



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Analyse des posologies des anticoagulants oraux directs chez le sujet de 80 ans et plus dans le cadre d'une fibrillation atriale non valvulaire.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2019 à 18 heures  
au Pôle Formation  
**Par Marie CAVILLON DECAESTECKER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur PUISIEUX François**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur LAMBERT Marc**

**Madame le Docteur GAUTIER Sophie**

**Madame le Docteur CASSAGNAUD Pascaline**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur TSOGLI Essé Sylvestre**

---

# **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AIC : Accident Ischémique Constitué

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CHV : Centre Hospitalier de Valenciennes

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

ES : Embolie Systémique

FA : Fibrillation Atriale

FANV : Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteurs mixte de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

# SOMMAIRE

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<u>Objectif de l'étude</u> : .....	6
<b>MATERIELS ET METHODE</b> .....	<b>7</b>
I. Type d'étude et patients .....	7
II. Matériel – Critères d'inclusion.....	8
III. Matériel – Données recueillies .....	8
IV. Statistiques .....	9
<b>RESULTATS</b> .....	<b>10</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>19</b>
<b>PERSPECTIVES</b> .....	<b>25</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>27</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>32</b>
I. Recommandations ANSM .....	32
II. CNIL .....	33
III. Lettre d'information .....	34
IV. Cahier d'observation.....	37

## RESUME

**Objectif** – Chez le sujet âgé de 80 ans et plus, le risque hémorragique bien que réel est fréquemment surestimé avec l'âge, alors que le risque ischémique est, quant à lui, sous-estimé amenant à une mauvaise évaluation du rapport bénéfice/risque de la thérapeutique. Ainsi, l'objectif principal de notre étude était l'analyse de la conformité des posologies des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) (APIXABAN, RIVAROXABAN, DABIGATRAN) prescrits dans l'indication de la Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV) chez les sujets d'au moins 80 ans. L'objectif secondaire était de rechercher les facteurs associés au sous-dosage.

**Méthode** – Il s'agissait d'une étude monocentrique et rétrospective. Elle a été réalisée sur les données recueillies dans le cadre du soin chez des patients de 80 ans et plus traités par un AOD dans l'indication d'une FANV hospitalisés ou consultants au centre hospitalier de Valenciennes sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2017. Pour chaque patient, les éléments servant à déduire la conformité de la posologie ainsi que des éléments de description générale de la population et des éléments retrouvés dans la littérature comme de potentiels arguments pour une modification de la posologie ont été recueillis.

**Résultats** – 703 patients sous AOD pour une FANV ont été inclus dont 371 sous APIXABAN, 92 sous DABIGATRAN et 240 sous RIVAROXABAN. Sur l'ensemble de la population, 274 patients (39%) avaient une posologie non conforme aux recommandations de la HAS dont 34% de sous-dosage. Les proportions de sous-dosage de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN sont voisines respectivement 39% et 40%. La posologie du DABIGATRAN est conforme dans 98% des cas. L'analyse univariée des données a montré une fréquence des sous-dosages plus faible lorsque la posologie recommandée pour les patients était réduite ainsi que pour les âges avancés. Pour déterminer les facteurs associés au choix de réduire la posologie en dehors des recommandations, l'analyse multivariée a porté sur les patients pour lesquels les recommandations étaient en faveur de la posologie non réduite. Un lien est retrouvé entre le sous-dosage et le traitement par un antidépresseur concomitant, qui apparaît comme un facteur de risque, tandis que la prise en charge en neurologie apparaît comme un facteur protecteur.

**Conclusion** – Cette étude a permis une première description du mésusage des AOD chez les plus de 80 ans dans un centre hospitalier Français. Si le DABIGATRAN est utilisé majoritairement en conformité avec les recommandations dans cette population, l'APIXABAN et le RIVAROXABAN sont très fréquemment sous-dosés. Une première approche des facteurs liés à ce phénomène est proposée, des études complémentaires seront nécessaires à son exploration.

## SUMMARY

**Background** – Patients aged 80 years and over, the risk of bleeding is frequently overestimated with age, while the ischemic risk is underestimated leading to a poor evaluation of the benefit / risk ratio of therapy.

Thus, the main objective of our study was the qualitative analysis of the compliance of dosages of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) (APIXABAN, RIVAROXABAN, DABIGATRAN) prescribed in the indication of Non-Valve Atrial Fibrillation (FANV) in subjects at least 80 years old. The secondary objective was to investigate the factors associated with the underdose.

**Methods** – It was a monocentric and retrospective study. It was carried out on the data collected as part of the care in patients aged 80 and over treated with an DOACs in the indication of a hospitalized FANV or consultants at the hospital center of Valenciennes over the period from January 1, 2016 to December 31st 2017. For each patient, the elements are used to derive the dosage, the elements of general description of the population and the elements found in the literature, as potential arguments for a change in dosage, were collected.

**Results** –703 patients under DOACs for a FANV were included of whom 371 under APIXABAN, 92 under DABIGATRAN and 240 under RIVAROXABAN. Of the total population, 274 patients (39%) had a dosage that was not consistent with HAS recommendations, including 34% under-dosing. The proportions of under-dosage of APIXABAN and RIVAROXABAN are close to 39% and 40% respectively. The dosage of DABIGATRAN is 98% compliant. Univariate analysis of the data showed a lower frequency of sub-dosages when the recommended dosage for patients was reduced as well as for advanced ages. To determine the factors associated with the choice to reduce the dosage outside of the recommendations, the multivariate analysis focused on those patients for whom the recommendations were in favor of the unreduced dosage. A link is found between under-dosing and treatment with an antidepressant, which appears to be a risk factor, while management in neurology appears to be a protective factor.

**Conclusions** – This study allowed a first description of the misuse of DOACs in patients over 80 years in a French hospital. If DABIGATRAN is used predominantly in accordance with the recommendations in this population, APIXABAN and RIVAROXABAN are very frequently under-dosed. A first approach of the factors related to this phenomenon is proposed, additional studies will be necessary for its exploration.

## INTRODUCTION

La Fibrillation Atriale (FA) est l'arythmie cardiaque la plus répandue dans le monde avec une incidence et une prévalence en constante augmentation [1]. En France, la prévalence de la FA en 2008 est estimée entre 600 000 et un million de personnes dont deux tiers de plus de 75 ans [2]. Cette forte proportion de la FA dans cette population de personnes âgées est expliquée par deux facteurs : d'une part le vieillissement de la population et d'autre part l'amélioration de la prise en charge des pathologies coronaires. La mortalité reste particulièrement élevée au moment du diagnostic et le taux de mortalité augmente avec l'âge, étant plus élevé chez les hommes que chez les femmes [3]. Dans l'arsenal thérapeutique de la FA, les anticoagulants ont une place primordiale notamment dans la prévention de survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et d'Embolie Systémique (ES). Pendant plusieurs décennies, les Anti-Vitamines K (AVK) ont été les principaux anticoagulants pris au long cours. Les premiers Anticoagulants Oraux Directs (AOD) qui ont une indication dans la prévention d'AVC et d'ES en cas de Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV) [4], ont été mis sur le marché en 2008, depuis leur part de marché ne cesse d'augmenter dans le monde [5-8].

Actuellement, les AOD peuvent donc être prescrits en première intention ou peuvent constituer une alternative thérapeutique lorsque les AVK ne peuvent être prescrits. En effet, les AOD présentent un rapport bénéfice risque favorable avec une diminution significative des AVC, des hémorragies intracrâniennes et de la mortalité, ainsi que des saignements majeurs mais une augmentation des saignements gastro-intestinaux [9].

Dans le cadre de la prévention des AVC et des ES chez les sujets porteurs d'une FANV, les recommandations posologiques de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2014 sont les suivantes [4] [annexe 1] :

- L'APIXABAN est utilisé à 5 ou 10 mg par jour en deux prises quotidiennes. La plus faible posologie (2.5 mg deux fois par jour) est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en Cockcroft entre 15-29 ml/min), OU d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  80 ans, poids corporel  $\leq$  60 kg, créatinine sérique  $\geq$  1.5 mg/dL (133  $\mu$ mol/L).
- Le DABIGATRAN est utilisé à 220 ou 300 mg par jour en deux prises quotidiennes. La plus faible dose (110 mg deux fois par jour) est indiquée en cas d'âge  $\geq$  80 ans, de co-traitement par VERAPAMIL ou en fonction de l'évaluation du risque de saignement et de



thrombose pour certains groupes de patients (âge entre 75-79 ans, insuffisance rénale modérée avec clairance de la créatinine en Cockcroft comprise entre 30-49 ml/min, gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en Cockcroft < 30 ml/min).

- Le RIVAROXABAN est utilisé à raison de 15 ou 20 mg par jour en une prise quotidienne. La plus faible dose (15 mg par jour) est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine en Cockcroft comprise entre 15-49 ml/min).

Par ailleurs, l'EDOXABAN qui est le quatrième AOD ayant une indication dans la FANV n'est pas commercialisé en France.

Ces recommandations sur l'utilisation des AOD établies en 2013 par la Haute Autorité de Santé (HAS) [10] puis en 2014 par l'ANSM [4] [annexe 1] font suite aux publications des résumés des caractéristiques du produit de l'agence Européenne du médicament concernant ces trois AOD [11-13]. Elles indiquent l'adaptation nécessaire de doses en fonction de paramètres comme l'insuffisance rénale, le poids, les interactions médicamenteuses, les antécédents de saignement, le risque de saignement, le risque de thrombose et l'âge.

Après une période d'extrême prudence des médecins dans la prescription des AOD chez les sujets âgés malgré les recommandations de sociétés savantes, de plus en plus de personnes âgées de 80 ans et plus bénéficient de la prescription de ces médicaments au long cours dans la prévention d'AVC et d'ES en cas de FANV. Cependant, la crainte du risque hémorragique [14] associé à l'absence d'antidote spécifique disponible (le premier antidote est arrivé sur le marché en 2016 et concerne le DABIGATRAN), ont pu conduire à la prescription de posologies inférieures à celles recommandées chez les sujets âgés [15]. En effet, ces patients présentent fréquemment des éléments de fragilités gériatriques comme la polyopathie, la polymédication, la dénutrition, la sarcopénie, la démence, des chutes à répétition, de fréquentes décompensations de maladies chroniques avec parfois des complications. A juste titre, la polymédication est associée à une augmentation du risque hémorragique [16-17] de même que l'âge, ce qui dans les recommandations amène à une réduction de doses pour l'APIXABAN à partir de 80 ans et pour le DABIGATRAN dès 75 ans.

La littérature rapporte des non conformités des posologies de AOD dans la population générale. Le mésusage des AOD est estimé selon l'ANSM à 10% des patients sous AOD toutes indications confondues [18]. Une étude menée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice (présentée en 2017) sur une cohorte de 552 patients met en avant une non-conformité en termes de posologies recommandées de l'ordre de 29% des prescriptions d'AOD, avec majoritairement des sous-dosages (71% des prescriptions non conformes) [18]. Cependant cette étude qui ne concernait que des sujets porteurs de FANV quel que soit l'âge ne prenait en compte que le DABIGATRAN et le RIVAROXABAN. La non-conformité était plus élevée chez les patients sous RIVAROXABAN versus DABIGATRAN (32% versus 12%). Les auteurs ont supposé que les sous-dosages pourraient être liés à la crainte des effets hémorragiques. L'étude BROTHER menée par le système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie et citée par la HAS a trouvé que 4% de personnes âgées d'au moins 80 ans ont débuté la prise de DABIGATRAN avec une posologie supérieure à celle recommandée [18]. Les dosages les plus faibles, DABIGATRAN 75 mg et RIVAROXABAN 10 mg, n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché dans la FANV, ont été dispensés chez respectivement 4% et 2%. Toutefois, une analyse de la conformité de ces prescriptions de DABIGATRAN ne peut être réalisée à partir de cette base de données. En effet les résultats des examens biologiques et notamment la fonction rénale sont peu documentés.

Les résultats de l'étude française cross-sectionnelle PAROS [19-20] réalisée en 2016 sur toute l'étendue du territoire parmi une population de 2027 sujets avec une moyenne d'âge de 73 ans montre que 20.7% n'avaient pas la posologie d'APIXABAN conforme aux recommandations. Il est à noter que dans cette étude, 33.7% des sujets qui prenaient l'APIXABAN avaient 80 ans et plus.

Par ailleurs, dans la population de sujets de 80 ans et plus, traités par AOD dans l'indication de la FANV, il n'y a pas, à notre connaissance d'étude publiée sur la proportion de mésusage par rapport aux recommandations des sociétés savantes ni par rapport aux résumés des caractéristiques des produits. L'évaluation de la conformité de prescription de ces AOD dans cette population nous paraît importante d'une part du fait de l'observation empirique d'une tendance à la surestimation du risque hémorragique et d'autre part, du fait de l'exposition de ces sujets aux risques emboliques [21].

Ainsi, le risque hémorragique bien qu'il soit réel est fréquemment surestimé avec l'âge, alors que le risque ischémique est lui sous-estimé [22] amenant à une mauvaise évaluation du rapport bénéfice/risque de la thérapeutique.

Le sous-dosage des AOD expose ces sujets de 80 ans et plus à la survenue d'AVC et ES [23]. En effet, la fibrillation atriale est la première cause d'AVC après 75 ans et la prise d'AOD à des posologies adaptées permet d'éviter la majorité des AVC ischémiques avec un bénéfice clinique indiscutable [6] [9] [24]. Par ailleurs, les bénéfices de la prise d'AOD dans la FANV en termes de prévention d'évènements ischémiques en occurrence l'AVC sont souvent largement supérieurs au risque de saignement qu'ils peuvent induire y compris dans des populations particulières comme les sujets âgés, ces derniers présentant des éléments de fragilité comme les chutes, les troubles cognitifs [25]. A l'opposé, le surdosage des AOD expose les sujets âgés à un surcroît de risque hémorragique étant donné qu'ils peuvent être initialement à risque de saignement du fait de la probabilité d'avoir une polymédication avec des thérapeutiques dont la prescription concomitante avec les AOD augmente le risque hémorragique. Par conséquent, la conformité des posologies des AOD chez les sujets âgés par rapport aux recommandations des sociétés savantes est indispensable même s'il faut reconnaître la complexité de l'ajustement de doses du fait qu'elle soit spécifique à chaque molécule avec la prise en compte de nombreux paramètres.

### Objectif de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est d'analyser à la lumière des recommandations de bon usage des autorités de santé (HAS, ANSM, European Medicines Agency), la conformité des posologies des anticoagulants oraux directs (APIXABAN, DABIGATRAN, RIVAROXABAN) prescrits chez le sujet d'au moins 80 ans dans le cadre d'une FANV. Il s'agira de quantifier les posologies conformes, sous-dosées et sur-dosées.

L'objectif secondaire est de rechercher les facteurs associés au sous-dosage.

# MATERIELS ET METHODE

## I. Type d'étude et patients

L'étude est monocentrique et rétrospective. Elle a été réalisée à partir des données recueillies dans le cadre du soin chez des patients hospitalisés au Centre Hospitalier de Valenciennes (CHV) et est qualifiée de recherche n'impliquant pas la personne humaine (hors loi Jardé).

Une déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-004 a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) [annexe 2]. Par ailleurs, l'étude a été enregistrée dans le répertoire public de l'institut national des données de santé.

Les inclusions ont été réalisées entre mars 2019 et juin 2019. Après l'obtention des autorisations internes nécessaires, une requête à la direction des services et de l'information du CHV a permis d'obtenir la liste des patients âgés d'au moins 80 ans ayant séjourné au moins une fois au CHV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2017 inclus et qui étaient porteurs d'une FANV traitée par un AOD (APIXABAN, DABIGATRAN et RIVAROXABAN). Une lettre d'information [annexe 3] a été envoyée aux patients et/ou à leurs représentants légaux pour recueillir leur non opposition à ce que leurs données soient utilisées pour cette étude dans les conditions prévues par l'article 14 du règlement Européen n° 2016/679 du 27 avril 2016 (RGPD). Ensuite cette liste a été pseudonymisée puis déposée dans une base de données sur un ordinateur fixe qui se trouve dans le service de médecine polyvalente du CHV et disposant d'un accès protégé. Cette base de données n'était accessible qu'aux personnes habilitées à inclure des sujets dans cette étude. Les informations recueillies dans le cadre de l'étude ont été obtenues par revue de dossiers des patients. Un cahier d'observation anonymisé [annexe 4] a été rempli pour chaque patient inclus. Ce recueil d'informations a été facilité par la dématérialisation complète de tous les dossiers médicaux (observations médicales et paramédicales, constantes, résultats d'examen paracliniques, comptes rendus d'hospitalisations ou de consultations, échelles cliniques) au CHV depuis plusieurs années. Tous les résultats ont été notés dans un fichier Excel dédié aux sujets inclus.

## II. Matériel – Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient des personnes de 80 ans et plus traitées par un AOD (APIXABAN, DABIGATRAN et RIVAROXABAN) dans l'indication d'une FANV qui ont séjourné au CHV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2017 inclus. Les deux critères de non inclusion étaient : un âge de moins de 80 ans et les sujets traités par AOD pour une indication autre qu'une FANV.

## III. Matériel – Données recueillies

Le critère de jugement principal était d'analyser la conformité de la posologie de l'AOD par rapport aux recommandations de l'ANSM.

Pour chaque sujet inclus, la posologie conforme d'AOD selon les recommandations de l'ANSM [3] [annexe 1] a été déterminée puis comparée à la posologie réellement prescrite nous permettant de classer les sujets en 3 groupes :

- Groupe de posologie conforme
- Groupe de posologie non conforme sous-dosée
- Groupe de posologie non conforme surdosée

Les éléments servant à déduire la conformité de la posologie ont été recueillis, ainsi que des éléments de description générale de la population et des éléments retrouvés dans la littérature comme de potentiels arguments pour une modification de la posologie.

Ainsi pour chaque patient, les données suivantes ont été étudiées : les données sociodémographiques avec le sexe, le poids et la taille pour le calcul de l'indice de masse corporelle ; les comorbidités cardio-vasculaires : les antécédents d'hypertension, de diabète, d'AVC/AIC, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de dysfonction du ventricule gauche (soit une fraction d'éjection du ventricule gauche <35%), d'une atteinte vasculaire périphérique. Ainsi que les comorbidités suivantes : l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la maladie pulmonaire chronique, la survenue ou la prédisposition aux saignements (antécédents et/ou présence d'anémie, survenue d'un saignement digestif, cérébral, ...), l'alcoolisme, le tabagisme, la démence, les ulcères gastriques et/ou œsophagites. Les classes médicamenteuses concomitantes aux AOD ont également été recueillies. Les scores de CHA2DS2-VASc et d'HAS-BLED (l'INR instable a été exclu) ont été calculés à partir des données recueillies [26-28].

#### IV. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par un méthodologiste de la cellule d'aide biostatistiques du CHV, avec le logiciel R version 3.5.1.

Le seuil de significativité est fixé à 0,05 et tous les tests sont bilatéraux. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne +/- déviation standard (pour les variables quantitatives) ou de pourcentage (pour les variables qualitatives).

Une analyse descriptive simple a été réalisée sur l'ensemble de la population de l'étude puis par sous-groupes en fonction de l'AOD prescrit. Cette description a porté sur les données socio-démographiques, les antécédents médicaux, les traitements en cours. Les données manquantes ont également été décrites.

Une analyse bivariée a été réalisée afin de déterminer les facteurs associés au sous-dosage versus normodosage, chez les patients sous APIXABAN et RIVAROXABAN. Les patients sous DABIGATRAN ont été exclus de cette analyse en raison d'un profil de mésusage très différent des deux autres molécules lié aux recommandations. Le DABIGATRAN est par ailleurs pharmacologiquement plus éloigné de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN.

Les tests statistiques utilisés sont le Chi-deux de Pearson (ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable) pour les variables qualitatives et le test-T de Student (ou le test non paramétrique de Wilcoxon selon la distribution de la variable) pour les variables quantitatives.

Une analyse multivariée par régression logistique a permis d'estimer le coefficient ajusté et son intervalle de confiance à 95% pour chaque facteur retenu suite à l'analyse bivariée (seuil conservateur 0,10). Cette analyse a été réalisée dans le sous-groupe des patients qui auraient dû recevoir une posologie élevée d'AOD en regard des recommandations. Ce choix a été réalisé en raison d'une association extrêmement forte retrouvée entre l'existence d'un sous-dosage et les éléments déterminant les recommandations de réduction de posologie.

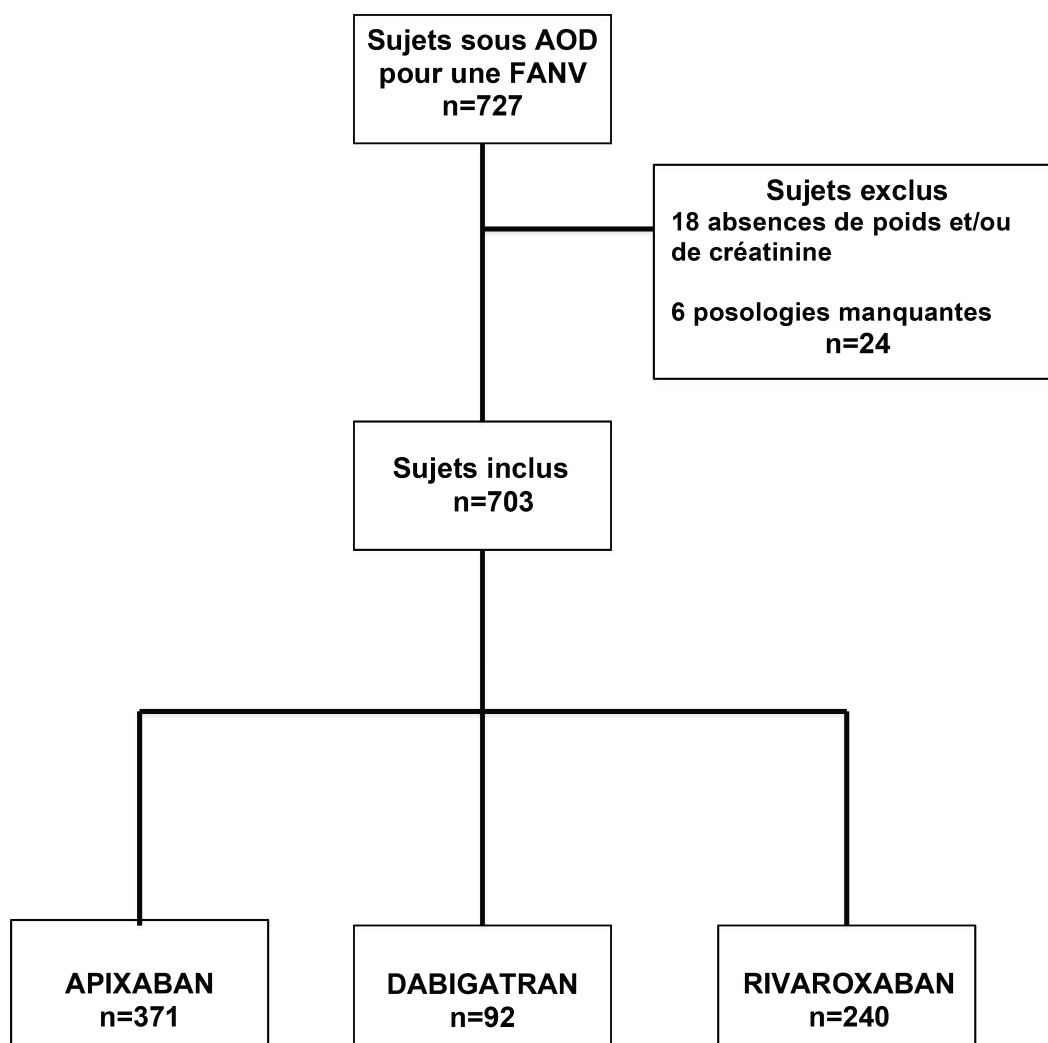
L'adéquation du modèle est satisfaisante et a été vérifiée par le test de Hosmer Lemeshow. La robustesse du modèle est relative et a été explorée en testant le modèle en excluant les outliers (qui ont été repérés par les distances de Cooks) et en comparant les résultats avec le modèle d'origine.

## RESULTATS

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2017, 727 patients ont été admis au CHV et ont été traités par un AOD pour une FANV (figure 1). Parmi ces patients inclus, 18 ont été exclus du fait de l'absence de poids et/ou de créatinine permettant le calcul de la clairance de la créatinine avec la formule de Cockcroft (donc indispensable pour conclure à la conformité de la posologie pour l'APIXABAN et le RIVAROXABAN) et 6 du fait de leur posologie non spécifiée.

Après exclusion des 24 patients, notre étude comprenait donc 371 patients sous APIXABAN, 92 sous DABIGATRAN et 240 sous RIVAROXABAN, soit un total de 703 patients.

**Figure 1 – Diagramme de flux de la population**



Le tableau 1 présente les caractéristiques de la population générale et par AOD. Les 3 populations d'AOD avaient la même répartition de classe d'âge (entre 46 et 54% de 80-84 ans, entre 30 et 40% de 85-89 ans et entre 14 et 16% de  $\geq$  à 90 ans). Il y avait donc majoritairement des patients âgés de 80 à 84 ans et une proportion moindre de patients âgés de plus de 90 ans.

Dans les 3 groupes d'AOD, les patients avec un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$ 5 représentaient entre 58 et 62% de leur population respective.

Les patients présentant les facteurs tels que la dénutrition, la démence, les chutes à répétition, un antécédent et/ou une prédisposition au saignement, une clairance supérieure à 60 ml/min étaient proportionnellement plus importants dans la population du DABIGATRAN. En revanche, il y avait plus de patients insuffisants rénaux dans le sous-groupe APIXABAN.



**Tableau 1 – Caractéristiques de la population**

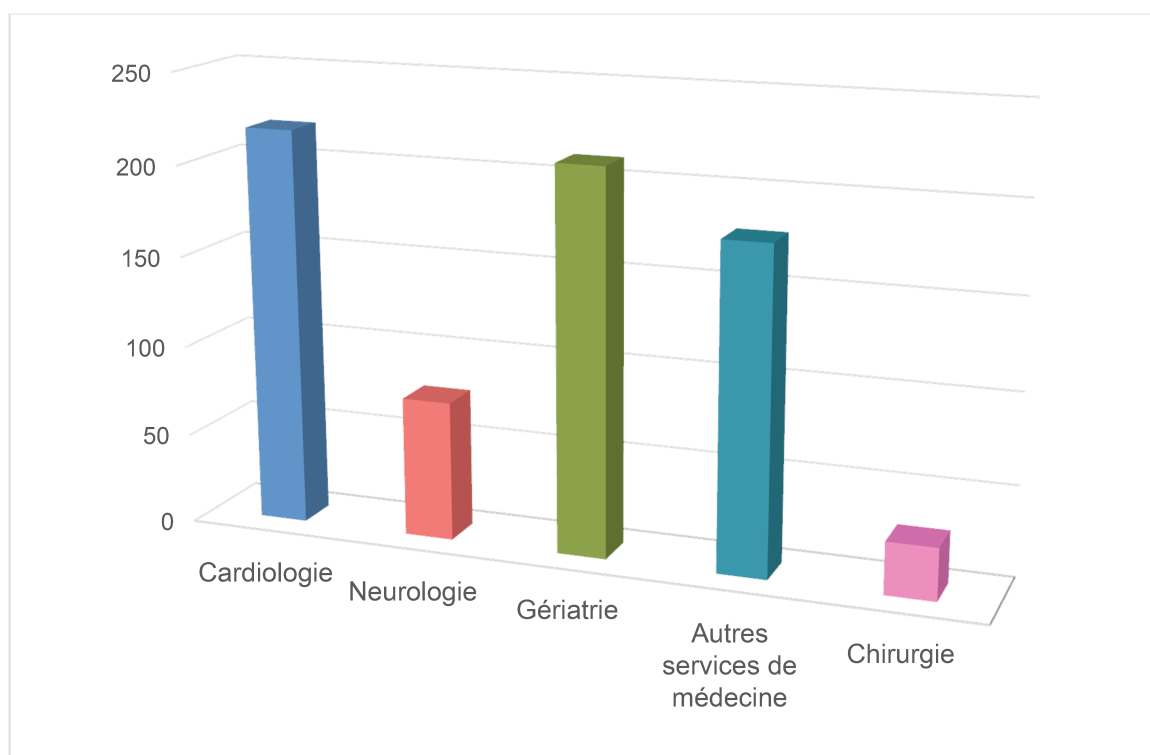
	<b>POPULATION GENERALE</b> n=703 n(%)	<b>APIXABAN</b> n=371 n(%)	<b>DABIGATRAN</b> n=92 n(%)	<b>RIVAROXABAN</b> n=240 n(%)
Age :	85.31+/-3.92	85.38+/-3.78	85.49+/-3.76	85.15+/-4.19
80-84	342 (49%)	169(46%)	44(48%)	129(54%)
85-89	254 (36%)	147(40%)	35(38%)	72(30%)
≥ 90	107(15%)	55(15%)	13(14%)	39(16%)
Hommes	222(32%)	110(30%)	37(40%)	75(31%)
Femmes	481(68%)	261(70%)	55(60%)	165(69%)
<b>Service d'admission :</b>				
Cardiologie	219(31%)	136(37%)	20(22%)	63(26%)
Neurologie	77(11%)	41(11%)	5(5%)	29(12%)
Gériatrie	211(30%)	78(21%)	42(46%)	87(36%)
Autres services de médecine	178(25%)	100(27%)	20(22%)	53(22%)
Chirurgie	29(4%)	16(4%)	5(5%)	8(3%)
Poids	72.1+/-16.11	71.26+/-16.94	72.88+/-14.06	73.02+/-15.50
Poids ≤ 60 kg	188(27%)	110(30%)	19(21%)	59(25%)
<b>Comorbidités :</b>				
IC /dysfonction VG	395(56%)	193(52%)	53(58%)	149(62%)
Antécédents d'IDM	134(19%)	66(18%)	18(20%)	50(21%)
Hypertension artérielle	507(72%)	264(71%)	73(79%)	170(71%)
Diabète	155(22%)	83(22%)	16(17%)	56(23%)
Antécédent d'AVC	197(28%)	107(29%)	31(34%)	59(25%)
Insuffisance vasculaire	134(19%)	77(21%)	21(23%)	36(15%)
Insuffisance rénale	452(64%)	263(71%)	38(42%)	151(63%)
Clairance en Cockcroft	54.37+/-20.47	52.73+/-21.34	56.52+/-15.62	56.08+/-20.58
Créatinine ≥ à 133 µmol/L	46(7%)	30(8%)	4(4%)	12(5%)
Insuffisance hépatique	13(2%)	4(1%)	4(4%)	5(2%)
Maladie pulmonaire chronique	92(13%)	67(18%)	12(13%)	13(5%)
Saignements/prédisposition	319(45%)	124(33%)	56(61%)	139(58%)
Alcoolisme	31(4%)	15(4%)	4(4%)	12(5%)
Obésité	177(29%)	95(30%)	28(35%)	54(26%)
Tabagisme	22(3%)	9(2%)	7(8%)	6(2%)
Démence	246(35%)	119(32%)	49(53%)	78(32%)
Dénutrition	385(55%)	179(48%)	62(67%)	144(60%)
Chutes à répétition	79(11%)	36(10%)	22(24%)	21(9%)
Ulcères gastriques/œsophagites	36(5%)	14(4%)	5(5%)	17(7%)
<b>Traitements concomitants :</b>				
Antiagrégants plaquettaires	144(20%)	79(21%)	13(14%)	52(22%)
Anti-arythmiques	166(24%)	99(27%)	21(23%)	46(19%)
VERAPAMIL	9(1%)	7(2%)	0(0%)	2(1%)
Autres inhibiteurs calciques	141(20%)	62(17%)	18(20%)	61(25%)
Anti-cholestérolémiants	292(42%)	141(38%)	40(43%)	111(46%)
Anti-diabétiques	127(18%)	62(17%)	13(14%)	52(22%)
Inhibiteurs de la pompe à protons	315(45%)	174(47%)	36(39%)	105(44%)
Antidépresseurs	162(23%)	93(25%)	20(22%)	49(20%)
Béta-bloquants	461(66%)	244(66%)	64(70%)	153(64%)
Inhibiteurs enzyme de conversion	225(32%)	109(29%)	25(27%)	91(38%)
Diurétiques	409(58%)	215(58%)	51(55%)	143(60%)
Digoxine	67(10%)	23(6%)	11(12%)	33(14%)
<b>AVK ultérieurement</b>	93(13%)	55(15%)	10(11%)	28(12%)
<b>Arrêt d'un AVK</b>	32(5%)	23(6%)	1(1%)	8(3%)
<b>Introduction d'un AVK</b>	42(6%)	30(8%)	2(2%)	10(4%)
<b>CHA2DS2-VASc</b>	4.89+/-1.24	4.89+/-1.24	4.9+/-1.33	4.89+/-1.22
≥5	428(61%)	225(61%)	53(58%)	150(62%)
<b>HAS-BLED</b>	3,01+/-1.15	2.88+/-1.19	3.24+/-1.13	3.11+/-1.09
≥3	450(64%)	216(58%)	65(71%)	169(70%)

IC : Insuffisance Cardiaque  
VG : Ventricule Gauche  
IDM : Infarctus du Myocarde

L'âge, le poids, la clairance de la créatinine obtenue par la formule de Cockcroft, les scores de CHA2DS2-VASc et d'HAS-BLED sont exprimés en moyenne +/- déviation standard.

Les services de médecines ont accueilli 674 patients dont 31% en cardiologie, 29% en gériatrie regroupant le court séjour et la médecine polyvalente (regroupement fait devant des profils de patients comparables dans cette classe d'âge étudiée), 11% en neurologie et 25% dans les autres services de médecine. Seulement 4% des patients ont été hospitalisés dans un service de chirurgie (figure 2).

**Figure 2 – Services d'hospitalisation**



En ce qui concerne les posologies des AOD, 72% des patients sous APIXABAN avaient une posologie réduite c'est à dire à 2,5 mg deux fois par jour. Pour les sujets sous DABIGATRAN, 4% avaient comme posologie 150 mg deux fois par jour et 1% 75 mg deux fois par jour (posologie hors recommandations). Enfin, 65% des patients sous RIVAROXABAN avaient une posologie réduite à 15 mg par jour et 7% à 10 mg par jour (posologie hors recommandations).

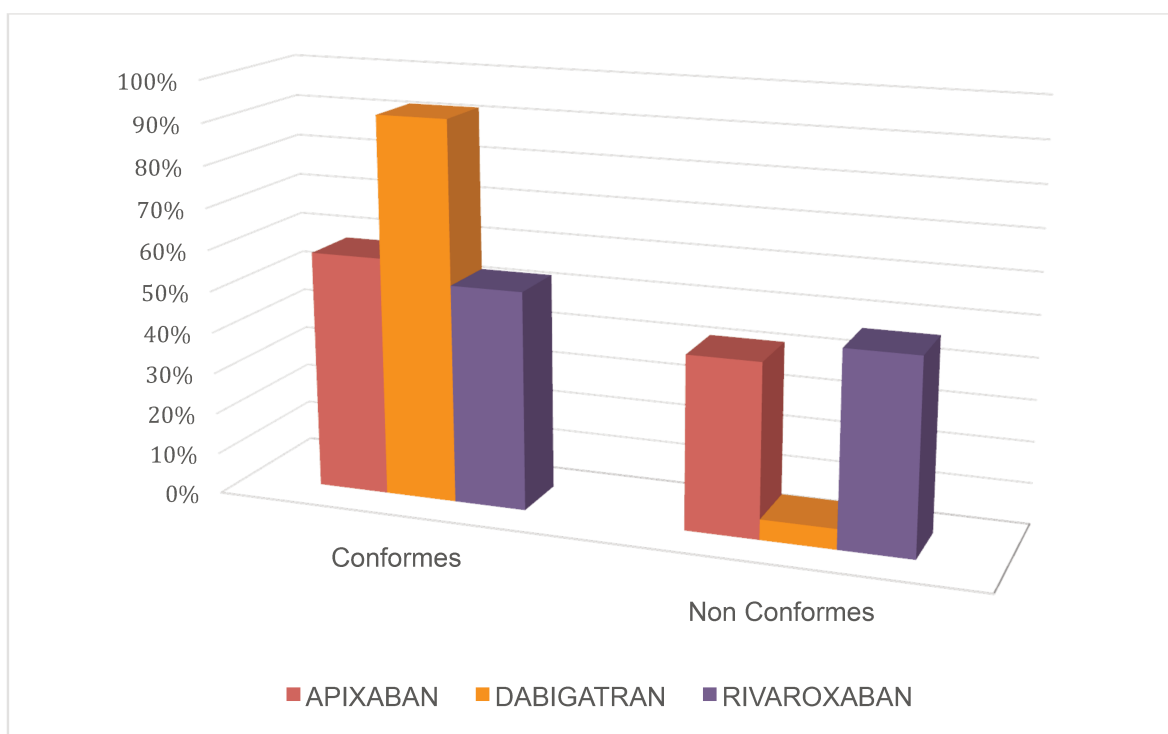
Sur l'ensemble de la population, 39% (n=274) avaient une posologie non conforme aux recommandations de la HAS (tableau 2) (figure 3). Parmi ces patients, 183 étaient des femmes (soit 38% de la population féminine) et 91 étaient des hommes (soit 41% de la population masculine).

L'analyse de la conformité des posologies a révélé un sous-dosage de l'ordre de 34% tous AOD confondus et un surdosage de l'ordre de 5%. La molécule la plus sous-dosée était le RIVAROXABAN (40%) suivi par l'APIXABAN (39%) puis le DABIGATRAN (1%) (figure 4).

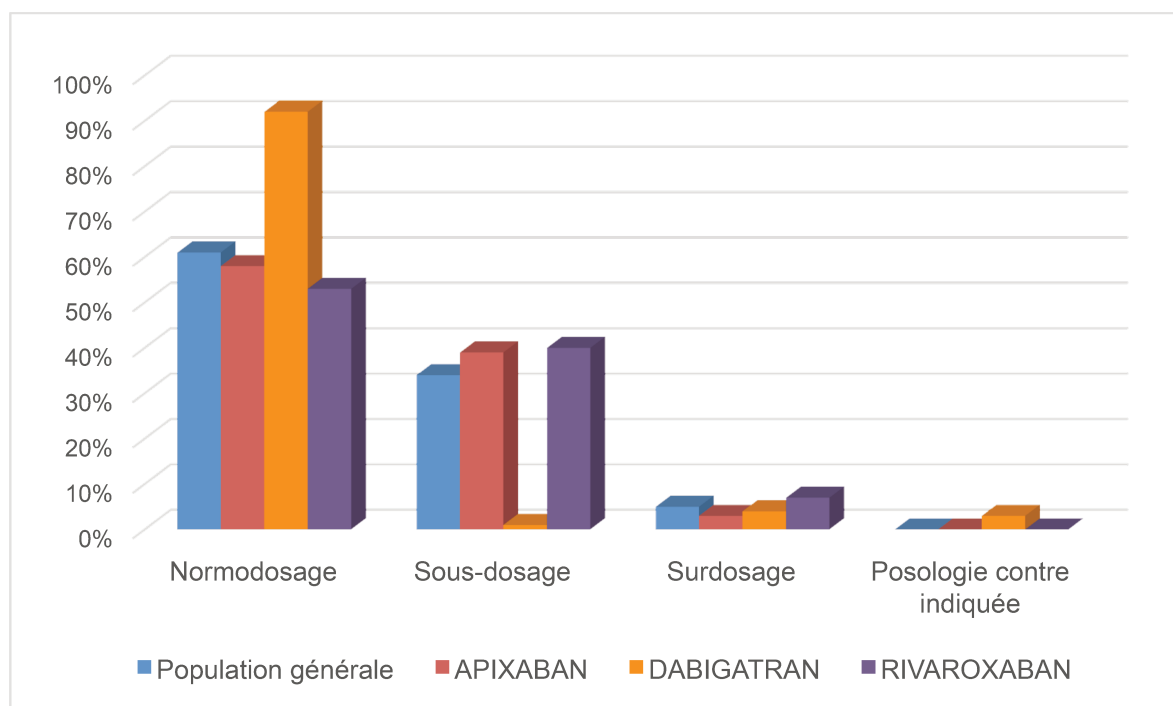
**Tableau 2 – Conformité des posologies**

	NORMODOSEE	SOUS-DOSEE	SURDOSEE	CONTRE INDIQUEE
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<b>POPULATION GENERALE</b>	426(61%)	241(34%)	33(5%)	3(0%)
<b>APIXABAN</b>	215(58%)	143(39%)	13(3%)	0(0%)
<b>DABIGATRAN</b>	84(92%)	1(1%)	4(4%)	3(3%)
<b>RIVAROXABAN</b>	127(53%)	97(40%)	16(7%)	0(0%)

**Figure 3 – Histogramme de conformité des posologies**



**Figure 4 – Histogramme du normodosage, sous-dosage et surdosage**



Lors de l'introduction d'un AOD en hospitalisation, l'APIXABAN était le plus prescrit chez 73% des patients ensuite le RIVAROXABAN 26% et en dernier le DABIGATRAN 1% (tableau 3).

Concernant le DABIGATRAN, 28 patients ont bénéficié d'une modification de posologie pendant leur séjour dont 25 qui ont eu leur traitement arrêté définitivement.

**Tableau 3 – Prescriptions**

	PRESCRIPTION ANTERIEURE n=471 n(%)	INTRODUCTION PENDANT HOSPITALISATION n=232 n(%)	MODIFICATION POSOLOGIE n=140 n(%)
<b>APIXABAN</b>	201(54%)	170(46%)	56(15%)
<b>DABIGATRAN</b>	90(98%)	2(2%)	28(30%)
<b>RIVAROXABAN</b>	180(75%)	60(25%)	56(24%)

	AUGMENTATION POSOLOGIE n= 26 n(%)	DIMINUTION POSOLOGIE n= 12 n(%)	ARRET DEFINITIF n= 102 n(%)
<b>APIXABAN</b>	9(16%)	9 (16%)	38(68%)
<b>DABIGATRAN</b>	1(4%)	2 (7%)	25(89%)
<b>RIVAROXABAN</b>	16(28%)	1 (2%)	39(70%)

L'analyse bivariée a été effectuée sur les patients normodosés et sous-dosés traités par APIXABAN et RIVAROXABAN soit un total de 582 patients (exclusion des patients sous DABIGATRAN et des patients surdosés tout AOD confondu).

Les facteurs protecteurs contre le sous-dosage isolés en analyse bivariée comprenaient un âge  $\geq 90$  ans, un poids  $\leq 60$  kg, la présence d'une insuffisance rénale (une créatinine  $\geq 133$   $\mu\text{mol/L}$  et/ou une clairance de la créatinine en Cockcroft inférieure à 49 ml/min) et une posologie d'emblée réduite requise de l'AOD (APIXABAN 2.5 mg deux fois par jour, RIVAROXABAN 15 mg par jour). A l'inverse, un traitement concomitant par un antidépresseur et une clairance de la créatinine calculée avec la formule de Cockcroft supérieure à 50 ml/min étaient des facteurs significativement associés au sous-dosage (tableau 4).

**Tableau 4 – Facteurs associés en analyse bivariée**

	<b>NORMODOSAGE</b>	<b>SOUS-DOSAGE</b>	<b>p</b>
Hommes	99(56%)	77(44%)	0.417
Femmes	243(60%)	163(40%)	0.417
Age :	moyenne 85.427	moyenne 84.908	0.409
80-84	167(58%)	119(42%)	0.858
85-89	116(55%)	96(45%)	0.133
≥ 90	59(70%)	25(30%)	<b>0.0209</b>
Service d'admission :			
Cardiologie	107(57%)	83(43%)	<b>0.0297</b>
Neurologie	51(77%)	15(23%)	<b>0.0297</b>
Gériatrie	89(57%)	67(43%)	<b>0.0297</b>
Autres services de médecine	82(55%)	67(45%)	<b>0.0297</b>
Chirurgie	13(59%)	9(41%)	<b>0.0297</b>
Poids	moyenne 68.886	moyenne 77.562	<b>4.46<sup>e</sup>-11</b>
Poids ≤ à 60 kg	138(91%)	13(9%)	<b>2.95<sup>e</sup>-21</b>
<b>Comorbidités :</b>			
IC/dysfonction VG	189(59%)	133(41%)	0.971
Clairance en Cockcroft :	moyenne 50.749	moyenne 60.492	<b>3.9<sup>e</sup>-12</b>
CI Ck ≥ 60 ml/min	90(46%)	105(54%)	<b>1.15<sup>e</sup>-05</b>
CI Ck entre 50-59 ml/min	50(44%)	64(56%)	<b>0.000312</b>
CI Ck entre 30-49 ml/min	163(70%)	69(30%)	<b>4.5<sup>e</sup>-06</b>
CI Ck entre 15-29 ml/min	38(95%)	2(5%)	<b>1.4<sup>e</sup>-06</b>
CI Ck < 15 ml/min	1(100%)	0(0%)	1
Créatinine ≥ à 133 µmol/L	37(90%)	4(10%)	<b>2.16<sup>e</sup>-05</b>
Tabagisme	7(47%)	8(53%)	0.335
Démence	106(57%)	80(43%)	0.551
Dénutrition	189(61%)	119(39%)	0.177
Chutes à répétition	33(60%)	22(40%)	0.845
Ulcère gastrique/ œsophagite	13(46%)	15(54%)	0.174
CHA2DS2-VASc ≥5	198(56%)	155(44%)	0.104
HAS BLEED ≥3	213(58%)	152(42%)	0.796
<b>Traitements concomitants :</b>			
Antiagrégants plaquettaires	74(60%)	50(40%)	0.816
Anti-arythmiques	78(56%)	61(44%)	0.467
Inhibiteurs calciques	67(53%)	60(47%)	0.12
Anti-cholestérolémiants	144(60%)	97(40%)	0.684
Anti-diabétiques	50(51%)	53(49%)	0.0668
Inhibiteurs de la pompe à protons	163(61%)	103(39%)	0.258
Antidépresseurs	67(49%)	71(51%)	<b>0.00527</b>
Bétabloquants	222(59%)	155(41%)	0.935
Inhibiteurs enzyme de conversion	112(58%)	80(42%)	0.883
Diurétiques	194(57%)	144(43%)	0.431
<b>APIXABAN</b>	215(60%)	143(40%)	0.423
<b>RIVAROXABAN</b>	127(57%)	97(43%)	0.423
<b>Posologie réduite de l'AOD d'emblée requise</b>	200(95%)	11(5%)	<b>1.92<sup>e</sup>-40</b>
<b>Posologie maximale de l'AOD d'emblée requise</b>	142(38%)	229(62%)	<b>1.92<sup>e</sup>-40</b>

IC : Insuffisance Cardiaque

VG : Ventricule Gauche

CI CK : Clairance de la créatinine en Cockcroft

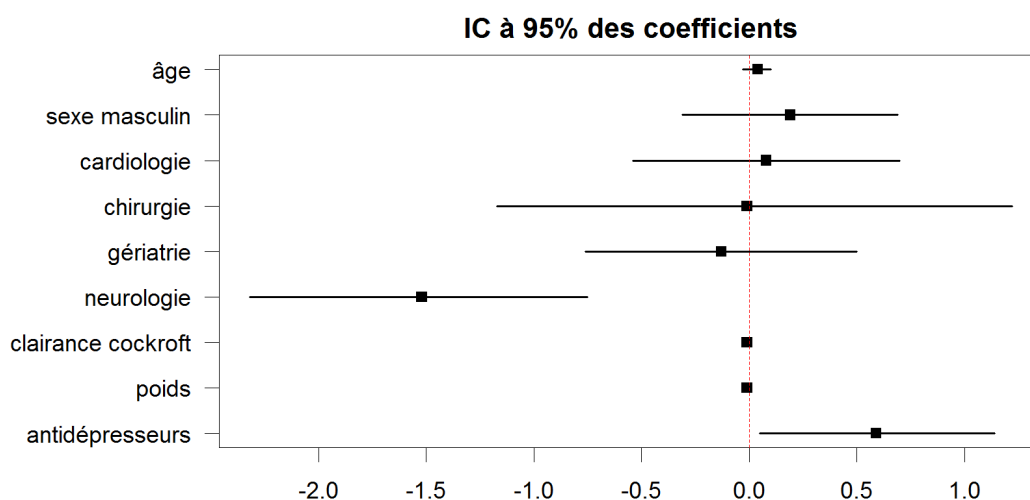
p obtenu par test du chi2 et par le test non paramétrique de Wilcoxon indépendant pour l'âge, le poids et la clairance de la créatinine obtenue par la formule de Cockcroft.

Pour étudier les facteurs associés au sous-dosage hors contexte de recommandation de réduction de posologie, une analyse multivariée a été réalisée sur le sous-groupe des patients pour lesquels une réduction de posologie n'était pas nécessaire soit 371 patients. En analyse multivariée, la prise en charge en neurologie apparaissait significativement comme facteur protecteur de sous-dosage, au contraire de la prise d'un traitement antidépresseur en plus de l'AOD qui apparaît significativement comme étant un facteur de risque de sous-dosage (tableau 5) (figure 4).

**Tableau 5 – Facteurs associés au sous-dosage en analyse multivariée**

	Intervalle de confiance inférieur	Intervalle de confiance supérieur	p
Age	-0.03	0.1	0.312
Sexe masculin	-0.31	0.69	0.464
Service d'admission :			
Cardiologie	-0.54	0.7	0.788
Chirurgie	-1.17	1.22	0.987
Gériatrie	-0.76	0.5	0.687
Neurologie	-2.32	-0.75	<b>0.000146</b>
Clairance en Cockcroft	-0.02	0	0.0638
Poids	-0.03	0.01	0.369
Antidépresseurs	0.05	1.14	<b>0.0339</b>

**Figure 5 – Analyse multivariée**



## DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était d'analyser la conformité de la posologie des AOD instauré dans le cadre d'une FANV au sein d'une population âgée de plus de 80 ans. A notre connaissance, à l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude scientifique publiée concernant la conformité des AOD dans cette population spécifique.

Nos résultats montrent que chez 39% des patients âgés de 80 ans et plus, la posologie des AOD n'était pas conforme aux recommandations des autorités de santé françaises et européennes [4,10-13] avec principalement des sous-dosages de l'ordre de 34% et des surdosages à 5%. Cette non-conformité est cohérente avec les données de la littérature. En effet une étude prospective, multicentrique réalisée en Espagne en 2017 [29] ayant inclus 530 patients sous AOD (73 APIXABAN, 267 DABIGATRAN, 190 RIVAROXABAN) pour une FANV dont la moyenne d'âge était de 73+/-9 ans montrait que 172 patients (32%) ne recevaient pas la posologie appropriée : 93 patients (18%) étaient sous-dosés et 79 (15%) étaient surdosés. Une autre étude prospective monocentrique réalisée au Japon en 2018 [30], incluant 2272 patients sous AOD pour une FANV dont l'âge moyen était de 72+/-10 ans (1014 APIXABAN, 493 DABIGATRAN, 267 EDOXABAN, 498 RIVAROXABAN) retrouvait que 23% des patients traités avaient reçu une dose inappropriée : 483 (21%) étaient sous dosés et 29 (1%) surdosés. L'étude ORBIT-AF II publiée en 2018 [31] montrait que sur 8000 patients atteints de FANV et traités par AOD, 1 patient sur 7 avait reçu une dose réduite non conforme.

Notre étude met en évidence un sous-dosage tous AOD confondus à 34% dont 39% pour l'APIXABAN et 40% pour RIVAROXABAN. Le sous-dosage constitue un facteur de risque majeur de récurrence d'AVC ischémique comme l'avait mis en évidence une étude faite sur la dose appropriée d'APIXABAN chez des patients hospitalisés réalisée au Japon et publiée en 2018 [32]. Dans cette étude, le taux d'AVC récurrents différait considérablement entre la dose appropriée et la dose inappropriée (1.9% (2 sur 105) versus 20% (3 sur 15),  $p = 0.014$ ). Selon l'étude ORBIT-AF II [31], les patients recevant une posologie sous dosée d'AOD étaient à risque de présenter un taux élevé d'évènements indésirables. Selon les auteurs de cette étude, la peur du risque hémorragique ne serait pas liée au sous-dosage.



Nous obtenons un taux de surdosage global à 5% : 3% pour l'APIXABAN, 4% pour le DABIGATRAN et 7% pour le RIVAROXABAN. Bien que cette proportion soit faible, ces sujets sont exposés de ce fait à un risque de saignement plus accru notamment des saignements gastro-intestinaux car tous ces trois AOD pris à posologie adaptée engendrent plus de saignements gastro-intestinaux et moins de saignements intracrâniens [33].

Nos résultats montrent que 92% de notre population sous DABIGATRAN avaient une posologie normodosée. Le fait que nos sujets étaient âgés de 80 ans et plus entraînaient *de facto* une réduction de posologie [11]. On peut déduire que l'adaptation de la posologie du DABIGATRAN dans cette population est plus aisée à réaliser pour les praticiens vu que le seul critère de l'âge entraîne d'emblée le choix d'une posologie réduite. Aucune étude à notre connaissance ne retrouve ce chiffre élevé de normodosage pour cette molécule, ceci est expliqué par le fait que notre population est âgée et la moyenne d'âge pour les études publiées est plus basse comme par exemple dans celles citées précédemment [29] [30].

Au-delà de la connaissance des proportions de posologies d'AOD conformes et non conformes, il était aussi utile de comprendre les facteurs associés qui ont pu motiver des prescriptions inadaptées par des praticiens. En analyse bivariée et en ne prenant en compte que les patients sous-dosés sous APIXABAN et RIVAROXABAN, les sujets ayant l'un de ces paramètres (âge  $\geq$  90 ans, poids  $\leq$  60 kg, créatinine  $\geq$  à 133  $\mu$ mol/L, une clairance de la créatinine en Cockcroft inférieure à 49 ml/min ou une posologie d'AOD requise d'emblée réduite) avaient plus de posologies conformes aux recommandations. Ce résultat n'est pas étonnant, en effet, il s'agit là de paramètres qui seuls ou en association doivent amener le praticien à prescrire une posologie réduite hormis le paramètre « posologie d'AOD requise d'emblée réduite ». Nos résultats retrouvant peu de surdosages, il semble logique que ces facteurs aient été associés à un normodosage. Par ailleurs, nous pourrions déduire de ces résultats qu'il était plus probable d'avoir une posologie conforme si la posologie d'AOD requise théoriquement était la posologie réduite.

En analyse multivariée, nous avons mis en évidence de façon significative comme facteur favorisant le sous-dosage : la prise d'un traitement concomitant par antidépresseurs (les Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les Inhibiteurs mixtes de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA)). En effet, sur le plan pharmacocinétique, tous les AOD sont des substrats de la glycoprotéine P et sont donc

soumis à d'éventuelles interactions médicamenteuses. Le risque d'interférences médicamenteuses est accru chez le sujet âgé traité par ISRS et IRSNA qui inhibent la glycoprotéine P, avec notamment une augmentation de l'effet des anticoagulants oraux et donc du risque hémorragique [34]. D'autre part, la prise concomitante d'un AOD et d'un antidépresseur augmente le risque de saignement puisque sur le plan pharmacodynamique, les antidépresseurs (ISRS et IRSNA) entraînent une altération de l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement [35]. Dans l'essai RE-LY avec le DABIGATRAN, ces médicaments ont augmenté le risque de saignement [36]. Les praticiens sont donc conscients de ce risque dans ces conditions, ce qui les a probablement conduits à choisir des posologies réduites pour diminuer ce risque. Toutefois, bien que cette association (AOD et ISRS/IRSNA) soit à risque de saignement plus important, elle ne constitue pas un paramètre de réduction de la posologie des AOD mais de précaution dans leur utilisation avec la nécessité d'une surveillance clinique accrue [11-13].

Différentes études [30] [37-38] ont retrouvé d'autres facteurs de risque de sous-dosage comme l'âge, le sexe féminin, un antécédent médical de saignement, des traitements augmentant le risque hémorragique comme un traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, une dysfonction rénale légère à modérée, un score d'HAS-BLED et/ou de CHA2DS2-VASc élevé. De plus, certains auteurs [38] ont affirmé que les comorbidités multiples des patients âgés auraient empêché un grand nombre de sujets de participer à des essais cliniques randomisés (car non éligibles), conduisant à l'élaboration de recommandations de réduction de doses.

Il était attendu que dans notre étude l'influence de l'âge avancé soit moins mise en évidence, du fait de la tranche d'âge étudiée. Toutefois on aurait pu s'attendre à ce que les sujets très âgés soient plus sous-dosés, or cela n'a pas été mis en évidence possiblement par manque de puissance. La seconde hypothèse pouvant expliquer nos résultats est que les traitements anticoagulants sont moins fréquemment prescrits chez les sujets âgés et d'autant plus chez les sujets très âgés [39] [40]. Nous avons des taux de sous-dosages semblant plus importants que les autres études, ce qui pourrait laisser penser que le sous-dosage est plus fréquent chez les personnes âgées mais nous ne le mettons pas en évidence car aucun sujet jeune n'a été inclus.

Il est surprenant que la démence et le traitement antiagrégant concomitant à l'AOD ne soient pas significativement associés à un sous-dosage dans notre étude. Il en est de même pour les chutes à répétition qui amènent souvent les praticiens à diminuer les posologies ou même à arrêter les AOD sans que ces critères n'apparaissent dans les recommandations [41]. En effet, il n'a pas été démontré une augmentation significative du risque de saignements majeurs chez les patients sous anticoagulants oraux présentant un risque élevé de chutes [25]. Mais il est fort probable que la proportion des chutes à répétition ait été sous-estimée dans notre étude rétrospective basée sur l'exploitation de dossiers médicaux. Seulement 20% de notre population était sous antiagrégants plaquettaires en plus d'un AOD. Ils étaient 68% dans une population de sujets âgés dans une étude Américaine [42]. Aussi, l'enquête pilote du programme de recherche EURObservationnal sur la fibrillation auriculaire a montré que les antiagrégants plaquettaires étaient souvent associés aux anticoagulants [24] [40]. Par conséquent, nous pouvons supposer que les praticiens dans notre étude ont réévalué l'indication de cette bithérapie avec pour conséquence l'arrêt des antiagrégants plaquettaires et la poursuite de l'AOD seul considérant l'augmentation de l'incidence des hémorragies majeures avec cette association [43] [44].

L'insuffisance rénale chronique est un facteur prédictif d'AVC, d'ES ou de survenue de saignements chez les patients porteurs de FANV [45]. Les études ayant conduit aux autorisations de mise sur le marché des AOD ont été réalisées avec la clairance de la créatinine en Cockcroft & Gault. Or de nombreux hôpitaux dont le CHV expriment leur clairance en MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). La clairance de la créatinine en Cockcroft est probablement largement utilisée par les gériatres qui supposent que la sous-estimation de la fonction rénale (pour les patients âgés et minces en dépit de leur chiffre de créatinine non élevé) évite le surdosage des médicaments [46]. Lorsque des sujets gériatriques sont en surpoids, le Cockcroft n'est pas sous-estimé [46]. Si le MDRD ou le CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) étaient utilisés à la place de la formule en Cockcroft, de nombreux patients âgés atteints de FANV deviendraient non admissibles aux AOD ou recevraient une dose plus élevée. La clairance de la créatinine en Cockcroft doit donc être utilisée pour calculer l'admissibilité et le dosage des AOD même chez les personnes âgées présentant une FANV [47].

L'hospitalisation et/ou la consultation en neurologie étaient quant à elles un facteur protecteur contre le sous-dosage dans notre étude. Il s'agit là probablement d'un biais lié

au motif de prise en charge. En effet, la survenue d'un AVC amène à se poser la question de l'imputabilité de la FANV et donc à une réévaluation du traitement anticoagulant lorsque la prescription était antérieure (soit augmenter la dose de l'AOD en cas de sous-dosage soit le remplacer par un autre AOD ou par un AVK). D'autant plus que dans notre population, la majorité des prescriptions étaient antérieures à la prise en charge en neurologie (respectivement 52%, 98% et 71% pour l'APIXABAN, le DABIGATRAN et le RIVAROXABAN). L'APIXABAN était l'AOD le plus introduit pendant l'hospitalisation et le DABIGATRAN était l'AOD le plus modifié avec 89% d'arrêt. Les prescripteurs étaient donc aussi bien les médecins de ville (médecins généralistes et spécialistes) que les praticiens hospitaliers. Il s'agit là d'une force de notre étude puisqu'elle reflète tant la prescription hospitalière que la prescription libérale. Les posologies non conformes étaient donc partagées avec tous ces acteurs. Par ailleurs, le fait que les résultats de l'analyse bivariable montrent que quel que soit le service de prise en charge pour les sujets sous APIXABAN et RIVAROXABAN, il y a plus de posologies conformes que de sous-dosages avec à chaque fois un « p » significatif confirme l'hypothèse évoquée ci-dessus.

#### Limitations et forces de l'étude :

Notre étude a comme limites son caractère rétrospectif ayant pu amener à sous-estimer certaines comorbidités comme la présence de chutes à répétitions, d'ulcères gastriques et/ou d'œsophagites, la démence et sa sévérité. Il est probable que cette sous-estimation de certaines comorbidités ait été un biais ayant influencé l'absence d'association entre un sous-dosage et ces différentes comorbidités. Toutefois, ces facteurs ont pu également amener à la non-prescription d'un traitement anticoagulant excluant ainsi les patients de notre étude.

D'autre part, nous n'avons pas interrogé les prescripteurs pour identifier leur raisonnement dans la prescription de la dose de l'AOD ou leur intention derrière l'initiation d'une dose réduite. Nous pouvons nous demander si les praticiens ont une connaissance suffisante des AOD. En effet il faut souligner la complexité des paramètres d'adaptation des posologies qui varient selon chaque AOD. Les praticiens éprouvent-ils un manque de confiance dans la dose recommandée pour cette population ? De plus il est possible que les praticiens aient adapté les posologies d'AOD en fonction d'une autre formule que la Cockcroft en raison des limitations de celle-ci chez les sujets âgés amenant ainsi à un non respect des recommandations.

Par ailleurs, notre étude est monocentrique et ne concerne qu'un bassin réduit de la population du département du Nord de la France mais le CHV est l'hôpital de référence d'un territoire de santé de 800 000 habitants. Une étude multicentrique nationale aurait été souhaitable.

Néanmoins notre étude comporte plusieurs forces. Il s'agit d'une des premières études concernant les AOD réalisée sur une population exclusivement gériatrique. L'étude observationnelle, prospective SAPHIR réalisée sur 995 patients âgés de plus de 80 ans vient d'être présentée au congrès de la Société Européenne de Cardiologie début septembre 2019 (étude non publiée actuellement). De plus, notre effectif était conséquent malgré que l'étude soit monocentrique avec 703 patients inclus.

L'autre point fort de notre étude est l'exhaustivité de notre recueil de données grâce au dossier informatisé, ceci malgré le caractère rétrospectif.

De plus, notre population est représentative des pratiques hospitalières et libérales permettant ainsi de refléter les pratiques de l'ensemble des médecins. Il s'agit donc à notre sens de résultats reflétant la pratique quotidienne. Il reste que pour confirmer ces résultats, d'autres études idéalement multicentriques seront à mener. Enfin notre étude a pour force d'être menée sur l'ensemble des AOD utilisés dans la FANV en France et nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature menée au sein de la population générale.

## **PERSPECTIVES**

Afin de compléter cette étude, nous pourrions étendre nos investigations à l'ensemble des hôpitaux des Hauts de France dans le but de corroborer nos observations.

Il serait intéressant également de réaliser une étude rétrospective sur les 703 sujets inclus prenant encore à ce jour des AOD et faire une analyse en sous-groupe dans la population du normodosage, sous-dosage et surdosage pour rechercher des manifestations hémorragiques ou emboliques survenues depuis 2016-2017 afin d'étudier la sécurité et l'efficacité des AOD dans cette population spécifique de plus de 80 ans.

## CONCLUSION

Notre étude montre que 39% des patients âgés de 80 ans et plus sous AOD dans l'indication d'une FANV ont des posologies non conformes aux recommandations. L'APIXABAN est sous-dosé à 39%, le DABIGATRAN à 1% et le RIVAROXABAN à 40%. Nous avons mis en évidence de manière significative comme facteur associé au sous-dosage dans cette population gériatrique, un traitement concomitant par antidépresseurs. Tandis que la prise en charge en neurologie apparaît comme un facteur protecteur de sous-dosage de l'AOD.

Compte tenu de ces résultats, des stratégies d'éducation visant à améliorer l'utilisation de ces molécules seraient à mettre en place.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 févr 2014;129(8):837-47.
2. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. févr 2011;104(2):115-24.
3. Renoux C, Patenaude V, Suissa S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001402.
4. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs. Mars 2014.  
[https://www.anism.sante.fr/content/download/60229/774671/version/2/file/Anticoagulants-Oraux\\_Indications-Posologie.pdf](https://www.anism.sante.fr/content/download/60229/774671/version/2/file/Anticoagulants-Oraux_Indications-Posologie.pdf). Consulté en janvier 2019.
5. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:307-14.
6. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European registry in atrial fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6-14.
7. Ten Cate V, Ten Cate H, Verheugt FW. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF): Exploring the changes in anticoagulant practice in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J* 2016;24:574-80.
8. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation: the GLORIA-AF registry, phase II. *Am J Med* 2015;128:1306-13.
9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.



10. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). Juillet 2013.
11. European Medicines Agency. Pradaxa ®. Summary of Product Characteristics. Décembre 2009. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf). Consulté en janvier 2019.
12. European Medicines Agency. Xarelto ®. Summary of Product Characteristics. Décembre 2009. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf). Consulté en janvier 2019.
13. European Medicines Agency. Eliquis ®. Summary of Product Characteristics. Juin 2011. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf). Consulté en janvier 2019.
14. Lip GYH, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged  $\geq 75$  years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke*. janv 2015;46(1):143-50.
15. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing* 2011;40:675-83.
16. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 26 janv 2016;133(4):352-60.
17. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 15 juin 2016;353:i2868.
18. Haute autorité de santé. Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. Novembre 2017.
19. Picard F, Ducrocq G, Danchin N, et al. Apixaban in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in France: Rationale and design of the PAROS cross-sectional study. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:349-56.

20. 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. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 1 juin 2019;112(6):400-9.
21. Benedetti G, Neccia M, Agati L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiol*. juin 2018;66(3):301-13.
22. Ng KH, Hart RG, Eikelboom JW. Anticoagulation in Patients Aged  $\geq 75$  years with Atrial Fibrillation: Role of Novel Oral Anticoagulants. *Cardiol Ther*. déc 2013;2(2):135-49.
23. Dillinger J-G, Aleil B, Cheggour S, Benhamou Y, Béjot Y, Marechaux S, et al. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis*. févr 2018;111(2):85-94.
24. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 14 déc 2014;35(47):3365-76.
25. Donze J, Clair C, Hug B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773-8.
26. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GYH. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012;141:147-53.
27. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.
28. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.

29. 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 FANTASIIA Registry. *EP Europace*. 1 oct 2018;20(10):1577-83.
30. Sato T, Aizawa Y, Fuse K, Fujita S, Ikeda Y, Kitazawa H, et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. nov 2018;27(11):3280-8.
31. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 20 févr 2018 [cité 26 juin 2019];7(4). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007633>.
32. Shinoda N, Mori M, Tamura S, Korosue K, Kose S, Kohmura E. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. juin 2018;27(6):1546-51.
33. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. nov 2016;50(5):e1-88.
34. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/09ae1d6d1c8a1dd3db92fb907684e1e2.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/09ae1d6d1c8a1dd3db92fb907684e1e2.pdf)
35. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):47-59.
36. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
37. Howard M, Lipshutz A, Roess B, Hawes E, Deyo Z, Burkhardt JI, et al. Identification of risk factors for inappropriate and suboptimal initiation of direct oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. févr 2017;43(2):149-56.

38. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ. Evaluation of Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulant Therapy. *The American Journal of Medicine*. nov 2016;129(11):1198-204.
39. Gamra H, Murin J, Chiang C-E, Naditch-Brûlé L, Brette S, Steg PG, et al. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Arch Cardiovasc Dis*. févr 2014;107(2):77-87.
40. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, et al. « Real-world » antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am J Med*. juin 2014;127(6):519-529.e1
41. Ho P, Brooy BL, Hayes L, Lim WK. Direct oral anticoagulants in frail older adults: a geriatric perspective. *Semin Thromb Hemost*. juin 2015;41(4):389-94.
42. Fava JP, Starr KM, Ratz D, Clemente JL. Dosing challenges with direct oral anticoagulants in the elderly: a retrospective analysis. *Ther Adv Drug Saf*. août 2018;9(8):405-14.
43. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost*. juill 2007;5 Suppl 1:255-63.
44. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
45. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
46. Guerville F, Roubaud-Baudron C, Duc S, Salles N, Rainfray M, Bourdel-Marchasson I. Discrepancy Between Equations Estimating Kidney Function in Geriatric Care: A Study of Implications for Drug Prescription. *Drugs Aging*. 2019;36(2):155-63.
47. Maccallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 27 sept 2013;3(9):e003343.

# ANNEXES

## I. Recommandations ANSM



### INDICATIONS ET POSOLOGIES (USUELLES ET ADAPTÉES AUX SITUATIONS À RISQUE) DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situations à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour au-delà de J22*	1 comprimé par jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AA5 <sup>1</sup> seul ou avec de l'AA5 <sup>1</sup> plus du clopidogrel ou de la ticlopidine.	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronaire aigue ; AA5 : acide acétylsalicylique  
\* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

#### Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée\*\*

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	+ Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire + Traitement TVP et EP / Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22*	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire
<b>PRADAXA 75 mg</b> 2 gélules en 1 prise par jour	<b>PRADAXA 110 mg</b> 1 gélule 2 fois par jour	<b>XARELTO 15 mg</b> 1 comprimé par jour	<b>ELIQUIS 2,5 mg</b> 1 comprimé 2 fois par jour
<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min)</li> <li>Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp)</li> <li>Âge ≥ 75 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Âge ≥ 80 ans</li> <li>Administration concomitante de vérapamil</li> <li>En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose :</li> <li>Âge 75-79 ans</li> <li>Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min)</li> <li>Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-49 mL/min)</li> <li>Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Âge ≥ 80 ans</li> <li>poids corporel ≤ 60 kg</li> <li>créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L)</li> </ul> </li> <li>Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>

Clcr : clearance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)  
\*\* Consulter l'AMM pour plus de précisions



## II. CNIL

# CNIL

3 Place de Fontenoy - 75334 PARIS Cedex 07  
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00  
[www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)

RÉCÉPISSÉ

### DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À UNE MÉTHODOLOGIE DE RÉFÉRENCE

Numéro de déclaration

**2211956 v 0**

du 28 février 2019

Madame FODIL Hanane  
CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES  
MEDECINE POLYVALENTE  
AVENUE DESANDROUIN CS 50 479  
59322 VALENCIENNES CEDEX  
59300 VALENCIENNES

#### A LIRE IMPERATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

#### Organisme déclarant

**Nom :** CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES

**Service :** MEDECINE POLYVALENTE

**Adresse :** AVENUE DESANDROUIN CS 50 479 59322  
VALENCIENNES CEDEX

**Code postal :** 59300

**Ville :** VALENCIENNES

**N° SIREN ou SIRET :**

265906735 00013

**Code NAF ou APE :**

8610Z

**Tél. :** +33327143333

**Fax. :** +33327143333

#### Traitement déclaré

**Finalité :** MR4 - Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé

**Transferts d'informations hors de l'Union européenne :** Non

Fait à Paris, le 28 février 2019  
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

### III. Lettre d'information



CENTRE HOSPITALIER  
DE VALENCIENNES

#### **NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE ETUDE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE**

Le Docteur Tsogli Essé Sylvestre, souhaite réaliser une recherche n'impliquant pas la personne humaine dont le centre hospitalier de Valenciennes (CHV) est le gestionnaire.

Il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles à l'investigateur (médecin) de la recherche.

Soyez rassuré, cette étude ne demande aucune participation de votre part. Il s'agit simplement de recueillir des informations qui ont été collectées durant votre hospitalisation ultérieure, dans le but d'améliorer les pratiques professionnelles.

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire.

**Vous pouvez faire valoir votre droit d'opposition au traitement de vos données à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans que cela ait la moindre conséquence.**

<b><u>Titre de l'étude :</u></b> Analyse des posologies des Anticoagulants Oraux Directs prescrits chez le sujet de 80 ans et plus dans le cadre d'une Fibrillation Atriale Non Valvulaire	
<b><u>Gestionnaire :</u></b> C H Valenciennes Avenue Désandrouin 59300 Valenciennes	<b><u>Investigateur Principal /coordonnateur :</u></b> Nom : Dr Tsogli Essé Sylvestre Tél : 03/ 27/14/31/47 Adresse e-mail :tsogli-e@ch-valenciennes.fr Adresse Postale : Service Médecine Polyvalente Avenue Désandrouin 59300 Valenciennes

#### **Pourquoi cette recherche ?**

Cette recherche permettrait d'analyser les posologies d'Anticoagulants Oraux Directs prescrits dans l'indication de la Fibrillation Atriale Non Valvulaire chez les sujets d'au moins 80 ans en prenant en compte tous les paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques qui permettent d'adapter les posologies. D'autre part, elle permettrait de comprendre les facteurs associés qui expliqueraient la prescription des posologies non conformes aux recommandations professionnelles.



### **Quel est l'objectif de cette recherche ?**

Analyser à la lumière des recommandations professionnelles de bon usage des médicaments, les posologies des anticoagulants oraux directs (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) Et comprendre les facteurs associés qui ont motivé la prescription de posologies différentes de celles recommandées (posologies hors autorisation de mise sur le marché).

### **Comment va se dérouler cette recherche ?**

Nous allons faire une requête auprès de la direction des services et de l'information du CHV pour récupérer la liste de tous les sujets âgés d'au moins 80 ans traités par un anticoagulants oraux directs pour une fibrillation atriale non valvulaire, qui ont séjournés au moins une fois au CHV (au moins une nuit) entre le 1<sup>er</sup>/01/2016 et le 31/12/2017. La liste de ces patients sera pseudonymisée et déposée dans une base de données sécurisée, puis analysée.

### **Qui peut participer ?**

Cette recherche concerne toutes les personnes âgées de 80 ans et plus et qui ont été hospitalisés au centre hospitalier de Valenciennes du 01/01/2016 au 31/12/2017. Ces personnes ont été traitées par un anticoagulant oral direct (Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) dans l'indication d'une fibrillation atriale non valvulaire.

### **Quels sont les bénéfices attendus ?**

La connaissance de la proportion des prescriptions de posologie d'Anticoagulants Oraux Directs non conforme aux recommandations et les facteurs qui les ont motivés permettront si besoin, de mettre en place des mesures au niveau institutionnel pour améliorer la conformité des prescriptions.

### **Quels sont vos droits ?**

Il s'agit d'une recherche réalisée à partir des données qui ont été collectées lors de votre prise en charge au CHV. Ce type d'étude est encadré par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part dans un délai d'un mois, les données vous concernant seront codifiées et traitées de manière confidentielle pour les besoins de la recherche.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au gestionnaire de la recherche. Ces données seront traitées de manière confidentielle et codifiées par un identifiant numérique et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Cette recherche est menée dans l'intérêt public dans le domaine de la santé publique et conformément aux fins légitimes de celui-ci en accord avec l'article 14 du Règlement européen n° 2016/679 du 27 avril 2016 (RGPD).

Vos données seront conservées pour un maximum de deux ans après la dernière publication scientifique liées aux projets de recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de 15 ans.





CENTRE HOSPITALIER  
DE VALENCIENNES

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de portabilité, de rectification, d'effacement et de limitation des données vous concernant.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de ces données couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Ces droits s'exercent auprès du Dr Tsogli (tél : 03/27/14/31/47) au sens du Règlement Européen 2016/679, joignable aux adresses suivantes : Service de médecine polyvalente du centre hospitalier de Valenciennes, avenue désandrouin 59300 Valenciennes ; téléphone 0327143147 – [tsogli-e@ch-valenciennes.fr](mailto:tsogli-e@ch-valenciennes.fr).

En cas de litige, vous disposez de tous les droits d'introduire une réclamation, prévus par la loi, auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez par téléphone : 03/27/14/31/47 ou voie postale : CH Valenciennes, service de médecine polyvalente, Avenue Désandrouin 59300 Valenciennes au Dr Tsogli.

Lettre d'information envoyée avec A/R : le ..... / ..... / 2019 à Valenciennes,

Par le Dr : Tsogli Essé Sylvestre

Signature :

#### IV. Cahier d'observation

Etude FLUX

Initiales du patient : |\_| - |\_|  
Numéro du patient : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

##### **Cahier d'Observation**

**Analyse des posologies des Anticoagulants Oraux Directs prescrits chez le sujet de 80 ans et plus dans le cadre d'une Fibrillation Atriale Non Valvulaire.  
Etude FLUX**

Date d'hospitalisation : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

##### **Critères d'inclusion**

Patient de 80 ans et plus  
Patient en ACFA non valvulaire  
Prise d'AOD  
Hospitalisation au CHV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2017 inclus

##### **Service de prise en charge**

Cardiologie  
Chirurgie  
Gériatrie (court séjour gériatrique et médecine polyvalente)  
Neurologie  
Autres services de médecine

##### **Données démographiques**

DDN : |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|  
Sexe :  Masculin  Féminin  
Poids : \_\_\_\_\_ Kg  
Taille : \_\_\_\_\_ cm  
IMC :  < 30  ≥ 30

##### **Caractéristiques du patient**

Insuffisance cardiaque et/ou dysfonction VG (FEVG<35%) :	OUI	NON
Antécédent d'infarctus du myocarde :	OUI	NON
Hypertension artérielle :	OUI	NON
Diabète :	OUI	NON
Antécédent d'AVC :	OUI	NON
Insuffisance vasculaire périphérique :	OUI	NON
Insuffisance rénale :	OUI	NON
Clairance de la créatinine en Cockcroft :		
≥ 60 ml/min		
entre 50 – 59 mL/min		
entre 30 – 49 mL/min		
entre 15 – 29 mL/min		
< 15 ml/min		
Insuffisance hépatique :	OUI	NON
Maladie pulmonaire chronique :	OUI	NON
Antécédent de saignement ou prédisposition :	OUI	NON
Alcoolisme (> 3 verres/j homme et > 2 verres/j femme) :	OUI	NON

*Etude FLUX*

Obésité :	OUI	NON
Tabagisme :	OUI	NON
Démence :	OUI	NON
Dénutrition :	OUI	NON
Chute à répétition (≥ 2 chutes /an) :	OUI	NON
Ulcères gastriques et/ou Œsophagite :	OUI	NON

**Score de CHA2DS2-VASC** : (Maximum 9 points)

**Dysfonction VG ou IC** (FEVG <35% et/ou insuffisance cardiaque) : 1 point

**HTA** : 1 point

**Age : ≥ à 75 ans** : 2 points

**Diabète** : 1 point

**AVC/AIT/embolie** : 2 points

**Maladie vasculaire** (coronaire ou cérébral ou artériopathie des membres inférieur):  
1 point

**Age 65-74 ans** : 1 point

**Sexe féminin** : 1 point

**Score HAS BLED**: (Maximum 9 points)

**HTA** : 1 point

**Dysfonction rénale** (dialyse chronique ou transplantation rénale ou créatinine plasmatique > 200micromol/L) **ou hépatique** (cirrhose ou bilirubine > 2fois la normale associée à ASAT/ALAT > 3 fois la normale) : 1 point pour chacun

**AVC** : 1 point

**Saignement** (ATCD de saignement ou d'anémie) :1 point

**INR labile** : 1 point

**Age > à 65 ans** : 1 point

**Alcool ou médicaments** (antiplaquettaires ou AINS) : 1 ou 2 points

**Traitements concomitants**

AVK ultérieurement :	OUI	NON
Arrêt d'un AVK au cours de l'hospitalisation :	OUI	NON
Introduction d'un AVK au cours de l'hospitalisation :	OUI	NON
Antiagrégants plaquettaires :	OUI	NON
Anti-arythmiques :	OUI	NON
Vérapamil :	OUI	NON
Inhibiteurs calciques autre que vérapamil :	OUI	NON
Anti-cholestérolémians :	OUI	NON
Anti-diabétiques :	OUI	NON
Inhibiteurs de la pompe à protons :	OUI	NON
Antidépresseurs :	OUI	NON
B-Bloquant :	OUI	NON
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :	OUI	NON
Diurétique :	OUI	NON
Digoxine :	OUI	NON

**Traitements à l'Etude**

**APIXABAN (Eliquis)**

- Posologie 2,5 mg x 2/jr 5 mg x 2 /jr
- Si posologie à 2,5mg x2/j
  - Clairance de la créatinine entre 15-29 mL/min
  - ou
  - Créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dL (133 µmol/L)
  - Poids ≤ 60kgs
  
  - Pas de cause retrouvée
  
- Posologie conforme aux recommandations HAS OUI NON
- Type de posologie
  - Normodosée
  - Sous-dosée
  - Surdosée
  
- Prescription antérieure à l'hospitalisation OUI NON
- Introduction pendant l'hospitalisation OUI NON
- Modification de la posologie pendant l'hospitalisation OUI NON
  - Si oui
    - Augmentation
    - Diminution
    - Arrêt

**DABIGATRAN (Pradaxa)**

- Posologie 150 mg x 2/jr 110 mg x 2/jr
  
- Posologie conforme aux recommandations HAS OUI NON
  
- Type de posologie
  - Normodosée
  - Sous-dosée
  - Surdosée
  
- Prescription antérieure à l'hospitalisation OUI NON
- Introduction pendant l'hospitalisation OUI NON
  
- Modification de la posologie pendant l'hospitalisation OUI NON
  - Si oui
    - Augmentation
    - Diminution
    - Arrêt

*Etude FLUX*

**RIVAROXABAN (Xarelto)**

➤ Posologie	15mg/j	20mg/j	
- Si posologie à 15mg/j			
	Clairance de la créatinine entre 15-49 mL/min Pas de cause retrouvée		
➤ Posologie conforme aux recommandations HAS		OUI	NON
➤ Type de posologie			
Normodosée			
Sous-dosée			
Surdosée			
➤ Prescription antérieure à l'hospitalisation		OUI	NON
➤ Introduction pendant l'hospitalisation		OUI	NON
➤ Modification de la posologie pendant l'hospitalisation		OUI	NON
Si oui			
	Augmentation		
	Diminution		
	Arrêt		

**AUTEUR : Nom : CAVILLON DECAESTECKER**

**Prénom : Marie**

**Date de Soutenance : 27 septembre 2019**

**Titre de la Thèse : Analyse des posologies des anticoagulations oraux directs chez le sujet de 80 ans et plus dans le cadre d'une fibrillation atriale non valvulaire.**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Médecine générale**

**Mots-clés : Fibrillation atriale non valvulaire, anticoagulants oraux directs, sujet de 80 ans et plus, sous-dosage, conformités des posologies**

**Résumé :**

**Objectif** – Chez le sujet âgé de 80 ans et plus, le risque hémorragique bien que réel est fréquemment surestimé avec l'âge, alors que le risque ischémique est, quant à lui, sous-estimé amenant à une mauvaise évaluation du rapport bénéfice/risque de la thérapeutique.

Ainsi, l'objectif principal de notre étude était l'analyse de la conformité des posologies des Anticoagulants Oraux Directs (AOD) (APIXABAN, RIVAROXABAN, DABIGATRAN) prescrits dans l'indication de la Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV) chez les sujets d'au moins 80 ans. L'objectif secondaire était de rechercher les facteurs associés au sous-dosage.

**Méthode** – Il s'agissait d'une étude monocentrique et rétrospective. Elle a été réalisée sur les données recueillies dans le cadre du soin chez des patients de 80 ans et plus traités par un AOD dans l'indication d'une FANV hospitalisés ou consultants au centre hospitalier de Valenciennes sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2017. Pour chaque patient, les éléments servant à déduire la conformité de la posologie ainsi que des éléments de description générale de la population et des éléments retrouvés dans la littérature comme de potentiels arguments pour une modification de la posologie ont été recueillis.

**Résultats** – 703 patients sous AOD pour une FANV ont été inclus dont 371 sous APIXABAN, 92 sous DABIGATRAN et 240 sous RIVAROXABAN. Sur l'ensemble de la population, 274 patients (39%) avaient une posologie non conforme aux recommandations de la HAS dont 34% de sous-dosage. Les proportions de sous-dosage de l'APIXABAN et du RIVAROXABAN sont voisines respectivement 39% et 40%. La posologie du DABIGATRAN est conforme dans 98% des cas. L'analyse univariée des données a montré une fréquence des sous-dosages plus faible lorsque la posologie recommandée pour les patients était réduite ainsi que pour les âges avancés. En analyse multivariée, un lien est retrouvé entre le sous-dosage et le traitement par un antidépresseur concomitant, qui apparaît comme un facteur de risque, tandis que la prise en charge en neurologie apparaît comme un facteur protecteur.

**Conclusion** – Cette étude a permis une première description du mésusage des AOD chez les plus de 80 ans dans un centre hospitalier Français. Si le DABIGATRAN est utilisé majoritairement en conformité avec les recommandations dans cette population, l'APIXABAN et le RIVAROXABAN sont très fréquemment sous-dosés. Une première approche des facteurs liés à ce phénomène est proposée, des études complémentaires seront nécessaires à son exploration.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr PUISIEUX François**

**Asseseurs : Pr LAMBERT Marc, Dr GAUTIER Sophie, Dr CASSAGNAUD Pascaline**

**Directeur de thèse : Dr TSOGLI Essé Sylvestre**