, 84 par Rivaroxaban soit 26,6 %, et seulement 25 par Dabigatran soit 7,9 % des patients inclus.

Les caractéristiques de la population d'étude sont répertoriées dans le **Tableau 3**.

Sur le plan général, la population étudiée était composée à 56,6 % de femmes, l'âge moyen était de 88,4 ans, et 99,4 % des patients étaient considérés polypathologiques.

Les patients pesaient en moyenne 66,1 kg avec un IMC moyen de 24,5 kg/m². Le taux d'albuminémie était de 32,5 g/L en moyenne.

Biologiquement, le taux moyen de créatinémie était de 93,4 µmol/L pour une clairance de la créatinine de 46,4 ml/min en moyenne selon Cockcroft et Gault, et un débit de filtration glomérulaire moyen de 58,8 ml/min/1,73 m² selon la formule CKD-EPI.

Les données révèlent également que 7,6 % des patients avaient un antécédent connu de chute, 40,5% des troubles cognitifs connus, et 11,4 % un cancer actif diagnostiqué.

Sur le plan médicamenteux, 83,9 % de la population était polymédiquée. Parmi les co-prescriptions étudiées, nous pouvons retrouver :

- un traitement AAP dans 10,4 % des cas,
- une prescription d'Amiodarone dans 29,4 % des cas,
- ou encore un traitement par ISRS ou IRSNA dans 18,4 % des cas.

A noter qu'un seul patient était traité au long court par AINS. De plus, notre analyse relevait seulement quatre prescriptions de Vérapamil, et aucune de Carbamazépine, de Phénytoïne, de Quinine, d'inhibiteur de la protéase, ou encore de Millepertuis.

Concernant le risque hémorragique, le score HAS BLED était élevé dans 57,6 % des cas, 18 patients (5,7 %) avaient un antécédent connu d'hémorragie (à 72,2 % d'origine digestive) et 33 (10,4 %) une lésion à risque hémorragique. Le taux moyen d'hémoglobine et de plaquettes étaient respectivement de 11,7g/L et 259 289,8/mm³, avec 8,2 % des patients ayant un antécédent connu d'anémie et 1,3 % de thrombopénie.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population d'étude

Caractéristiques	Population totale (n = 316)
Dose AOD	
Pleine (n, %)	108 (34,2)
Réduite (n, %)	208 (65,8)
Age (années)	88,4 ± 5,6
Sexe féminin (n, %)	179 (56,6)
Poids (kg)	66,1 ± 15,4
IMC (kg/m ²)	24,5 ± 5,2
Créatinémie (µmol/L)	93,4 ± 36,2
Clairance Cockcroft et Gault (ml/min)	46,4 ± 21,2
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	58,8 ± 18,5
Polymédication (n, %)	265 (83,9)
Polypathologie (n, %)	314 (99,4)
Co-prescription (n, %)	
AAP	33 (10,4)
AINS	1 (0,3)
Amiodarone	93 (29,4)
ISRS/IRSNA	58 (18,4)
Vérapamil	4 (1,3)
Carbamazépine	0 (0)
Phénytoïne	0 (0)
Quinine	0 (0)
Inhibiteur de la protéase	0 (0)
Millepertuis	0 (0)
HAS BLED élevé (n, %)	182 (57,6)
Antécédent hémorragique (n, %)	18 (5,7)
Digestive	13 (72,2)
Neurologique	4 (22,2)
Autre origine	1 (5,6)
Lésion à risque (n, %)	33 (10,4)
Taux de plaquettes (/mmol)	259 289,8 ± 89 402,8
Antécédent thrombopénie (n, %)	4 (1,3)
Taux d'hémoglobine (g/dL)	11,7 ± 1,6
Antécédent d'anémie (n, %)	26 (8,2)
Albuminémie (g/L)	32,5 ± 5,0
Antécédent de chute (n, %)	24 (7,6)
Troubles cognitifs (n, %)	128 (40,5)
Cancer actif (n, %)	36 (11,4)

2. Critère de jugement principal : respect des recommandations européennes actuelles sur la prescription des AOD dans la FA chez la population étudiée.

Sur les 316 patients inclus dans notre étude, 72,2 % (228) étaient anticoagulés par un AOD à dose adaptée aux recommandations européennes actuelles (Figure 2) :

- c'était le cas chez 72,9 % des patients traités par Apixaban,
- chez 63,1 % des patients traités par Raviroxaban,
- et chez 96 % des patients traités par Dabigatran.

Par conséquent, 27,8 % des patients étaient traités à une dose non optimale : 9,5% étaient sur-dosés, et 18,4% étaient sous-dosés par rapport à la dose recommandée en fonction des critères de chacun.

En comparant les différents AOD, nous avons retrouvé un taux de patients à dose non optimale de 27,1 % pour l'Apixaban, 36,9 % pour le Rivaroxaban, et de 4 % pour le Dabigatran. Parmi eux, la majorité était sous-dosée avec des taux respectivement de 67,9 %, 61,3 %, et 100 % (Figure 3).

Figure 2: Utilisation des AOD et respect des recommandations européennes actuelles

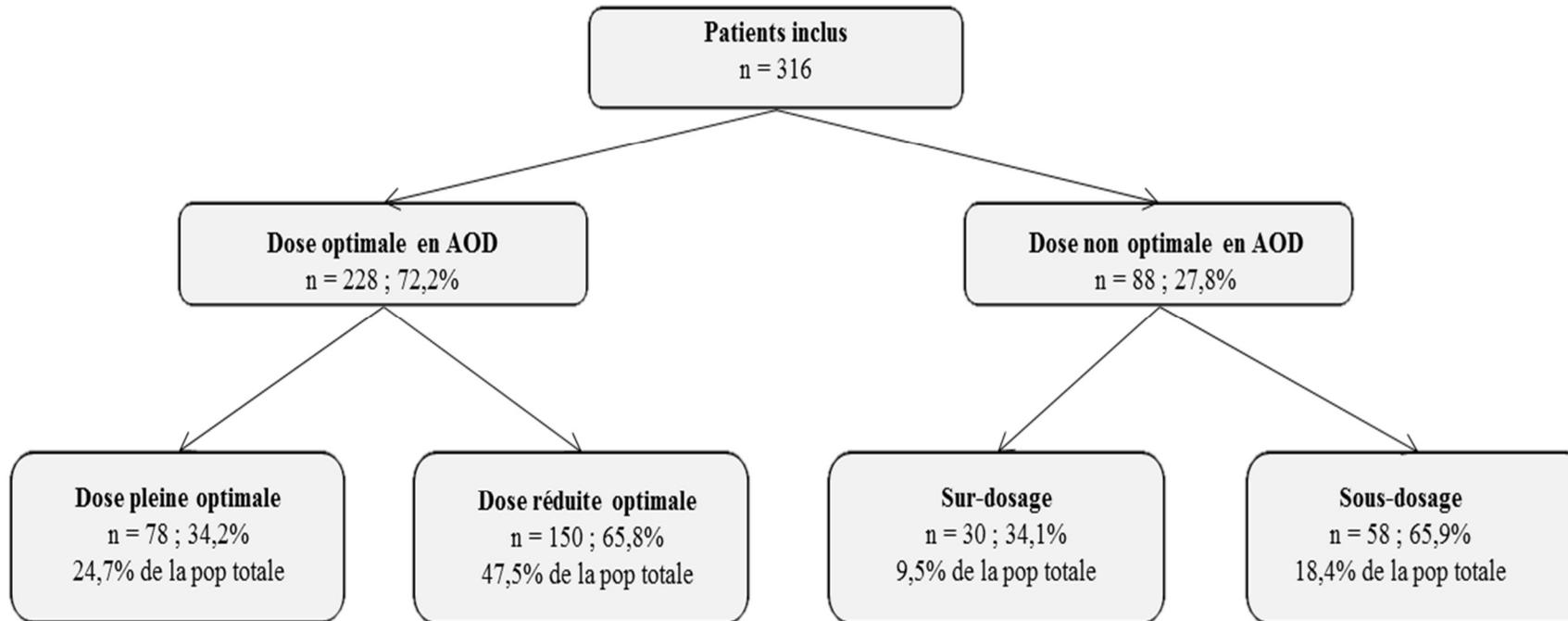
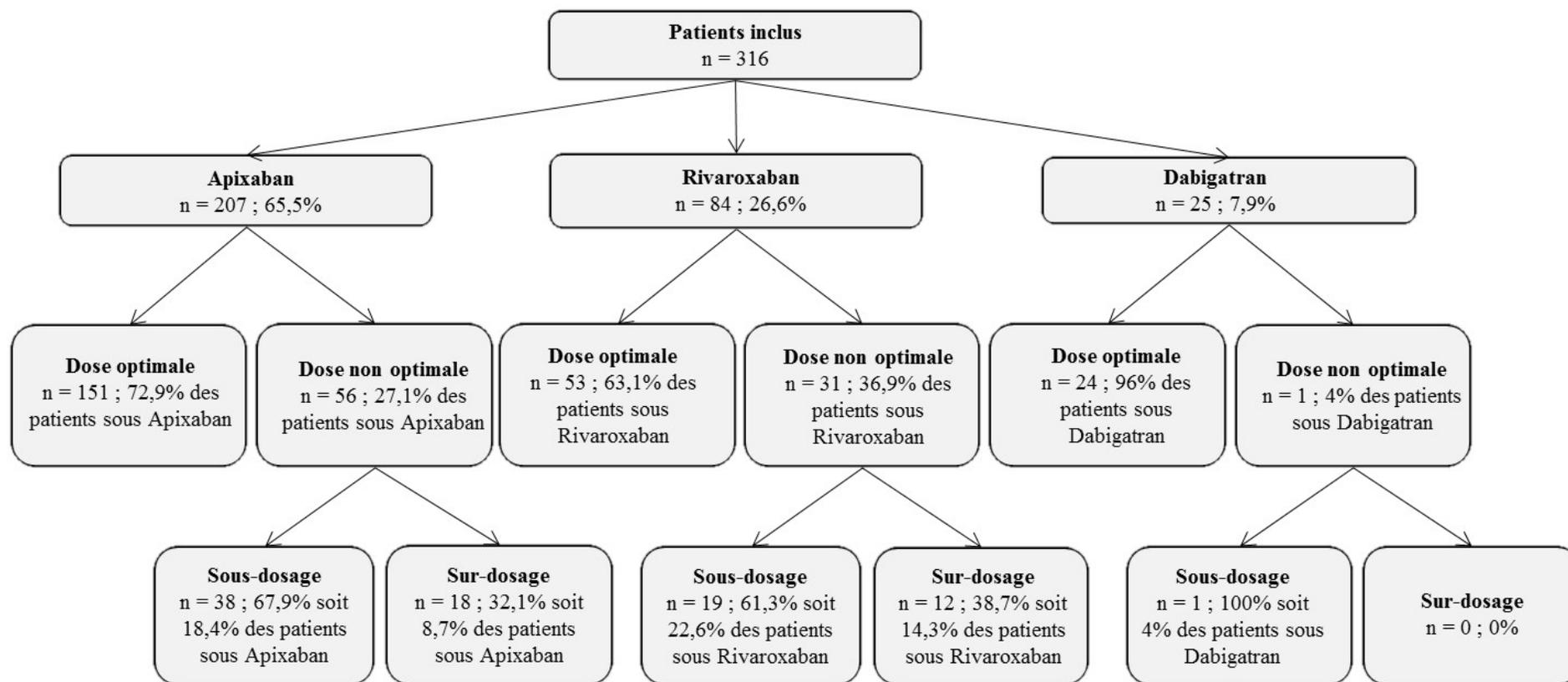


Figure 3: Utilisation de l'Apixaban, du Rivaroxaban, du Dabigatran et respect des recommandations européennes actuelles



a) *Evaluation des prescriptions d'Apixaban (Tableaux 4 à 6)*

Concernant spécifiquement les 207 patients traités par Apixaban, parmi les 72,9 % anticoagulés à dose optimale, 40,4 % l'étaient à dose pleine et 59,6 % à dose réduite. A l'inverse, parmi les 27,1 % anticoagulés à dose non optimale, 32,1 % l'étaient à dose pleine, donc sur-dosés, et 67,9 % à dose réduite, donc sous-dosés.

Au total, parmi les 207 patients sous Apixaban, 18,3 % présentaient un sous-dosage et 8,7 % un sur-dosage (**Figure 3**).

Tableau 4: Description des prescriptions d'Apixaban : évaluation des doses prescrites

Caractéristiques	Dose optimale (n = 151)	Dose non optimale (n = 56)	Sous-dosage (n = 38)	Sur-dosage (n = 18)
Dose pleine (5 mg x2/jour)	61 (40,4)	18 (32,1)	0 (0)	18 (100)
Dose réduite (2,5 mg x2/jour)	90 (59,6)	38 (67,9)	38 (100)	0 (0)

Parmi les patients anti-coagulés à dose optimale, 6 % ne présentaient aucun critère de réduction de dose, 34,4 % en présentaient un, 55,6 % en présentaient deux, et 4 % présentaient les trois. La majorité des patients à dose non optimale ne présentait qu'un seul critère de réduction de dose sur trois (67,9%). Aucun patient ne présentait pour seule indication de réduction de dose une clairance de la créatinine < 30 ml/min. Néanmoins, 4 patients, classés parmi ceux à dose réduite optimale, présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min, taux pour lequel une association avec l'Apixaban est « non recommandée » d'après les recommandations.

Tableau 5 : Description des prescriptions d'Apixaban : critères de réduction de dose (1)

Caractéristiques	Dose optimale (n = 151)	Dose non optimale (n = 56)	Sous-dose (n = 38)	Sur-dose (n = 18)
Critères de réduction (n,%)				
0 critère sur 3	9 (6,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1 critère sur 3	52 (34,4)	38 (67,9)	38 (100)	0 (0)
2 critères sur 3	84 (55,6)	18 (32,1)	0 (0)	18 (100)
3 critères sur 3	6 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault (n, %)				
Entre 15 et 29 mL/min	48 (31,8)	2 (3,6)	0 (0)	2 (11,1)
Inférieure à 15 mL/min	4 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inférieure à 30 ml/min ET moins de 2 critères de réduction de dose sur 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Parmi les 38 patients sous-dosés, 100 % d'entre eux présentaient un seul critère de réduction de dose sur trois :

- dans 94,7 % des cas, il s'agissait d'un âge supérieur ou égal à 80 ans
- et dans 5,3 % des cas, d'un poids inférieur ou égal à 60kg.

A noter que tous les patients sous-dosés présentaient au minimum un critère de réduction de dose sur trois, et aucun ne présentait pour seul critère une créatinémie supérieure ou égale à 133 $\mu\text{mol/L}$ ou une clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault.

Parmi les 18 patients sur-dosés, 18 (100%) d'entre eux présentaient deux critères de réduction de dose sur trois :

- dans 83,3 % des cas il s'agissait d'un âge supérieur ou égal à 80 ans associé à un poids corporel inférieur ou égal à 60kg,
- dans 11,1 % des cas, il s'agissait d'un âge supérieur ou égal à 80 ans associé à un taux de créatinémie supérieur ou égal à 133 $\mu\text{mol/L}$,
- et dans 5,6 % des cas il s'agissait d'un poids inférieur ou égal à 60kg associé à un taux de créatinémie supérieur ou égal à 133 $\mu\text{mol/L}$.

Aucun des patients sur-dosés ne présentait les trois critères de réduction de dose.

Cependant, bien que présentant un taux de créatinine inférieur à 133 $\mu\text{mol/L}$, 2 (11,1%) patients sur-dosés avaient une clairance de la créatinine < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault. Ces deux patients présentaient également les 2 autres critères de réduction (l'âge supérieur ou égal à 80 ans et le poids inférieur ou égal à 60kg).

Tableau 6 : Description des prescriptions d'Apixaban : critères de réduction de dose (2)

Caractéristiques	Sous-dose (n = 38)	Sur-dose (n = 18)
0 critère de réduction sur 3 (n, %)	0 (0)	0 (0)
1 critère de réduction sur 3 (n, %)	38 (100)	0 (0)
Age \geq 80 ans	36 (94,7)	
Poids \leq 60kg	2 (5,3)	
Créatinémie \geq 133 $\mu\text{mol/L}$	0 (0)	
2 critères de réduction sur 3 (n, %)	0 (0)	18 (100)
Age \geq 80 ans et Poids \leq 60kg		15 (83,3)
Age \geq 80 ans et Créatinémie \geq 133 $\mu\text{mol/L}$		2 (11,1)
Poids \leq 60kg et Créatinémie \geq 133 $\mu\text{mol/L}$		1 (5,6)
3 critères de réduction sur 3 (n, %)	0 (0)	0 (0)
Clairance de la créatinine < 30 mL/min selon la formule de Cockcroft et Gault) (n,%)	0 (0)	2 (11,1)

b) *Evaluation des prescriptions de Rivaroxaban (Tableaux 7 et 8)*

Concernant les 84 patients traités par Rivaroxaban, parmi les 63,1 % anticoagulés à dose optimale, 30,2 % l'étaient à dose pleine et 69,8 % à dose réduite. A l'inverse, parmi les 36,9 % anticoagulés à dose non optimale, 38,7 % l'étaient à dose pleine, donc sur-dosés, et 61,3 % à dose réduite, donc sous-dosés.

Dans notre étude, parmi les 84 patients sous Rivaroxaban, 22,6 % étaient sous-dosés et 14,3 % sur-dosés (Figure 3).

A noter que parmi les 19 patients sous-dosés, 15 étaient anticoagulés par 15mg de Rivaroxaban et 4 patients par 10mg de Rivaroxaban.

Tableau 7 : Description des prescriptions de Rivaroxaban : évaluation des doses prescrites

Caractéristiques	Dose optimale (n = 53)	Dose non optimale (n = 31)	Sous-dose (n = 19)	Sur-dose (n = 12)
Dose pleine (20 mg/jour)	16 (30,2)	12 (38,7)	0 (0)	12 (100)
Dose réduite (15 ou 10 mg/jour)	37 (69,8)	19 (61,3)	19 (100)	0 (0)

Pour rappel, la dose pleine de Rivaroxaban est de 20 mg par jour. Il possède un seul critère de réduction de dose à 15 mg par jour : une clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault inférieure ou égale à 49 mL/min. Son utilisation n'est pas recommandée pour une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min. Dans notre étude, aucun patient sous Rivaroxaban ne présentait de clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min. La totalité des patients sur-dosés présentait une clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min.

A noter que parmi les 19 patients sous-dosés, 2 d'entre eux présentaient bien un critère de réduction de dose avec une clairance de la créatinine entre 15 et 49 mL/min, mais ces patients étaient traités par 10 mg par jour de Rivaroxaban au lieu des 15 mg recommandés. C'est pour cette raison que nous avons choisi de les inclure au groupe de patients sous-dosés

Tableau 8 : Description des prescriptions de Rivaroxaban : critère de réduction de dose

Caractéristiques	Dose optimale (n = 53)	Dose non optimale (n = 31)	Sous-dose (n = 19)	Sur-dose (n = 12)
Clairance de la créatinine Cockcroft et Gault (n, %)				
< 15 mL/min	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
15 - 49 mL/min	35 (66,0)	14 (45,2)	2 (10,5)	12 (100)
> 49 mL/min	18 (34,0)	17 (54,8)	17 (89,5)	0 (0)

c) Evaluation des prescriptions de Dabigatran (Tableau 9)

Parmi les 25 patients anticoagulés par Dabigatran, seul un avait une prescription de dose jugée non optimale car sous-dosée.

En regardant plus attentivement les caractéristiques de ce patient celles-ci entraînent, selon les recommandations actuelles, dans la catégorie de « réduction de posologie à envisager » au cas par cas : Age de 75 à 80 ans, une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL/min selon la formule Cockcroft et Gault), la présence d'un RGO, d'une gastrite, d'une œsophagite ou un risque augmenté de saignement.

En effet, ce patient était âgé de 75 ans, poly-pathologique, polymédiqué, et avait un taux de créatinémie de 138 $\mu\text{mol/L}$ pour une clairance de la créatinine à 48,1 mL/min selon Cockcroft et Gault. Il n'avait pas de troubles cognitifs connus, pesait 83 kg pour un IMC à 30 kg/m² et avait un taux d'albuminémie à 39 g/L. Il ne présentait pas d'antécédent connu d'hémorragie, de thrombopénie, ou d'anémie, avait un score de HAS BLED faible, et n'avait aucune lésion à risque hémorragique.

Tableau 9 : Description des prescriptions de Dabigatran

Caractéristiques	Dose optimale (n = 24)	Dose non optimale (n = 1)	Sous-dose (n = 1)	Sur-dose (n = 0)
Dose Dabigatran				
Pleine (150 mg x2/jour)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	
Réduite (110 mg x2/jour)	23 (95,8)	1 (100)	1 (100)	
Age (années)	89 ,0 ± 4,6	75,0 ± 0	75,0 ± 0	
Sexe féminin (n, %)	14 (58,3)	0 (0)	0 (0)	
Poids (kg)	63,0 ± 12,7	83,0 ± 0	83,0 ± 0	
IMC (kg/m ²)	24,1 ± 4,9	30,0 ± 0	30,0 ± 0	
Créatinémie (µmol/L)	79,3 ± 30,3	138,0 ± 0	138,0 ± 0	
Clairance de la créatinine Cockcroft et Gault (mL/min)	49,9 ± 19,2	48,1 ± 0	48,1 ± 0	
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	67,6 ± 16	43 ± 0	43 ± 0	
Polymédication (n, %)	20 (83,3)	1 (100)	1 (100)	
Polypathologie (n, %)	24 (100)	1 (100)	1 (100)	
Co-prescription (n, %)				
AAP	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AINS	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	
Amiodarone	6 (25,0)	0 (0)	0 (0)	
ISRS/IRSNA	3 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
Vérapamil	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HAS BLED élevé	11 (45,8)	0 (0)	0 (0)	
Antécédent hémorragique (n, %)				
Digestive	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Neurologique				
Autre origine				
Lésion à risque (n, %)	4 (16,7)	0 (0)	0 (0)	
Taux de plaquettes (/mmol)	275 583,3 ± 72 666,4	224 000,0 ± ,0,0	224 000,0 ± ,0,0	
Antécédent thrombopénie (n, %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Taux d'hémoglobine (g/dL)	11,7 ± 1,7	13,0 ± 0,0	13,0 ± 0,0	
Antécédent d'anémie (n, %)	2 (8,3)	0 (0)	0 (0)	
Albuminémie (g/L)	34,0 ± 4,3	39,0 ± 0,0	39,0 ± 0,0	
Antécédent de chute (n, %)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	
Troubles cognitifs (n, %)	12 (50,0)	0 (0)	0 (0)	
Cancer actif (n, %)	2 (8,3)	0 (0)	0 (0)	

3. Critères de jugement secondaires : comparaison des groupes en fonction de la dose d'AOD selon les recommandations pour la FA chez la population étudiée.

Parmi les patients traités à dose optimale d'AOD comme parmi ceux à dose non optimale, environ 1/3 des patients étaient traités à dose pleine, et 2/3 à dose réduite (Figure 2).

a) Analyse des patients anti-coagulés à dose non optimale (Tableau 10)

En comparant les patients anticoagulés à dose optimale et ceux anticoagulés à dose non optimale, nous avons pu noter que l'âge moyen n'était pas significativement différent dans chaque groupe. Il y avait autant de femmes chez les patients à dose optimale que ceux à dose non optimale (57% environ).

Le taux moyen de créatinémie était significativement supérieur chez les patients à dose optimale en comparaison à ceux à dose non optimale avec respectivement un taux de 95,7 $\mu\text{mol/L}$ et 87,67 $\mu\text{mol/L}$. Cependant, aucune différence significative n'était retrouvée quant à la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault (45,7 mL/min chez les patients à dose optimale et 48,3 mL/min chez ceux à dose non optimale) et le débit de filtration glomérulaire selon la formule de CKD-EPI (57,9 mL/min/1,73 m² chez les patients à dose optimale et selon la formule CKD-EPI. 61,2 mL/min/1,73 m² selon la formule CKD-EPI).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le poids corporel moyen ou l'IMC, évalués respectivement à 65,2kg et 24,2kg/m² chez les patients à dose optimale et à 68,5kg et 25,2kg/m² chez ceux à dose non optimale. Le taux d'albuminémie moyen n'était également pas significativement différent entre les groupes.

Quel que soit le groupe étudié, la proportion de patients polypathologiques représentait la quasi-totalité des patients et plus de trois quart des patients étaient polymédiqués (85,5% chez les patients à dose optimale et 79,5% chez ceux à dose non optimale), sans différence significative. Par rapport aux patients anticoagulés à dose optimale, il y avait significativement moins de co-prescription d'Amiodarone chez les patients à dose non optimale, sans différence significative quant aux co-prescriptions d'AAP ou d'ISRS/IRSNA. A noter qu'un seul patient était également traité par AINS au long court, avec une dose optimale d'anticoagulant.

Concernant le risque hémorragique, 59,2 % des patients à dose optimale et 53,4 % de ceux à dose non optimale présentaient un score HAS BLED élevé, sans différence significative entre les groupes. La proportion de patients présentant une lésion à risque hémorragique n'était pas significativement différente entre les deux groupes (9,7% chez les patients à dose optimale et 12,5 % chez ceux à dose optimale). Il n'existait également pas de différence significative quant à l'antécédent connu de thrombopénie ou d'anémie (respectivement à 0,9 % et 7,9 % dans le groupe anti-coagulé à dose optimale, et 2,3 % et 9,1 % dans le groupe anti-coagulé à dose optimale), ainsi que pour les taux moyen de plaquettes et d'hémoglobine.

La proportion de patients présentant un antécédent connu de chute était de 7,9 % chez les personnes anticoagulées à dose optimale contre 6,8 % chez celles à dose non optimale, sans différence significative mise en évidence entre les groupes. Et ils étaient environ 40 % à présenter des troubles cognitifs dans les deux groupes.

Les proportions de patients sous AOD présentant un cancer actif diagnostiqué n'étaient pas significativement différentes, représentant 11 % des patients à dose optimale et 12,5 % de ceux à dose non optimale.

Tableau 10 : Analyse des patients à dose non optimale d'AOD

Caractéristiques	Dose optimale (n = 228)	Dose non optimale (n = 88)	p valeur
Age (années)	88,5 ± 5,6	88,1 ± 5,6	p = 0.53
Sexe féminin (n,%)	129 (56,6)	50 (56,8)	p = 0.97
Poids (kg)	65,2 ± 15,9	68,5 ± 13,5	p = 0.07
IMC (kg/m ²)	24,2 ± 5,3	25,2 ± 4,6	p = 0.12
Créatinémie (µmol/L)	95,7 ± 38,7	87,7 ± 27,8	p = 0.04
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	45,7 ± 23,3	48,3 ± 14,4	p = 0.23
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	57,9 ± 19,5	61,2 ± 15,4	p = 0.12
Polymédication (n, %)	195 (85,5)	70 (79,5)	p = 0.20
Polypathologie (n, %)	228 (100)	86 (97,7)	p = 0.08
Co-prescription (n, %)			
AAP	22 (9,6)	11 (12,5)	p = 0.46
AINS	1 (0,4)	0 (0)	p = 1
Amiodarone	75 (32,9)	18 (20,5)	p = 0.03
IRS/IRSNA	44 (19,3)	14 (15,9)	p = 0.49
Vérapamil	2 (0,9)	2 (2,3)	p = 0.31
HAS BLED élevé	135 (59,2)	47 (53,4)	p = 0.35
Antécédent hémorragique (n, %)	16 (7,0)	2 (2,3)	p = 0.17
Digestive	11 (68,8)	2 (100)	
Neurologique	4 (25,0)	0 (0)	
Autre origine	1 (6,3)	0 (0)	
Lésion à risque (n, %)	22 (9,7)	11 (12,5)	p = 0.46
Taux de plaquettes (/mmol)	262 462,6 ± 86 943,9	251 011,5 ± 95 023,6	p = 0.33
Antécédent thrombopénie (n, %)	2 (0,9)	2 (2,3)	p = 0.31
Taux d'hémoglobine (g/dL)	11,7 ± 1,6	11,6 ± 1,6	p = 0.58
Antécédent d'anémie (n, %)	18 (7,9)	8 (9,1)	p = 0.73
Albuminémie (g/L)	32,7 ± 5,0	31,9 ± 4,9	p = 0.19
Antécédent de chute (n, %)	18 (7,9)	6 (6,8)	p = 0.75
Troubles cognitifs (n, %)	93 (40,8)	35 (39,8)	p = 0.87
Cancer actif (n, %)	25 (11,0)	11 (12,5)	p = 0.70

Les critères de réduction de doses différant entre les trois AOD, nous avons choisi de comparer séparément les patients sous Apixaban et ceux sous Rivaroxaban pour les critères majeurs à savoir : l'âge, le poids corporel, le créatinémie, et la clairance ou le débit de filtration glomérulaire.

Le nombre de patients anticoagulés à dose non optimale de Dabigatran étant très faible (1 patient parmi les 25 traités par Dabigatran), cet AOD n'a volontairement pas été inclus à cette analyse.

- Analyse des patients anti-coagulés à dose non optimale d'Apixaban (Tableau 11)

En comparant les patients anti coagulés à dose optimale d'Apixaban et ceux anti coagulés à dose non optimale, nous avons pu remarquer que les moyennes d'âge et de poids corporel n'étaient pas significativement différentes, avec un âge moyen de 88,5 ans et un poids corporel moyen de 65,3kg dans le groupe à dose optimale d'Apixaban contre 87,6 ans et 68,9kg dans le groupe à dose non optimale.

Le taux moyen de créatinémie était significativement supérieur chez les patients à dose optimale en comparaison à ceux à dose non optimale avec respectivement un taux moyen de 100,6 $\mu\text{mol/L}$ et 88,3 $\mu\text{mol/L}$. Le débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI était significativement inférieur chez les patients à dose optimale (55,9 ml/min/1,73 m²) en comparaison à ceux à dose non optimale (61,1 ml/min/1,73 m²). Cependant, les clairances de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault ne présentaient pas de différence significative dans les deux groupes.

Tableau 11 : Analyse des patients à dose non optimale d'Apixaban

Caractéristiques	Dose optimale (n = 151)	Dose non optimale (n = 56)	p valeur
Age (années)	88,5 ± 5,7	87,6 ± 4,7	p = 0.26
Poids (kg)	65,3 ± 16,8	68,9 ± 13,4	p = 0.12
Créatinémie ($\mu\text{mol/L}$)	100,6 ± 42,0	88,3 ± 24,4	p = 0.01
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	44,5 ± 24,3	48,4 ± 13,6	p = 0.15
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m²)	55,9 ± 20,4	61,1 ± 14,5	p = 0.04

- Analyse des patients anti-coagulés à dose non optimale de Rivaroxaban (Tableau 12)

Les groupes de patients anti-coagulés par Rivaroxaban, que cela soit à dose optimale ou non, ne présentaient pas de différence significative quant aux moyennes d'âge ou de poids corporel, taux de créatinémie, débit de filtration glomérulaire ou clairance de la créatinine.

Tableau 12 : Analyse des patients à dose non optimale de Rivaroxaban

Caractéristiques	Dose optimale (n = 53)	Dose non optimale (n = 31)	p valeur
Age (années)	88,3 ± 5,4	89,3 ± 6,6	p = 0.49
Poids (kg)	66,0 ± 14,5	67,2 ± 13,7	p = 0.72
Créatinémie (µmol/L)	89,2 ± 28,0	84,8 ± 32,1	p = 0.54
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	47,3 ± 21,9	48,3 ± 15,9	p = 0.82
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	59,3 ± 17,0	61,9 ± 16,8	p = 0.50

b) Analyse des patients sous-dosés en AOD (Tableau 13)

En comparant les patients sous-dosés à ceux anticoagulés à une dose pleine et optimale d'AOD, nous avons pu remarquer que les patients sous-dosés étaient significativement plus âgés (88 ans contre 84,6 ans en moyenne). Il y avait également significativement plus de patients du sexe féminin dans le groupe sous-dosé (48,3 % contre 30,8%).

Le poids corporel était significativement inférieur dans le groupe de patients sous dosés avec une moyenne de 74,2kg contre 78,8kg chez les patients à dose pleine optimale. Il n'y avait cependant pas de différence significative entre les groupes quant à l'IMC moyen ou le taux d'albuminémie, respectivement à, approximativement, 27 kg/m² et 32 g/L dans les deux groupes.

Malgré un taux moyen de créatinémie et un débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI non significativement différents entre les deux groupes, la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault était significativement inférieure chez les patients sous-dosés (55,2 mL/min) en comparaison avec les patients anticoagulés à dose pleine optimale (65,3 mL/min).

Quel que soit le groupe étudié, la proportion de patients polypathologiques représentait la quasi-totalité des patients et plus de trois quart des patients étaient polymédiqués (87,2% chez les patients à dose pleine optimale et 82,8% chez ceux sous-dosés), sans différence significative mise en évidence entre les groupes.

Les deux groupes ne présentaient pas de différence significative quant à la proportion de patients ayant une co-prescription en AAP, Amiodarone, ou d'ISRS/IRSNA. A noter qu'aucun patient n'était conjointement traité par AINS au long court.

Concernant le risque hémorragique, 61,5 % des patients à dose optimale et 51,7 % de ceux à dose non optimale présentaient un score HAS BLED élevé, sans différence significative entre les groupes. La proportion de patients présentant un antécédent hémorragique connu ou une lésion à risque hémorragique n'était pas non plus significativement différente entre les deux groupes (respectivement 9,0 % et 6,4 % chez les patients à dose pleine optimale, 3,5 % et

12,1 % chez les patients sous-dosés). Il n'existait également pas de différence entre les groupes quant à l'antécédent connu de thrombopénie ou d'anémie, ainsi que les taux moyens de plaquettes et d'hémoglobine.

Dans les deux groupes, les patients étaient environ 36 % à présenter des troubles cognitifs. Ils étaient 11,5 % à avoir un antécédent connu de chute et 9 % un cancer actif diagnostiqué dans le groupe à dose pleine optimale, contre 6,9 % et 17,2 % chez les patients sous-dosés, sans différence significative mise en évidence entre les groupes.

Tableau 13 : Analyse des patients sous-dosés en AOD

Caractéristiques	Dose pleine optimale (n = 78)	Sous-dosage (n = 58)	p valeur
Age (années)	84,6 ± 5,6	88,0 ± 4,7	<i>p</i> < 0.001
Sexe féminin (n, %)	24 (30,8)	28 (48,3)	<i>p</i> = 0.04
Poids (kg)	78,8 ± 25,75	74,2 ± 11,6	<i>p</i> = 0.04
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 5,82	26,9 ± 4,5	<i>p</i> = 0.47
Créatinémie (µmol/L)	84,1 ± 21,0	82,5 ± 21,0	<i>p</i> = 0.67
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	65,3 ± 24,8	55,2 ± 12,1	<i>p</i> = 0.002
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	67,5 ± 14,8	65,2 ± 13,9	<i>p</i> = 0.37
Polymédication (n, %)	68 (87,2)	48 (82,8)	<i>p</i> = 0.47
Polypathologie (n, %)	78 (100)	56 (96,6)	<i>p</i> = 0.18
Co-prescription (n, %)			
AAP	9 (11,54)	8 (13,8)	<i>p</i> = 0.69
AINS	0 (0)	0 (0)	
Amiodarone	23 (29,5)	2 (3,5)	<i>p</i> = 0.10
IRS/IRSNA	18 (23,1)	10 (17,2)	<i>p</i> = 0.27
Vérapamil	1 (1,28)	2 (3,5)	<i>p</i> = 0.58
HAS BLED élevé	48 (61,5)	30 (51,7)	<i>p</i> = 0.25
Antécédent hémorragique (n, %)	7 (9,0)	2 (3,5)	<i>p</i> = 0.30
Digestive	3 (42,9)	2 (100)	
Neurologique	3 (42,9)	0 (0)	
Autre origine	1 (14,3)	0 (0)	
Lésion à risque (n, %)	5 (6,4)	7 (12,1)	<i>p</i> = 0.25
Taux de plaquettes (/mmol)	258 038,5 ± 93 994,9	250 175,4 ± 96 466,0	<i>p</i> = 0.64
Antécédent thrombopénie (n, %)	1 (1,28)	2 (3,5)	<i>p</i> = 0.58
Taux d'hémoglobine (g/dL)	12,1 ± 1,8	11,6 ± 1,6	<i>p</i> = 0.09
Antécédent d'anémie (n, %)	4 (5,1)	4 (6,9)	<i>p</i> = 0.72
Albuminémie (g/L)	32,5 ± 5,4	32,0 ± 4,5	<i>p</i> = 0.59
Antécédent de chute (n, %)	9 (11,5)	4 (6,9)	<i>p</i> = 0.56
Troubles cognitifs (n, %)	28 (35,9)	21 (36,2)	<i>p</i> = 0.97
Cancer actif (n, %)	7 (9)	10 (17,2)	<i>p</i> = 0.15

- Analyse des patients sous-dosés en Apixaban (Tableau 14)

En comparant spécifiquement les patients anticoagulés à dose pleine optimale d'Apixaban et les patients sous-dosés, nous avons pu noter que le groupe sous-dosé était significativement plus âgé, avec une moyenne de 88,2 ans contre 85,3 ans dans le groupe à dose pleine optimale.

Les moyennes de poids corporel n'étaient pas significativement différentes (79,4 kg dans le groupe à dose pleine optimale d'Apixaban contre 74,5 kg dans le groupe sous-dosé).

La clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault était significativement plus faible chez les patients sous-dosés avec une moyenne de 53,8 mL/min contre 62,6 mL/min pour les patients à dose pleine optimale. Les taux moyens de créatinémie et de débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI ne présentaient, eux, pas de différence significative entre les groupes.

Tableau 14 : Analyse des patients sous-dosés en Apixaban

Caractéristiques	Dose pleine optimale (n = 61)	Sous-dosage (n = 38)	p valeur
Age (années)	85,3 ± 5,6	88,2 ± 4,7	p = 0.007
Poids (kg)	79,4 ± 13,9	74,5 ± 11,0	p = 0.06
Créatinémie (µmol/L)	88,2 ± 20,6	85,1 ± 19,3	p = 0.45
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	62,6 ± 24,8	53,8 ± 12,5	p = 0.02
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	65,5 ± 14,4	63,6 ± 13,3	p = 0.51

- Analyse des patients sous-dosés en Rivaroxaban (Tableau 15)

Concernant le Rivaroxaban, le groupe sous-dosé était significativement plus âgé, avec une moyenne de 88,3 ans contre 82,6 ans dans le groupe à dose pleine optimale.

Les moyennes de poids corporel n'étaient pas significativement différentes (75,8 kg dans le groupe à dose pleine optimale de Rivaroxaban contre 73,0 kg dans le groupe sous-dosé) ainsi que les taux moyens de créatinémie et de débit de filtration glomérulaire selon la formule CKD-EPI. Cependant, la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault était significativement plus faible chez les patients sous-dosés avec une moyenne de 58,2 mL/min contre 73,4 mL/min pour les patients à dose pleine optimale.

Tableau 15 : Analyse des patients sous-dosés en Rivaroxaban

Caractéristiques	Dose pleine optimale (n = 16)	Sous-dosage (n = 19)	p valeur
Age (années)	82,6 ± 4,8	88,3 ± 3,8	p < 0.001
Poids (kg)	75,8 ± 13,1	73,0 ± 12,8	p = 0.55
Créatinémie (µmol/L)	69,1 ± 15,4	74,4 ± 19,0	p = 0.38
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	73,4 ± 21,7	58,2 ± 10,8	p = 0.02
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	73,8 ± 14,2	69,6 ± 13,8	p = 0.39

c) Analyse des patients sur-dosés en AOD (Tableau 16)

Le groupe de patients anticoagulés à dose réduite optimale et le groupe de patients sur-dosés n'étaient pas significativement différents concernant l'âge, le poids corporel, l'IMC ou le taux d'albuminémie. En effet, la moyenne d'âge était de 90,5 ans dans le groupe à dose réduite optimale et de 88,1 ans dans le groupe sur-dosés. Le poids corporel moyen était approximativement de 57-58 kg dans les deux groupes, l'IMC d'environ 22 kg/m² et le taux d'albumine de 32 g/L environ. Il n'y avait également pas de différence significative quant à la proportion de femmes chez les patients à dose réduite optimale que chez ceux sur-dosés (70% environ).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes quant à la fonction rénale. Le taux moyen de créatinémie était de 101,7 µmol/L chez les patients traités à dose réduite optimale d'AOD, pour une clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault de 35,6 mL/min et un DFG selon la formule CKD-EPI de 52,9 ml/min/1,73 m². Ils étaient respectivement de 97,6 µmol/L, 35,1 mL/min et 53,4 ml/min/1,73 m² chez les patients sur-dosés.

Quel que soit le groupe étudié, tous les patients étaient polypathologiques et plus de trois quart des patients étaient polymédiqués (84,7% chez les patients à dose optimale et 73,3% chez ceux à dose non optimale), sans différence significative. Les proportions de co-prescriptions d'AAP, Amiodarone, ISRS/IRSNA ou AINS ne présentaient pas de différence significative.

Le risque hémorragique global n'était pas significativement différent entre les groupes. Plus de la moitié des patients présentaient un score HAS BLED élevé. La proportion de patients présentant une lésion à risque hémorragique s'élevait à 11,3 % dans le groupe à dose réduite optimale et à 13,3 % dans le groupe sur-dosé. Aucun des patients sur-dosés en AOD ne présentait d'antécédent hémorragique connu, contre 6 % des patients à dose réduite optimale. Il n'existait également pas de différence significative quant à l'antécédent connu de thrombopénie ou d'anémie ainsi que dans les moyennes des taux de plaquettes et d'hémoglobine.

Dans les deux groupes, ils étaient environ 6 % à présenter un antécédent connu de chute. 46,7 % des patients sur-dosés avaient des troubles cognitifs connus, et 3,3 % un cancer actif diagnostiqué, contre respectivement 43,3 % et 12 % chez les patients anticoagulés à dose réduite optimale, sans différence significative mise en évidence.

Tableau 16 : Analyse des patients sur-dosés en AOD

Caractéristiques	Dose réduite optimale (n = 150)	Sur-dosage (n = 30)	p valeur
Age (années)	90,5 ± 4,37	88,1 ± 7,1	p = 0.09
Sexe féminin (n, %)	105 (70)	22 (73,3)	p = 0.71
Poids (kg)	58,2 ± 14,3	57,4 ± 9,7	p = 0.71
IMC (kg/m ²)	22,4 ± 4,0	22,1 ± 2,8	p = 0.61
Créatinémie (µmol/L)	101,7 ± 44,1	97,6 ± 35,5	p = 0.59
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	35,6 ± 14,3	35,1 ± 7,6	p = 0.82
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	52,9 ± 19,9	53,4 ± 15,1	p = 0.89
Polymédication (n, %)	127 (84,7)	22 (73,3)	p = 0.13
Polypathologie (n, %)	150 (100)	30 (100)	p = 1
Co-prescription (n, %)			
AAP	13 (8,7)	3 (10,0)	p = 0.73
AINS	1 (0,7)	0 (0)	p = 1
Amiodarone	52 (34,7)	0 (0)	p = 0.40
IRS/IRSNA	26 (17,3)	8 (26,7)	p = 0.93
Vérapamil	0 (0)	0 (0)	
HAS BLEED élevé	87 (58,0)	17 (56,7)	p = 0.89
Antécédent hémorragique (n, %)	9 (6,0)	0 (0)	p = 0.36
Digestive	8 (88,9)	0 (0)	
Neurologique	1 (11,1)	0 (0)	
Autre origine	0 (0)	0 (0)	
Lésion à risque (n, %)	17 (11,3)	4 (13,3)	p = 0.76
Taux de plaquettes (/mmol)	264 778,5 ± 82 920,3	252 600,0 ± 92 200,0	p = 0.51
Antécédent thrombopénie (n, %)	1 (0,7)	0 (0)	p = 1
Taux d'hémoglobine (g/dL)	11,5 ± 1,5	11,5 ± 1,6	p = 0.86
Antécédent d'anémie (n, %)	14 (9,3)	4 (13,3)	p = 0.51
Albuminémie (g/L)	32,8 ± 4,7	31,6 ± 5,6	p = 0.28
Antécédent de chute (n, %)	9 (6,0)	2 (6,7)	p = 1
Troubles cognitifs (n, %)	65 (43,3)	14 (46,7)	p = 0.74
Cancer actif (n, %)	18 (12,0)	1 (3,3)	p = 0.21

- Analyse des patients sur-dosés en Apixaban (Tableau 17)

Concernant spécifiquement les patients anticoagulés par Apixaban, ceux à dose réduite optimale étaient plus âgés (90,7 ans en moyenne) que les patients sur-dosés (86,4 ans).

Les moyennes de poids corporel n'étaient pas significativement différentes : 55,8 kg dans le groupe à dose réduite optimale contre 57,1 kg dans le groupe sous-dosé.

Bien que les taux moyens de créatinémie et de DFG, selon la formule CKD-EPI, ne présentaient pas de différence significative entre les groupes, la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault était significativement plus importante chez les patients sur-dosés avec une moyenne de 36,9 mL/min contre 32,2 mL/min pour les patients à dose réduite optimale.

Tableau 17 : Analyse des patients sur-dosés en Apixaban

Caractéristiques	Dose réduite optimale (n = 90)	Sur-dosage (n = 18)	p valeur
Age (années)	90,7 ± 4,7	86,4 ± 4,5	p = 0.002
Poids (kg)	55,8 ± 10,9	57,1 ± 9,9	p = 0.64
Créatinémie (µmol/L)	108,9 ± 50,0	95,2 ± 31,5	p = 0.15
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	32,2 ± 14,0	36,9 ± 7,1	p = 0.04
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	49,4 ± 21,3	55,9 ± 15,6	p = 0.15

- Analyse des patients sur-dosés en Rivaroxaban (Tableau 18)

En comparant les patients anti-coagulés par Rivaroxaban à dose réduite optimale et les patients sur-dosés, aucune différence significative n'était mise en évidence quant à l'âge, le poids, ou la fonction rénale. La moyenne d'âge était de 88,3 ans dans le groupe à dose réduite optimale et de 90,8 ans dans le groupe sur-dosé ; les patients à dose réduite optimale pesaient en moyenne 66 kg contre 58 kg chez les sur-dosés ; la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault était de 36 mL/min dans le groupe à dose réduite optimale et de 32,4 mL/min dans le groupe sur-dosé.

Tableau 18 : Analyse des patients sur-dosés en Rivaroxaban

Caractéristiques	Dose réduite optimale (n = 37)	Sur-dosage (n = 12)	p valeur
Age (années)	88,3 ± 5,4	90,8 ± 9,2	p = 0.99
Poids (kg)	66,0 ± 14,5	58 ± 9,2	p = 0.29
Créatinémie (µmol/L)	97,9 ± 27,8	101,3 ± 40,5	p = 0.79
Clairance Cockcroft et Gault (mL/min)	36,0 ± 8,0	32,4 ± 7,6	p = 0.19
DFG CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	53,0 ± 13,9	49,7 ± 13,6	p = 0.50

DISCUSSION

Dans cette étude, la bonne prescription des AOD dans le cadre de la prévention du risque thromboembolique dans la FA a été évaluée à partir d'un registre de patients de 75 ans et plus hospitalisés dans le service de Court Séjour Gériatrique de la maison de santé protestante (MSP) de Bagatelle et/ou en Médecine d'Accueil des Urgences 2 (gériatrie) de l'hôpital d'instruction des armées (HIA) Robert Picqué, en métropole bordelaise.

Il a été observé que plus d'un quart (27,8%) des patients étaient traités à dose non optimale d'après les recommandations européennes actuelles, le sous-dosage représentant la majorité des mésusages. A notre connaissance, moins d'études ont analysé la bonne prescription des AOD dans le cadre de la FA chez la population âgée uniquement, population pourtant plus fragile, polypathologique, présentant un risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses non négligeable.

1. Critère de jugement principal : le respect des recommandations européennes actuelles sur la prescription des AOD dans la FA

Dans notre étude, 72,8 % des patients de 75 ans et plus traités par AOD pour une FA et hospitalisés en service de gériatrie sont anticoagulés à une dose correspondant aux recommandations actuelles. Par conséquent, une dose non optimale d'AOD est prescrite chez 27,8 % d'entre eux, avec un sous-dosage (18,4%) plus fréquent qu'un surdosage (9,5%).

Ces résultats sont compatibles avec ceux retrouvés dans la littérature puisque, dans des études précédemment réalisées sur le sujet, le pourcentage de patients à dose non optimale s'échelonnait entre 7,7 % et 34,8 % (10–22). Il est intéressant de noter que la plupart des études répertoriées incluaient une population adulte, de 74,9 ans en moyenne, allant de 66,5 ans pour Ablefoni *et al.* (20) à 86,5 ans pour Fave (21). Notre analyse est réalisée sur une population hospitalisée en gériatrie, exclusivement âgée de 75 ans et plus, dont la moyenne d'âge était de $88,4 \pm 5,6$ ans en moyenne, pouvant expliquer un pourcentage parmi les plus hauts.

Parmi les trois études retrouvant les plus faibles pourcentages de patients à dose non optimale, et donc le plus grand nombre de patients anticoagulés de façon jugée optimale, deux d'entre elles sont réalisées outre-Atlantique. L'étude de McAlister *et al.* qui s'est déroulée au Canada (13) retrouvait un taux d'anticoagulation non optimale dans la FA de 7,7 %, quant à l'étude de Steinberg *et al.* réalisée aux États-Unis, ce taux s'élevait à 12,8% (14). Enfin, dans l'étude française de Lafon *et al.* (17) réalisée au CHU de Limoges seulement 12,6 % des AOD n'étaient pas prescrits à une dose optimale. Cependant ces trois travaux incluaient une population adulte, non exclusivement âgée de 75 ans et plus. Par exemple, chez McAlister *et al.* (13), seulement 56 % des patients inclus avaient 75 ans et plus. De plus, l'étude de Lafon *et al.* (17) incluait des patients traités par AOD pour toute indication confondue, et pas seulement pour une FA comme c'est le cas dans notre étude.

Les travaux français de Nahornyj *et al.* (22) et Fave (21) incluaient exclusivement des patients âgés hospitalisés en gériatrie, et retrouvaient des résultats proches des nôtres avec un taux de dose non optimale respectivement de 32 % et 34,8 %. Comme dans notre étude, la proportion de patients sous-dosés était supérieure aux sur-dosés, le pourcentage de sous-dosage étant de 19 % et 21 % contre 12,5% et 12% de surdosage. Cependant, ces deux analyses incluaient les

patients traités par AOD toute cause confondue. L'indication dans le cadre d'une FA représentant environ 85 % des prescriptions dans les deux analyses. Il est bon de noter également, que ce sont deux analyses des pratiques prescriptives de services hospitaliers, contrairement à notre étude basée sur les prescriptions à l'admission et donc reflet des prescriptions établies par les médecins généralistes, cardiologues, gériatres hors hospitalisation.

Dans une quatrième analyse française basée sur la cohorte « CACAO » (10), plus d'un quart (33,7 %) des patients traités par AOD pour une FA l'étaient à dose non optimale avec, ici aussi, un sous-dosage (31,3%) nettement plus fréquent qu'un surdosage (2,4%). Cette étude incluait une population adulte âgée d'au moins 18 ans, et non exclusivement âgée de 75 ans et plus, et par conséquent moins sujette aux comorbidités. La moyenne d'âge des patients inclus étaient de 76 ans. Cela peut expliquer la fréquence plus faible de sur-dosage par rapport à nos travaux.

2. La répartition des prescriptions d'AOD

Dans notre étude, la répartition des prescriptions retrouve 65,5 % de patients anticoagulés par Apixaban, 26,6 % par Rivaroxaban, et 7,9 % par Dabigatran.

Nous remarquons donc que le dernier à avoir obtenu l'AMM dans cette indication, l'Apixaban, est actuellement le plus utilisé chez les patients de 75 ans et plus présentant une FA, hospitalisés en gériatrie et inclus dans notre étude. Le taux de patients anticoagulés par Apixaban à dose non optimale est de 27,1 %.

Bien que n'ayant qu'un seul critère de réduction posologique, le taux de clairance de la créatinine, l'anticoagulant présentant le plus fort taux de dose non adaptée est le Rivaroxaban (36,9%).

Et à l'inverse, bien que moins fréquemment utilisé, le Dabigatran est l'AOD le mieux prescrit selon les recommandations avec 96 % de patients traités à dose optimale. Il est intéressant de noter que, parmi les 25 patients anti-coagulés par Dabigatran, seul un l'était à dose jugée non optimale. Cependant, en regardant plus attentivement les caractéristiques de ce patient, celles-ci entraînent, selon les recommandations européennes, dans la catégorie de « réduction de posologie à envisager » au cas par cas (Age de 75 ans, et clairance de la créatinine moyenne de 48,1 mL/min selon Cockcroft et Gault).

Ces résultats diffèrent selon les pays. Une étude japonaise retrouve la même répartition de prescriptions que nos travaux (18), mais d'autres pays d'Europe semblent prescrire plus fréquemment le Dabigatran. C'est ce qu'on retrouve dans l'analyse espagnole de Ruiz Ortiz *et al.* (12), ou encore dans l'étude polonaise de Jelonek *et al.* (16).

En France, d'après les travaux de Ferrat *et al.* (10), le Rivaroxaban semble être plus fréquemment prescrit dans la population adulte de tout âge présentant une FA (50% des prescriptions). C'est également ce qu'on retrouve dans l'étude de Lafon *et al.* (68,6%) (17) et celle de Nahornyj *et al.* (60%) (22). La différence avec nos résultats peut donc s'expliquer par une population d'étude différente : l'Apixaban semble être le plus utilisé des trois AOD chez les patients âgés, comme c'est le cas dans l'analyse de Fave (21) (56,5 % des prescriptions) ou dans l'étude de Falissard *et al.* (15) où 33,7 % des patients traités par Apixaban étaient âgés de plus de 80 ans (contre 24.8% pour le Dabigatran et 23.4% pour le Rivaroxaban).

De plus, les travaux de Lafon *et al.* (17) et de Nahornyj *et al.* (22) incluaient toutes les indications des AOD, et pas seulement la FA. Notons également que l'étude de Lafon *et al.* a

été réalisée entre 2013 et 2014, alors que l'Apixaban a reçu l'AMM dans le cadre de la FA fin 2012, pouvant expliquer un taux d'utilisation de seulement 0,5 % à l'époque.

Nos résultats quant à la répartition des prescriptions d'AOD sont concordants avec leurs essais d'évaluation répertoriés par l'ESC en **Annexe 3**. Dans les études réalisées sur la prévention du risque thromboembolique dans la FA non valvulaire, aucun AOD ne semble moins efficace que l'AVK de référence, la Warfarine. Cependant, comme nous l'avons vu dans les recommandations de l'ESC (3), et comparativement à la Warfarine, l'Apixaban présenterait moins de risque d'hémorragie grave et d'hémorragie intracrânienne, et diminuerait significativement la mortalité toute cause confondue, ce qui n'est pas négligeable dans une population fragile telle que les patients inclus dans notre étude.

3. Trois AOD, et des critères de réduction de dose différents

a) L'Apixaban et ses critères de réduction de dose

Concernant plus spécifiquement l'Apixaban, la prescription est soumise, pour rappel, à deux conditions :

- Soit la présence de deux des trois critères de réduction de dose :
 - un âge supérieur ou égal à 80 ans ;
 - un poids corporel inférieur ou égal à 60kg ;
 - et un taux de créatinémie supérieur ou égal à 133 $\mu\text{mol/L}$.
- Soit la présence d'une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min selon Cockcroft et Gault.

Notre étude révèle que 6 % des patients à dose optimale ne présentaient aucun critère, 34,4 % en présentaient un, 55,6 % en présentaient deux, et 4 % présentaient les trois. La majorité des patients à dose non optimale ne présentait qu'un seul critère de réduction de dose sur trois (67,9%).

Le taux de créatinémie apparaît comme le critère de réduction de dose le mieux suivi des trois. En effet, aucun des patients sous-dosés ne présentait pour seul critère une créatinémie supérieure ou égale 133 $\mu\text{mol/L}$ et 83,3 % des patients sur-dosés avaient une créatinémie inférieure à ce seuil.

Néanmoins, 2 patients sur-dosés présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min, critère de réduction de dose. De plus, 4 patients que nous avons inclus au groupe à dose réduite optimale avaient une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min, pour laquelle une anticoagulation par Apixaban est « non recommandée » selon les recommandations pour la FA (4).

Nos résultats mettent en évidence un manque d'attention aux critères d'âge et de poids puisque, parmi les patients sous-dosés présentant seulement un critère sur les trois, 94,7 % avaient un âge supérieur ou égal à 80 ans. Il en est de même pour l'étude de Falissard *et al.* (15) où, parmi les patients sous-dosés présentant un seul des trois critères de réduction de dose, l'âge était le critère le plus souvent retrouvé (82,2%). Et parmi les patients sur-dosés présentant deux critères sur trois dans notre étude, les critères les plus fréquemment retrouvés étaient aussi l'âge (94,4%), et le poids (88,9%). Cela met également en lumière la nécessité d'effectuer une pesée régulière lors des consultations de suivi en médecine générale, et une réévaluation posologique fréquente des ordonnances chroniques.

A noter qu'à la différence des travaux de Buchholz *et al.* (19) où 42,9 % des patients sous-dosés en Apixaban présentaient zéro critère sur trois, aucun patient sans critère de réduction de dose n'était sous-dosé dans notre étude, et aucun patient présentant simultanément les trois critères n'était sur-dosé. Il faudrait donc amener le prescripteur à redoubler d'attention sur les cas moins évidents de patients présentant seulement un ou deux critères de réduction de dose.

b) Le Rivaroxaban et ses critères de réduction de dose

La prescription de Rivaroxaban est soumise à un seul critère de réduction de dose : le taux de clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault. En pratique, cette formule n'est généralement pas donnée directement par le laboratoire qui effectue le prélèvement sanguin, au profit des formules MDRD simplifié ou CKD-EPI de calcul de débit de filtration glomérulaire. C'est alors au médecin prescripteur de la calculer, grâce à la formule disponible en **Annexe 4**.

La clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault dépend du sexe du patient, de son âge, de son poids, et de son taux de créatininémie. Suite aux résultats de notre étude, nous pouvons faire l'hypothèse que le taux plus important de doses non optimales pour le Rivaroxaban, en comparaison aux deux autres AOD, serait en partie dû à une mauvaise estimation de la clairance de la créatinine : soit par utilisation d'une formule différente de celle recommandée, soit par erreur ou défaut de calcul. Les résultats statistiques de notre analyse secondaire tendent à confirmer cette hypothèse puisque la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, en diminuant, apparaît comme facteur de sous-dosage en Rivaroxaban à la différence du taux de créatinine et du DFG selon CKD-EPI.

c) Le Dabigatran et ses critères de réduction de dose

Le Dabigatran ne présente, d'après les recommandations européennes actuelles, que deux critères de réduction de dose recommandée : l'âge du patient et un traitement concomitant par Verapamil. Dans notre étude, seuls quatre patients étaient traités conjointement par AOD et Verapamil, et aucun ne l'était dans le groupe Dabigatran. L'adaptation de dose de cet AOD semble donc la plus simple à réaliser pour le médecin prescripteur. Cela concorde avec nos résultats, puisque le Dabigatran semble le mieux prescrit des trois anticoagulants, avec 96 % de patients traités à dose optimale.

4. De potentiels facteurs de mésusage en AOD mis en évidence dans notre étude

a) Caractéristiques incluses dans les critères de réduction de dose des AOD

L'âge :

Nous avons fait l'hypothèse initiale que l'âge du patient serait facteur de mésusage. En effet, l'âge est un critère de réduction de dose pour l'Apixaban et le Dabigatran, et participe au calcul de la clairance de la créatinine pour le Rivaroxaban. Dans nos travaux, les patients sous-dosés en AOD étaient significativement plus âgés que les patients à dose pleine optimale. Un âge avancé apparaît donc, dans notre étude, comme potentiel facteur de sous-dosage en AOD.

L'analyse séparée de l'Apixaban et du Rivaroxaban quant au critère de l'âge retrouve un résultat similaire et significatif : un âge élevé serait un facteur de sous-dosage en Apixaban comme en Rivaroxaban. Cela coïncide avec notre analyse des critères de réduction de dose d'Apixaban puisque, comme nous l'avons vu, 94,7 % des patients sous-dosés en Apixaban présentaient pour seul critère de réduction de dose un âge supérieur ou égal à 80 ans.

A l'inverse, les patients sur-dosés en Apixaban étaient significativement plus jeunes dans notre étude, mettant en évidence un possible facteur de sur-dosage. Nous pouvons également émettre l'hypothèse que devant l'âge jeune de ces patients, le médecin prescripteur peut manquer d'attention sur les autres critères de réduction de dose que sont le poids et la fonction rénale. Cette tendance n'était cependant pas mise en évidence dans la population anticoagulée par Rivaroxaban.

Pour rappel, le nombre de patients à dose non optimale de Dabigatran étant très faible (1 patient parmi les 25 traités par Dabigatran), l'analyse de cet AOD n'a volontairement pas été détaillée.

Le poids corporel :

Parmi nos hypothèses initiales, nous avons présenté le poids, critère de réduction de dose de l'Apixaban et participant au calcul de la clairance de la créatinine pour le Rivaroxaban, comme possible facteur de mésusage. Notre analyse a effectivement révélé que les patients sous-dosés en AOD avaient un poids significativement inférieur aux patients anticoagulés à dose pleine optimale. Un poids faible serait donc, d'après notre étude, un potentiel facteur de sous-dosage en AOD.

Néanmoins, lors de notre analyse séparée de l'Apixaban et du Rivaroxaban, cette tendance n'a pas été démontrée de façon significative. La p-valeur pour l'Apixaban étant de 0,06, nous pouvons nous interroger sur la taille de notre échantillon, qui est peut-être insuffisante.

La fonction rénale :

Nous avons fait l'hypothèse qu'une altération de la fonction rénale était facteur de mésusage. Pour cela, nous avons étudié le taux de créatinine, la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault et le DFG selon la formule CKD-EPI.

Premièrement, notre analyse met en évidence un taux de créatinine significativement inférieur chez les patients à dose non optimale en comparaison avec ceux à dose optimale. Ce résultat se confirme lors de l'étude isolée de l'Apixaban. Néanmoins, pour ce critère, aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes à dose optimale et non optimale de Rivaroxaban.

Cependant, la suite de nos résultats ne démontre pas de différence significative du taux de créatinine entre les patients sous-dosés et ceux à dose pleine optimale, ou entre les patients sur-dosés et ceux à dose réduite optimale d'AOD, y compris lors des analyses séparées de l'Apixaban et du Rivaroxaban.

Il nous apparaît que, si le taux de créatinine est inférieur, témoin d'une meilleure fonction rénale, chez les patients à dose non optimale en Apixaban, en comparaison de ceux à dose optimale, cela peut être dû au fait que 67,9 % d'entre eux sont sous-dosés alors qu'ils devraient avoir une dose pleine, et qu'aucun des patients sous-dosés n'avaient pour seul critère de réduction de dose une créatinémie supérieure à 133 $\mu\text{mol/L}$.

Par ailleurs, si aucun des patients sous-dosés en Apixaban n'avait pour seul critère de réduction de dose une créatinémie supérieure à 133 $\mu\text{mol/L}$, nous pouvons donc émettre la seconde hypothèse que les patients ont reçu une dose d'Apixaban plus faible que celle recommandée pour un autre critère que leur taux de créatinine.

Ensuite, le débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI ne diffère pas entre les groupes tout AOD confondu, ni entre les groupes anticoagulés par Rivaroxaban, mais les patients traités à dose non optimale d'Apixaban ont un DFG selon CKD-EPI significativement plus élevé, témoin d'une meilleure fonction rénale, que ceux à dose optimale. Cependant, la suite de nos résultats ne démontre pas de différence significative entre les patients sous-dosés et ceux à dose pleine optimale, ou entre les patients sur-dosés et ceux à dose réduite optimale d'Apixaban. Nous pouvons émettre la même hypothèse que pour la créatinine, à savoir que les patients ont reçu une dose d'Apixaban plus faible que celle recommandée pour un autre critère que leur DFG selon CKD-EPI.

Enfin, dans nos résultats, la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault est significativement inférieure chez les patients sous-dosés en AOD, en comparaison avec les patients à dose pleine optimale. Ce résultat se confirme lorsque nous nous intéressons spécifiquement à l'Apixaban et au Rivaroxaban. Par conséquent, un taux faible de clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, témoin d'une fonction rénale altérée, pourrait être un potentiel facteur de sous-dosage en AOD.

La clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault est significativement plus faible chez les patients sous-dosés en Apixaban que chez les patients à dose pleine optimale. De façon conjointe, nos analyses mettent également en évidence que la clairance de la créatinine est significativement plus élevée chez les patients sur-dosés en comparaison de ceux à dose réduite optimale d'Apixaban. Cependant, nous avons démontré plus haut que le taux de créatinine n'était, lui, pas facteur de sous-dosage ni de sur-dosage. Nous pouvons donc nous poser la question d'une utilisation privilégiée, par les médecins prescripteurs, de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault dans l'adaptation posologique de l'Apixaban, au détriment des autres critères de réduction de dose établis : le taux de créatinine, le poids corporel, et l'âge.

Concernant le Rivaroxaban, la clairance de la créatinine est le seul critère d'adaptation posologique selon les recommandations européennes actuelles : une réduction de dose est recommandée devant une clairance inférieure ou égale à 49 mL/min. Nos résultats démontrent que les patients sous-dosés en Rivaroxaban ont une clairance significativement plus faible que ceux à dose pleine optimale. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, 57,9 % des sous-dosés en Rivaroxaban ont une clairance supérieure à 49 mais inférieure à 60 mL/min, seuil

d'une insuffisance rénale chronique modérée d'après la HAS (31). Nous pouvons donc nous demander si la présence d'une IRC modérée à sévère, selon les stades de la HAS, ne serait pas un potentiel facteur de sous-dosage indépendamment de la valeur recommandée de la clairance de la créatinine.

Par ailleurs, nos résultats s'avèrent discordants quant à l'impact d'une fonction rénale altérée sur le sous-dosage en AOD : un taux faible de clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault apparaît comme un potentiel facteur de sous-dosage en AOD, à la différence d'un taux faible de DFG selon CKD-EPI ou d'un taux élevé de créatinémie, également témoins d'une altération de la fonction rénale. Il est bon de noter que le calcul de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault nécessite le poids corporel, l'âge, et le taux de créatinine. Or, la créatinémie n'apparaît pas comme un facteur significatif de sous-dosage en AOD, à la différence de l'âge et du poids corporel. Nous pouvons donc nous demander si les médecins prescripteurs ont réellement tendance à sous-doser devant un taux bas de clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, ou si ce résultat est influencé par l'utilisation, dans le calcul de cette clairance, des deux autres facteurs de sous-dosage que sont un âge élevé et un poids faible.

Suite aux résultats de notre étude, nous pouvons émettre l'hypothèse que la posologie d'AOD choisie par les médecins prescripteurs dans la FA chez les patients âgés de 75 ans et plus serait basée préférentiellement sur l'existence d'un âge élevé ou d'un petit poids, plutôt que sur les valeurs des critères de réduction de dose établis dans les recommandations.

De même, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un taux bas de clairance de la créatinine, mais supérieur au seuil des critères de réduction de dose, amènerait néanmoins le prescripteur à sous-doser en Rivaroxaban.

Nous pouvons également suspecter les médecins prescripteurs d'utiliser principalement la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault dans l'adaptation posologique d'Apixaban au détriment de la créatinine.

Au vu de ces résultats, nous pourrions envisager la mise en œuvre d'outils informatiques adaptatifs alertant la nécessité d'une mise à jour des posologies d'AOD selon l'évolution des caractéristiques de chaque patients, telles que l'âge, le poids corporel, et la fonction rénale, afin d'accompagner au quotidien le médecin prescripteur dans le suivi, notamment, de la population âgée fragile.

b) Caractéristiques personnelles et antécédents médicaux

Poids IMC Albumine :

Nous avons initialement supposé que le poids corporel, l'IMC, ou le taux d'albuminémie du patient, étaient de potentiels facteurs de mésusage.

Comme vu précédemment, nos travaux suggèrent un poids corporel faible comme possible facteur de sous-dosage en AOD. Cependant, il n'y avait pas de différence significative concernant l'IMC ou le taux d'albumine, que cela soit dans la comparaison des groupes à dose optimale et non optimale, des groupes de patients sous dosés et à dose pleine optimale, ou encore des groupes de patients sur-dosés et à dose réduite optimale.

Le sexe :

Les résultats de nos travaux mettent en évidence une proportion significativement supérieure de patients du sexe féminin dans le groupe sous-dosé par rapport au groupe à dose

pleine optimale, pour les trois AOD confondus. Le sexe féminin apparaît donc comme potentiel facteur de sous dosage en AOD.

Néanmoins, nous pouvons suspecter le poids corporel d'influencer les résultats concernant le sexe. En effet, grâce à l'étude épidémiologique nationale Obépi Roche de 2020 sur le surpoids et l'obésité (32), nous savons qu'en moyenne, une femme est plus petite et d'un poids inférieur à un homme (1,64m et 67kg contre 1,77m et 81 kg). Or, les patients de sexe féminin représentent la majorité (56 %) des patients inclus dans notre étude, et le poids corporel serait également, comme identifié précédemment, un facteur possible de sous-dosage en AOD.

La notion de polyopathie :

Quel que soit le groupe étudié, la proportion de patients polyopathologiques représentait la quasi-totalité des patients. La polyopathie, définie pour rappel par la présence de plus d'une maladie chronique (24), représente donc une caractéristique majeure des patients inclus dans notre étude, de 75 ans et plus, présentant une FA sous AOD et hospitalisés en gériatrie.

L'antécédent connu de chute :

Nous avons fait l'hypothèse initiale qu'un antécédent d'au moins une chute serait facteur de mésusage en AOD. En effet, d'après le CNEG (33), les chutes peuvent entraîner divers types de traumatismes comme des contusions, des hématomes, ou des plaies susceptibles de déclencher des saignements variés. De plus, l'antécédent de chute est un facteur de vulnérabilité et est associé à une augmentation de risque de faire une nouvelle chute. Après une chute, le risque de récurrence serait multiplié par 16.

Cependant, nos résultats ne mettent pas en évidence de différence significative entre les groupes étudiés concernant ce critère.

L'existence de troubles cognitifs :

Selon le CNEG (33), le déclin cognitif est un facteur prédisposant la chute chez la personne âgée. De plus, la présence de troubles cognitifs peut rendre difficile l'observance thérapeutique. C'est pour ces raisons que nous avons décidé d'inclure la présence de troubles cognitifs dans notre analyse.

Nos travaux ne révèlent cependant pas de différence significative entre les groupes étudiés concernant ce critère.

Un cancer actif diagnostiqué :

Chez la personne âgée, la présence d'un cancer s'ajoute aux nombreuses pathologies chroniques liées au vieillissement rentrant dans le cadre de la polyopathie, et s'accompagnant elle-même d'une polymédication (34). De plus, suivant la localisation, le cancer peut être responsable de saignement digestif ou d'anémie. C'est pour cela que nous avons jugé intéressant d'inclure ce critère à notre analyse, avec l'hypothèse qu'il serait un facteur de mésusage en AOD.

Aucune différence significative entre les groupes étudiés n'est mise en évidence dans notre étude concernant ce critère.

c) Co-prescriptions médicamenteuses

La notion de polymédication :

Pour rappel, nous avons décidé de nous baser sur la définition du CNEG (25), caractérisant la polymédication comme la « prise d'au moins cinq médicaments différents par jour ». Quel que soit le groupe étudié, plus de trois quart des patients étaient polymédiqués, sans différence significative observée.

Les associations médicamenteuses :

En nous basant sur le rapport de l'ANSM sur les anticoagulants en France (4), nous avons émis l'hypothèse que les prescriptions dont l'association avec un AOD était déconseillée ou à effectuer avec précautions pouvaient être des facteurs de mésusage.

Premièrement, nous pouvons remarquer que 10,4 % des patients de plus de 75 ans sous AOD inclus dans notre étude étaient également traités par AAP. Cette association thérapeutique, majorant le risque hémorragique, n'est pas recommandée par l'ESC (3) dans cette indication, hors cas particulier que nous n'avons pas analysé. Cette co-prescription ne semble néanmoins pas influencer la dose d'AOD prescrite puisque les proportions de patients sous AAP ne présentaient pas de différence significative entre les groupes étudiés.

Nous pouvons remarquer que, par rapport aux patients anticoagulés à dose optimale, il y avait significativement moins de co-prescription d'Amiodarone chez les patients à dose non optimale. La suite de nos résultats ne démontre pas de différence significative pour ce critère entre les patients sous-dosés et ceux à dose pleine optimale, ou entre les patients sur-dosés et ceux à dose réduite optimale d'AOD. Nos résultats suggèrent donc que les médecins prescripteurs seraient plus attentifs à l'adaptation posologique en AOD des patients également traités par Amiodarone. Nous pouvons tout de même noter que seulement 29,4 % des patients inclus dans notre étude étaient conjointement traités par Amiodarone, la taille de notre échantillon limitant peut être cette analyse.

Concernant les co-prescriptions de Vérapamil, d'ISRS ou d'IRSN, aucune différence significative entre les groupes n'est mise en évidence dans notre analyse.

Enfin, nous rappelons que seul un patient sur les 316 inclus dans notre étude était traité par AINS au long court, traitement non recommandé en population âgée, et que la dose de d'anticoagulant était alors optimale.

d) Facteurs de risque hémorragique

Afin d'étudier le risque hémorragique global des patients, nous avons décidé d'inclure dans notre analyse le score HAS BLED, l'antécédent hémorragique et la présence d'une lésion à risque hémorragique. Nous avons également choisi d'étudier le taux de plaquettes et l'antécédent de thrombopénie, facteur de risque hémorragique, ainsi que l'antécédent d'anémie et le taux d'hémoglobine, potentiel témoin d'un saignement non extériorisé. Nous avons par conséquent émis l'hypothèse initiale qu'un (ou plusieurs) de ces critères de risque hémorragique était un possible facteur de mésusage en AOD.

D'après nos résultats, aucun de nos critères de risque hémorragique des patients étudiés n'apparaît comme facteur de mésusage dans la prescription d'AOD.

5. Facteurs de mésusages, des données de la littérature contradictoires

Les données de la littérature concernant les facteurs de mésusage en AOD ne sont pas unanimes (10,12–14,18–20).

A l'image de nos travaux, un âge élevé se révèle, dans plusieurs études, comme facteur de mésusage. C'est le cas dans l'étude de Steinberg *et al.* (14) où les moyennes d'âge sont significativement plus élevées chez les patients sur et sous-dosés (79 et 80 ans) que chez les patients à dose optimale (70 ans), ou pour Ferrat *et al.* (10) avec, après analyse multivariée, un odd ratio de 1,02 en faveur d'un sous dosage et 1,08 en faveur d'un sur-dosage, comparativement aux patients à dose optimale. Cependant, à la différence de nos résultats, un âge jeune serait facteur de sous-dosage en AOD pour Ruiz Ortiz *et al.* (12) et pour Buchholz *et al.* (19) dont l'analyse porte exclusivement sur l'Apixaban. Les auteurs justifient ce résultat par la probabilité faible pour une population jeune de nécessiter, selon les critères de réduction de dose, d'une dose réduite. Donc une probabilité faible d'être sur-dosée en AOD. Notons que l'étude de Buchholz *et al.* compare les patients sous-dosés à ceux anticoagulés à dose réduite optimale. Dans nos travaux, nous avons choisi de comparer les patients sous-dosés à ceux anticoagulés à dose pleine optimale, ce qui peut expliquer les divergences de résultats.

Dans la littérature comme dans notre analyse, le sexe féminin apparaît comme facteur de mésusage, et plus particulièrement de sous-dosage. Chez Steinberg *et al.* (14) les femmes sont majoritairement représentées parmi les patients sous et sur-dosés (48 et 67%) par rapport à ceux traités à dose optimale (40%). Et ce paramètre apparaît comme un facteur indépendant de sous-dosage dans l'étude de McAlister *et al.* (13) (odd ratio 1,3).

Nombreuses études montrent, comme nous l'avons fait, la fonction rénale comme potentiel facteur de mésusage en AOD. Néanmoins, leurs résultats détaillés divergent.

Dans notre étude, le taux de créatinine était significativement inférieur chez les patients à dose non optimale en comparaison avec ceux à dose optimale, pour les trois AOD confondus et pour l'Apixaban mais pas pour le Rivaroxaban. De plus, les patients à dose non optimale d'Apixaban avaient un DFG selon CKD-EPI significativement plus élevé, témoin d'une meilleure fonction rénale, que ceux à dose optimale. Il en est de même pour Buchholz *et al.* (19): leurs résultats mettent en évidence un taux de créatinémie peu élevé comme facteur de sous-dosage en Apixaban. Cependant, concernant la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, notre étude révèle qu'un taux faible, témoin d'une fonction rénale altérée, pourrait être un facteur de sous-dosage en Apixaban, en Rivaroxaban, ou pour les 3 AOD confondus. Il en est de même pour Ablefoni *et al.* (20): leurs résultats mettent en évidence une clairance de la créatinine élevée comme facteur de sous-dosage en Rivaroxaban. Néanmoins, les résultats de Ferrat *et al.* (10) retrouvent, à l'inverse, l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min selon Cockcroft et Gault) comme facteur de sous-dosage en AOD puisque dans cette étude 64 % des patients sur-dosés présentaient une clairance entre 30 et 60mL/min contre 22,6 % des sous-dosés).

A la différence de nos travaux, aucune des études précédemment citées ne met en évidence, après analyse multivariée, le poids corporel comme facteur de sous-dosage. A l'inverse, dans l'étude de Buchholz *et al.* (19) un poids élevé apparaît comme facteur de sous-dosage en Apixaban et les travaux de Ruiz Ortiz *et al.* (12) retrouvent un IMC significativement plus élevé chez les patients sous-dosés en AOD. L'explication pourrait, comme pour l'âge, résider dans le fait qu'une population de poids corporel élevé a une probabilité faible, selon les critères de réduction de dose, de nécessiter d'une réduction de dose. Donc une probabilité faible d'être sur-

dosée en AOD. Il est également bon de rappeler les comparaisons différentes de groupes entre notre étude et celle de Buchholz *et al.*

Sur le plan médicamenteux, à la différence de nos travaux, aucune des études précédemment citées ne retrouve, après analyse multivariée, la co-prescription d'Amiodarone comme facteur de mésusage en AOD. Bien que non mis en évidence dans nos travaux, la prise d'un traitement concomittant par AAP semble être un facteur de sous-dosage en AOD pour McAlister *et al.* (13).

Enfin, bien que non mis en évidence dans notre étude, le calcul d'un haut score de risque hémorragique semble également être un facteur de mésusage dans la littérature (10,14,18) (10,14,18). Et dans les travaux de McAlister *et al.* (13), la présence de comorbidités et notamment la démence serait un facteur de sous dosage en AOD.

Au final, les résultats de la littérature concernant de possibles facteurs de sous-dosage en AOD dans la FA sont multiples et variés, voire contradictoires. Il serait par conséquent intéressant de réaliser une étude prospective spécifiquement dédiée à la recherche des facteurs de sous-dosage en AOD dans la FA chez les patients de 75 ans et plus.

6. Forces et limites de l'étude

Malgré une volonté d'exhaustivité et de légitimité, notre travail présente certaines limites liées tout d'abord à son caractère rétrospectif. De plus, bien que l'étude soit multicentrique, la proximité géographique des deux centres étudiés limite par conséquent la diversité des médecins prescripteurs.

L'analyse se basant sur les patients hospitalisés en service de gériatrie, nous ne pouvons évidemment pas généraliser nos résultats à la population âgée classiquement suivie en cabinet de médecine générale. De plus, notre travail se base sur les prescriptions à l'entrée en hospitalisation, tous prescripteurs confondus, sans distinction entre médecins généralistes et autres spécialistes.

Sur le plan statistique, la réalisation d'une analyse secondaire multivariée manque à la bonne interprétation sur l'existence de possibles facteurs indépendants de mésusage en AOD.

Cependant les études sur les AOD basées exclusivement sur une population âgée sont moins fréquemment retrouvées dans la littérature. C'est pourtant cette population qui présente un risque hémorragique majoré, dont la fréquence de survenue pourrait être diminuée par la bonne observance des recommandations posologiques actuelles. C'est également chez cette population que le médecin doit constamment pouvoir adapter sa pratique et ses prescriptions aux suivis médico-biologiques afin d'éviter tout mésusage.

Notre étude est originale puisqu'elle évalue les prescriptions d'AOD chez une population âgée exclusivement, en prévention du risque thromboembolique dans le cadre de la FA. Les analyses prescriptives ont été réalisées sur les données recueillies à l'admission d'un service hospitalier de court séjour gériatrique de la métropole Bordelaise.

Nous avons évalué les prescriptions d'AOD à l'entrée dans le service hospitalier, donc représentatif du traitement à domicile ou en institution. De plus, les AOD représentent une

prescription de plus en plus fréquente en médecine libérale, rendant le sujet de notre étude pratique pour la vie quotidienne d'un médecin généraliste.

Dans nos travaux, la population étudiée est représentative de la population hospitalisée en gériatrie. Il est également bon de noter que le nombre de patients inclus est supérieur au nombre de sujets nécessaires préalablement calculé. La période d'inclusion des patients est longue, et très peu de dossiers ont été exclus par manque de données.

Nos résultats principaux sont concordants avec ceux de la littérature. De plus, afin d'être exhaustifs, nous avons décidé d'aller plus loin dans notre recherche en évaluant de nombreux paramètres secondaires. Néanmoins, notre étude met peu en avant de facteurs de mésusage, en dehors de ceux inclus dans les recommandations de réduction de dose. Il serait intéressant de compléter ces données par la réalisation d'autres études spécifiques à la recherche de facteurs de mésusage en AOD dans la FA chez les patients de 75 ans et plus. Par exemple, de réaliser une étude qualitative auprès des médecins prescripteurs afin d'argumenter le choix, volontaire ou non, de prescription de doses d'AOD différentes de celles actuellement recommandées.

CONCLUSION

De par sa prévalence croissante et les conséquences médicales, sociales et économiques qu'elle entraîne, la fibrillation atriale constitue un enjeu de santé publique majeur. Face au vieillissement de la population, il semble alors primordial que les médecins prescripteurs, et particulièrement les médecins généralistes, soient sensibilisés à la prescription des AOD en prévention du risque thromboembolique de la FA chez les patients de 75 ans et plus.

Néanmoins, plus d'un quart (27,8 %) des patients de plus de 75 ans traités par AOD pour une FA et inclus dans notre étude étaient anticoagulés à dose non optimale d'après les recommandations européennes actuelles, le sous-dosage représentant la majorité des mésusages. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature.

Nos résultats mettent également en évidence de possibles facteurs de sous-dosage en AOD correspondants principalement aux critères de réduction de dose des recommandations actuelles : un âge élevé, un petit poids corporel, un faible taux de clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault. Il apparaît alors pertinent de sensibiliser les médecins prescripteurs à la nécessité d'une réévaluation posologique régulière chez la population âgée, voire très âgée, à risque de complications.

Nous pourrions également envisager la mise en œuvre d'outils informatiques adaptatifs alertant la nécessité d'une mise à jour des posologies d'AOD selon l'évolution des caractéristiques de chaque patients, telles que l'âge, le poids corporel, et la fonction rénale, afin d'accompagner au quotidien le médecin prescripteur dans le suivi de cette population âgée fragile.

Nos analyses suggèrent également l'existence d'autres potentiels facteurs de sous-dosage, tel que le sexe féminin, pour lesquels il serait intéressant de réaliser des études complémentaires spécifiquement dédiées à la recherche de facteurs de mésusage en AOD chez les patients de 75 ans et plus porteurs d'une FA.

RÉFÉRENCES

1. Algalarrondo V, Extramiana F. Épidémiologie et physiopathologie de la fibrillation atriale. *Rev Prat.* 2020 Oct;70(8):894-8.
2. Maura G, Billionnet C, Drouin J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011–2016. *BMJ Open.* 2019 Avr 1;9(4):e026645.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 07/01/2021). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, [en ligne]. https://archiveansm.integra.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
5. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 03/03/2021). Bon usage du médicament - Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ? [en ligne]. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2851094
6. Institut National de la Statistique et des Études Économiques. (page consultée le 15/03/2021). Bilan démographique 2019 - N° 1789, [en ligne]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4281618#titre-bloc-21>
7. Collège national des enseignants de gériatrie. Item 322 - UE 10 - Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse. In: *Gériatrie*. 4^e éd. Elsevier Masson; 2018. p. 251-8.
8. Legrain S. (page consultée le 15/03/2021). Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé - Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance, [en ligne]. https://bonusagedumedicament.com/wp-content/uploads/2020/03/SLegrain_Consommation_medicamenteuse_personne_agee-HAS-2005.pdf
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consultée le 19/02/2021). Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013. [en ligne]. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d419e7a7701d85130dcc03f6e4895c9.pdf
10. Ferrat E, Fabre J, Galletout P, Boutin E, Breton JL, Renard V, et al. Inappropriate direct oral anticoagulant prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation: cross-sectional analysis of the French CACAO cohort study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2021 Jan 1;71(703):e134-9.

11. Lavoie K, Turgeon M-H, Brais C, Larochelle J, Blais L, Farand P, et al. Inappropriate dosing of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2016 Dec 31;9(4).
12. Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *EP Eur*. 2018 Oct 1;20(10):1577-83.
13. McAlister F A, Garrison S, Kosowan L, Ezekowitz J A., Singer A. Use of Direct Oral Anticoagulants in Canadian Primary Care Practice 2010–2015: A Cohort Study From the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jan 26;7(3):e007603.
14. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 20;68(24):2597-604.
15. Falissard B, Picard F, Mahe I, Hanon O, Touzé E, Danchin N, et al. Apixaban for prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in France: The PAROS cross-sectional study of routine clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Jul;112(6-7):400-9.
16. Jelonek O, Gorczyca I, Bączek M, Kośmider P, Woźakowska-Kapłon B. Evaluation of indications for reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in hospitalised patients with atrial fibrillation. *Kardiologia Pol*. 2018;76(7):1073-80.
17. Lafon T, Vallejo C, Hadj M, Laroche M-L, Geniaux H. Mésusage et iatrogénie des anticoagulants oraux directs (AOD) : étude observationnelle dans le service des urgences du CHU de Limoges. *Therapies*. 2018;73(3):209-15.
18. Miyazaki M, Matsuo K, Uchiyama M, Nakamura Y, Sakamoto Y, Misaki M, et al. Inappropriate direct oral anticoagulant dosing in atrial fibrillation patients is associated with prescriptions for outpatients rather than inpatients: a single-center retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2020;6:2.
19. Buchholz A, Ueberham L, Gorczynska K, Dinov B, Hilbert S, Dagnes N, et al. Initial apixaban dosing in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(5):671-6.
20. Ablefoni K, Buchholz A, Ueberham L, Hilbert S, Dagnes N, Husser D, et al. Initial rivaroxaban dosing in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019 Jul 17;42(10):873-80.
21. FAVE P. Évaluation de la prescription des anticoagulants oraux directs dans un service de court séjour gériatrique et suivi à 1 an. Thèse de médecine : Caen : Université de Caen-Normandie; 2018.
22. Nahornyj E, Goutelle S, Bourguignon L, de la Gastine B. Évaluation des prescriptions d'anticoagulants oraux directs (AOD) en gériatrie hospitalière sur 3 ans. *Therapies*. 2020.
23. Almirall J, Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorb*. 2013 Oct 8;3:4-9.

24. Organisation mondiale de la Santé. Former les personnels de santé du XXI^e siècle : le défi des maladies chroniques. 2005.
25. Collège national des enseignants de gériatrie. Item 319 - UE 10 - La décision thérapeutique personnalisée : bon usage dans des situations à risque. In: Gériatrie. 4^e éd. Elsevier Masson; 2018. p. 233-49.
26. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 07/01/2021). Guide parcours de soins - Fibrillation atriale, [en ligne]. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1741766
27. Leport J. Hémorragies digestives hautes. In: Blétry O, Marroun I, éditeurs. Du Symptôme à la Prescription en Médecine Générale. 2^e éd. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 472-5.
28. Leport J. Hémorragies digestives basses. In: Blétry O, Marroun I, éditeurs. Du Symptôme à la Prescription en Médecine Générale. 2^e éd. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 476-80.
29. Schmidt P-M, Cornu P, Angelillo-Scherrer A. (page consultée le 07/01/2021). Bases physiopathologiques en hématologie générale « Un aide-mémoire d'hématologie », [en ligne]. 2015. <http://www.2bib.ch/hemato/hemato-fra.pdf>
30. Société française d'hématologie. Item 208 - UE7 Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétations. In: Hématologie. 4^e éd. Elsevier Masson; 2018. p. 31-44.
31. Haute Autorité de Santé. (page consultée le 03/03/2021). Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [en ligne]. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1065020
32. Odoxa. (page consultée le 07/12/2021). Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Ligue contre l'obésité Obépi Roche [en ligne]. https://www.sciencespo.fr/chaire-sante/sites/sciencespo.fr/chaire-sante/files/Enquete_OBEPI_2021.pdf
33. Collège national des enseignants de gériatrie. Item 128 – UE 5 – Troubles de la marche et de l'équilibre. In: Gériatrie. 4^e éd. Elsevier Masson; 2018. p. 115-26.
34. Collège national des enseignants de gériatrie. Item 126 – UE 5 – La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques. In: Gériatrie. 4^e éd. Elsevier Masson; 2018. p. 69-80.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de CHA₂DS₂-VASc, issu des recommandations de 2016 de l'European society of cardiology (3)

Table 11 Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA₂DS₂-VASc score

CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

Annexe 2 : Score de HAS BLED, d'après la Haute autorité de santé dans son guide de parcours de soins de la fibrillation atriale (26):

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatininémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool 1 point par item	1 ou 2

Source : Pisters et al., 2010 (23) ; PAS : pression artérielle systolique ; INR : international normalized ratio

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des AOD, issu des recommandations de 2016 de l'European society of cardiology (3)

Table 13 Characteristics of approved non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)
Mechanism	Oral direct thrombin inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor	Oral direct factor Xa inhibitor
Bioavailability, %	6	66 fasting, 80–100 with food	50	62
Time to peak levels, hours	3	2–4	3	1–2
Half-life, hours	12–17	5–13	9–14	10–14
Excretion	80% renal	66% liver, 33% renal	27% renal	50% renal
Dose	150 mg twice daily or 110 mg twice daily	20 mg once daily	5 mg twice daily	60 mg once daily or 30 mg once daily
Dose reduction in selected patients		Rivaroxaban 15 mg once daily if CrCl 30–49 mL/min	Apixaban 2.5 mg twice daily if at least 2 of age ≥80 years, body weight ≤60 kg or serum creatinine level ≥1.5 mg/dL (133 μmol/L)	Edoxaban 60 mg reduced to 30 mg once daily, and edoxaban 30 mg reduced to 15 mg once daily, if any of the following: creatinine clearance of 30–50 mL/min, body weight ≤60 kg, concomitant use of verapamil or quinidine or dronedarone
Study design	Randomized, open-label	Randomized, double-blind	Randomized, double-blind	Randomized, double-blind
Number of patients	18 113	14 264	18 201	21 105
Follow-up period, years	2	1.9	1.8	2.8
Randomized groups	Dose-adjusted warfarin vs. blinded doses of dabigatran (150 mg twice daily, 110 mg twice daily)	Dose-adjusted warfarin vs. rivaroxaban 20 mg once daily	Dose-adjusted warfarin vs. apixaban 5 mg twice daily	Dose-adjusted warfarin vs. edoxaban (60 mg once daily, 30 mg once daily)
Age, years	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)	73 (65–78) [median (interquartile range)]	70 (63–76) [median (interquartile range)]	72 (64–78) [median (interquartile range)]
Male sex, %	63.6	60.3	64.5	61.9
CHADS ₂ score (mean)	2.1	3.5	2.1	2.8

	Warfarin	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Edoxaban 60	Edoxaban 30
	n = 6022	n = 6076	n = 6015	n = 7133	n = 7131	n = 9081	n = 9120	n = 7036	n = 7035	n = 7034
	Event rate, %/year	Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)
Stroke/systemic embolism	1.72	1.12 (0.65, 0.52–0.81; P for non-inferiority and superiority <0.001)	1.54 (0.89, 0.73–1.09; P for non-inferiority <0.001)	2.4	2.1 (0.88, 0.75–1.03; P for non-inferiority <0.001, P for superiority = 0.12)	1.60	1.27 (0.79, 0.66–0.95; P <0.001 for non-inferiority, P = 0.01 for superiority)	1.80	1.57 (0.87, 0.73–1.04; P <0.001 for non-inferiority, P = 0.08 for superiority)	2.04 (1.13, 0.96–1.34; P = 0.005 for non-inferiority, P = 0.10 for superiority)
Ischaemic stroke	1.22	0.93 (0.76, 0.59–0.97; P = 0.03)	1.34 (1.10, 0.88–1.37; P = 0.42)	1.42	1.34 (0.94, 0.75–1.17; P = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74–1.13; P = 0.42)	1.25	1.25 (1.00, 0.83–1.19; P = 0.97)	1.77 (1.41, 1.19–1.67; P <0.001)
Haemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; P <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; P <0.001)	0.44	0.26 (0.59; 0.37–0.93; P = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; P <0.001)	0.47	0.26 (0.54, 0.38–0.77; P <0.001)	0.16 (0.33, 0.22–0.50; P <0.001)
Major bleeding	3.61	3.40 (0.94, 0.82–1.08; P = 0.41)	2.92 (0.80, 0.70–0.93; P = 0.003)	3.45	3.60 (1.04; 0.90–2.30; P = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.80; P <0.001)	3.43	2.75 (0.80, 0.71–0.91; P <0.001)	1.61 (0.47, 0.41–0.55; P <0.001)
Intracranial bleeding	0.77	0.32 (0.42, 0.29–0.61; P <0.001)	0.23 (0.29, 0.19–0.45; P <0.001)	0.74	0.49 (0.67; 0.47–0.93; P = 0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30–0.58; P <0.001)	0.85	0.39 (0.47, 0.34–0.63; P <0.001)	0.26 (0.30, 0.21–0.43; P <0.001)
Gastrointestinal major bleeding	1.09	1.60 (1.48, 1.19–1.86; P <0.001)	1.13 (1.04, 0.82–1.33; P = 0.74)	1.24	2.00 (1.61; 1.30–1.99; P <0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; P = 0.37)	1.23	1.51 (1.23, 1.02–1.50; P = 0.03)	0.82 (0.67, 0.53–0.83; P <0.001)
Myocardial infarction	0.64	0.81 (1.27, 0.94–1.71; P = 0.12)	0.82 (1.29, 0.96–1.75; P = 0.09)	1.12	0.91 (0.81; 0.63–1.06; P = 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; P = 0.37)	0.75	0.70 (0.94, 0.74–1.19; P = 0.60)	0.89 (1.19, 0.95–1.49; P = 0.13)
Death from any cause	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; P = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; P = 0.13)	2.21	1.87 (0.85; 0.70–1.02; P = 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.99; P = 0.047)	4.35	3.99 (0.92, 0.83–1.01; P = 0.08)	3.80 (0.87, 0.79–0.96; P = 0.006)

Annexe 4 : Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault, d'après la Haute Autorité de Santé (31)

$$\text{Clairance (mL/min)} = \frac{(140 - \hat{\text{age}}) \times \text{poids (kg)}}{P_{\text{Cr}} (\mu\text{mol/L})} \times K$$

Avec :

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

Âge exprimé en années

P_{Cr} : créatinine sérique

SERMENT

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

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

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



EVALUATION DE LA POSOLOGIE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE CHEZ LES PATIENTS DE 75 ANS ET PLUS, A L'ENTREE DE DEUX SERVICES DE GERIATRIE DE LA METROPOLE BORDELAISE

Introduction – Les anticoagulants oraux directs (AOD) occupent une place croissante dans l'arsenal thérapeutique du médecin généraliste face à la fibrillation atriale (FA). Des règles de prescription ont été établies afin de limiter les risques hémorragiques. L'objectif de notre étude était d'analyser la bonne prescription des AOD dans le cadre de la FA chez la population âgée, voire très âgée, et présentant un risque d'effets indésirables majoré.

Matériel et méthodes – Étude observationnelle descriptive basée sur un recueil de données, effectuée entre le 1er janvier 2019 et le 31 mars 2020, incluant les patients de 75 ans et plus, traités par AOD pour une FA à l'admission de deux services de gériatrie de la métropole bordelaise.

Résultats – 316 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 27,8 % des patients étaient traités à une dose non optimale, avec un sous-dosage (18,4%) plus fréquent qu'un sur-dosage (9,5%). L'analyse secondaire met en évidence de potentiels facteurs de mésusage correspondants principalement aux critères de réduction de dose des recommandations actuelles.

Conclusion – Bien que de plus en plus utilisés dans la FA, y compris chez une population âgée à risque majeur de complications, les AOD ne sont pas constamment prescrits à dose optimale. Face au vieillissement progressif de la population, il semble primordial pour les médecins prescripteurs d'être à jour dans leurs connaissances et sensibilisés à la nécessité d'une réévaluation posologique régulière, notamment en population âgée.

Mots clés – Anticoagulants oraux directs (AOD), fibrillation atriale (FA), prescription, gériatrie, étude observationnelle

EVALUATION OF DOSAGE OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS AGED 75 AND OVER, AT THE ADMISSION OF TWO GERIATRIC DEPARTMENTS IN BORDEAUX'S AREAS

Introduction – DOAC occupies an increasing place in the therapeutic arsenal of the general practitioner for AF. Prescribing rules have been established to limit the hemorrhagic risk. The aim of our study was to analyze the right prescription of DOAC in AF in elderly population with increased risk of side effects.

Material and methods – Observational and descriptive study based on data's collection, conducted between January 1, 2019 and March 31, 2020, including patients aged 75 and over treated with DOAC for AF upon admission of two geriatrics hospital departments in Bordeaux metropolitan area.

Results – 316 patients have been included in the study. Among them 27,8 % of patients were treated with an inappropriate dose, with underdosing (18,4%) more frequent than overdosing (9,5%). The secondary analyse highlights potential misuse factors mainly corresponding to the dose reduction criteria of the current recommendations.

Conclusion – Although increasingly used in AF, including in elderly population which has major risk of complications, DOAC are not always optimally prescribed. Faced with the progressive aging of the population, it seems essential for prescribing physicians to be up to date in their knowledge and aware of the need for regular dosage reassessment, especially for elderly population.

Keywords : Direct oral anticoagulants (DOAC), atrial fibrillation (AF), prescriptions, geriatrics, observational study

Discipline : MEDECINE GENERALE

U.F.R des Sciences médicales, 146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux CEDEX