

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Bon usage des anticoagulants oraux directs: adéquation entre prescription
en médecine générale et recommandations d'usage.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021 à 16h
au Pôle Formation
par **Mélanie CHAUDAUDRA**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Marc BAYEN

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP = antiagrégants plaquettaires

ACO = anticoagulants oraux

AINS = anti inflammatoires non stéroïdiens

AOD = anticoagulants oraux directs

ANSM = agence nationale du médicament

AVC = accident vasculaire cérébral

AVK = anti vitamine K

CHU = centre hospitalier universitaire

CNIL = commission nationale informatique et libertés

DFG = débit de filtration glomérulaire

DS = déviation standard

EP = embolie pulmonaire

FA = fibrillation atriale

FANV = fibrillation atriale non valvulaire

HAS = haute autorité de santé

IPP = inhibiteur de la pompe à protons

IMC = indice de masse corporelle

IRC = insuffisance rénale chronique

KG= kilogramme

MTEV = maladie thromboembolique veineuse

Q1Q3 = quartile 1 quartile 3

TVP = thrombose veineuse profonde

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
SUMMARY	2
I) INTRODUCTION	3
II) MATERIELS ET METHODE	7
1) TYPE D'ETUDE.....	7
2) OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES	8
3) ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	9
III) RESULTATS	10
1) DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE	10
2) COMPARAISON ENTRE LES GROUPES POSOLOGIE ADEQUATE / INADEQUATE	14
3) COMPARAISON ENTRE LES GROUPES « POSOLOGIE SOUS-DOSEE VS NORMODOSEE » ET « SURDOSEE VS NORMODOSEE » EN ANALYSE UNIVARIEE.....	15
IV) DISCUSSION	16
V) CONCLUSION	23
VI) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	24
VII) ANNEXES	30
1) ANNEXE 1. TABLEAU DE RECOMMANDATION DE L'ANSM	30
2) ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE DONNEES.	31
3) ANNEXE 3. TABLEAU DE COMPARAISON ENTRE LES GROUPES « POSOLOGIE NORMODOSEE » ET « POSOLOGIE SURDOSEE »	34
4) ANNEXE 4. TABLEAU DE COMPARAISON ENTRE LES GROUPES « POSOLOGIE SOUS-DOSEE » ET « POSOLOGIE NORMODOSEE ».	35

RESUME

Introduction :

La prescription des anticoagulants oraux directs (AOD) (APIXABAN, RIVAROXABAN et DABIGATRAN) est en progression constante depuis leur arrivée sur le marché en 2009. Pourtant, les AOD peuvent poser des difficultés dans leur prescription et leur suivi chez les patients ayant une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique ou chez les patients âgés de plus de 75 ans. L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'adéquation entre la prescription des AOD en soins primaires et les recommandations d'usage. Parmi les objectifs secondaires, nous analyserons les facteurs de risque d'avoir une prescription inadéquate d'un anticoagulant oral direct en fonction du profil du patient.

Méthode :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique. Les critères d'inclusion étaient les sujets d'au moins 18 ans, ayant un AOD dans leur traitement à domicile, et ayant séjourné dans le service de Médecine Polyvalente de Post-urgence au sein du CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2019. La posologie conforme d'AOD selon les recommandations de l'ANSM a été déterminée puis comparée à la posologie réellement prescrite.

Résultats :

Nous ne constatons pas de prescription hors AMM des AOD dans notre population. Sur 117 patients inclus, 28 patients (23,9%), ayant une prescription d'AOD au long cours en médecine de ville, présentent une posologie inadéquate selon les recommandations de l'ANSM. Le sous dosage de l'AOD s'avère être l'inadéquation la plus représentée à 17,1% de la population. Il existe une différence significative de score CHADSVASC plus élevé dans le groupe de prescription inappropriée ($p=0,047$).

Conclusion :

Nous constatons un pourcentage significatif de prescriptions à posologie inadéquate d'AOD en médecine de ville même si les indications de prescription sont adaptées. Notre étude ne permet pas d'identifier de mécanisme expliquant cette inadéquation. La tendance actuelle étant à l'augmentation de la prescription des AOD, il est nécessaire d'avoir une vigilance accrue quand nous sommes amenés à prescrire des AOD.

SUMMARY

Introduction:

The prescription of direct oral anticoagulants (DOACs) (APIXABAN, RIVAROXABAN and DABIGATRAN) has been steadily increasing since their arrival on the market in 2009. However, DOACs can pose difficulties in their prescription and monitoring in patients with renal failure, hepatic impairment or in patients over 75 years of age. The main objective of this study was to analyze the adequacy between the prescription of DOACs in primary care and the recommendations. Among the secondary objectives, we will analyze the risk factors of having an inadequate prescription of DOAC according to the patient's profile.

Methods:

This is a descriptive, retrospective, single-center study. The inclusion criteria were subjects having at least 18 years of age, having an DOAC in their home treatment and having stayed in the Post-emergency Polyvalent Medicine department of the University Hospital Center of Lille between January 1, 2019 and December 31, 2019. The conforming dosage of DOAC according to the recommendations of the ANSM was determined and then compared to the dosage actually prescribed.

Results:

We do not observe any off-label prescription of DOAC in our population. Out of 117 patients included, 28 patients (23.9%), having a long-term prescription for DOAC in primary care, have an inadequate dosage according to the recommendations of the ANSM. Under-dosing of DOAC was found to be the most prevalent inadequacy at 17.1% of the population. There is a significant difference in higher CHADSVASC score in the inappropriate prescribing group ($p = 0.047$).

Conclusion:

We observe a significant percentage of prescriptions with an inadequate dosage of DOAC in primary care, even if the prescription indications are adapted. Our study does not identify any mechanisms explaining this mismatch. With the current trend being towards increasing the prescription of DOACs, it is necessary to be vigilant when it comes to prescribing DOACs.

I) INTRODUCTION

Le médecin généraliste occupe une place centrale dans le bon usage des médicaments, notamment pour la prise en charge et le suivi des patients traités par anticoagulants oraux (ACO). En effet, les médecins de soins primaires sont les principaux initiateurs de la prescription de ces médicaments (1). Le bon usage des médicaments dépend à la fois des spécificités individuelles du patient, de son pronostic et de la balance bénéfico-risque afin de prendre une décision thérapeutique adaptée dans le respect des recommandations d'usage. Les accidents liés aux médicaments occasionnent chaque année plus de 10000 décès dont 7500 chez les plus de 65 ans. Ils sont la cause de plus de 130000 hospitalisations et près de 1,3 million de journées d'hospitalisation. Plus de la moitié de ces hospitalisations pourrait être évitée (2)(3).

Lors de la prise en charge ambulatoire, il a été constaté que les anticoagulants représentent 12% des effets indésirables (4). Ils sont également la principale cause d'admission aux urgences pour effets indésirables des médicaments (5). Une surveillance médicamenteuse inadéquate et l'ignorance des résultats de laboratoire sont les erreurs d'omission les plus fréquentes conduisant à des effets indésirables (6)(7). Plus d'un quart des effets indésirables importants des anticoagulants oraux pourrait être prévenu (8).

Les anticoagulants oraux (ACO) sont composés des antivitamine K (AVK) et des anticoagulants oraux directs (AOD).

Les AOD ont été introduits en 2009 dans la pharmacopée française, et depuis 2016 leur volume de prescription est en progression constante. En 2016, parmi les 1,5 millions de patients sous ACO, 38% reçoivent un AOD, ce qui représente une augmentation de 22% depuis 2012 (9).

Les AOD inactivent de façon sélective un facteur de coagulation unique : le blocage de la cascade de coagulation s'effectue soit au niveau du facteur Xa, soit au niveau de la thrombine (facteur IIa). Les inhibiteurs du facteur Xa sont l'APIXABAN (Eliquis®) et le RIVAROXABAN (Xarelto®). Ils se lient directement au site actif du facteur Xa bloquant ainsi la cascade de coagulation et empêchant la formation de la thrombine. Les inhibiteurs directs de la thrombine ou inhibiteurs du facteur IIa sont représentés par le DABIGATRAN (Pradaxa®). Cette prodrogue s'active et se fixe directement à la thrombine, empêchant son interaction avec des substrats conduisant à la formation de la fibrine (10). Les AOD sont principalement éliminés par voie rénale.

Les indications principales des AOD sont la prévention des événements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), ainsi que la prévention de la récurrence de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) (11-17).

Les AVK font partie de la pharmacopée depuis maintenant une soixantaine d'années et sont bien connus des prescripteurs. Ils interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique. Les AVK sont représentés par la fluindione (Previscan®) et les coumariniques qui sont l'acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®) et la warfarine (Coumadine®).

Jusqu'en 2009, les AVK étaient les seuls ACO permettant un traitement au long cours. Cependant, ils ont des inconvénients qui rendent leur maniement difficile : un décalage entre l'administration et l'effet, une marge thérapeutique étroite, une surveillance biologique régulière, une adaptation des doses fréquente, de nombreuses interactions avec les médicaments et les aliments (18)(19).

Depuis quelques années, les AOD sont donc plus souvent prescrits car ils ont une utilisation simple, un effet rapide, une utilisation à des doses fixes, aucune surveillance biologique nécessaire et présentent moins de variabilité intra et interindividuelle (19)(20). De plus, les patients traités par AOD auraient une meilleure qualité de vie que les patients traités par AVK (21).

Les AOD réduisent de manière significative le risque de thrombose et de mortalité toutes causes confondues chez les patients avec une FA. Malgré leur coût économique supérieur, les AOD sont préférés à la WARFARINE dans certaines indications (22). En 2018, la Haute autorité de santé recommande l'utilisation des AOD en première intention pour le traitement de la FA, au même titre que les AVK (23). La Société Française de Cardiologie recommande, quant à elle, d'utiliser si possible un AOD lors de la découverte d'une FANV (24).

Pourtant, les AOD peuvent poser des difficultés dans leur prescription et leur suivi chez les patients ayant une insuffisance rénale (25), une insuffisance hépatique (26) ou chez les patients âgés de plus de 75 ans, notamment en raison du faible nombre d'études se rapportant à ces cas (27)(28). La plupart des schémas de réductions de doses sont simples à l'image du DABIGATRAN et RIVAROXABAN mais plus complexe pour l'APIXABAN (29). Ces craintes sont confirmées par le mésusage des AOD estimé selon l'ANSM à 10% toutes causes confondues (30).

La prescription d'un anticoagulant nécessite d'évaluer le risque hémorragique (31). L'absence d'antidote simple et facile d'utilisation (32) en présence d'un risque hémorragique potentiel (33) a pu conduire à la prescription d'AOD à des posologies inférieures à celles recommandées au début de leur utilisation. De manière générale, il existe une tendance à surestimer le risque hémorragique et à sous-estimer le risque thrombotique dans la population âgée (28). Pourtant, les patients avec un haut risque de chute n'ont pas significativement de risque majeur de saignement sous anticoagulants (34). Comparés aux AVK, les AOD sont associés à un moindre

risque de saignement intracrânien (35)(36). De plus, chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique modérée (DFG entre 30 et 50mL/min) traités par AOD, l'effet anticoagulant est efficace sans excès de phénomènes hémorragiques par rapport aux AVK (37)(38). Le bénéfice sur la réduction du risque ischémique est ainsi supérieur au risque hémorragique chez la plupart des patients âgés (33)(39). Par rapport à la warfarine, les AOD réduisent le risque d'hémorragie intracrânienne qui est la complication la plus pourvoyeuse de perte d'autonomie chez la personne âgée (39)(40). La fibrillation atriale étant la première cause d'AVC après 75 ans, la prise d'AOD à une posologie adaptée permet d'éviter la majorité des AVC ischémiques avec un bénéfice clinique et fonctionnel (41-43). De plus, une étude récente a montré que l'utilisation d'un AOD plutôt qu'un AVK est associée à un plus faible risque de démence et/ou de déficience cognitive (44).

Dans ce contexte, notre étude a pour objectif principal d'analyser l'adéquation entre la prescription des AOD en soins primaires et les recommandations d'usage, notamment en fonction du type d'AOD prescrit, de son dosage et de l'indication. Parmi les objectifs secondaires, nous analyserons les facteurs de risque d'avoir une prescription inadéquate d'un anticoagulant oral direct en fonction du profil du patient.

II) MATERIELS ET METHODE

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, réalisée à partir des données recueillies dans le cadre du soin chez des patients hospitalisés au CHU de Lille dans le service de Médecine polyvalente de Post-Urgence du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2019. L'étude est qualifiée de recherche n'impliquant pas la personne humaine (hors loi Jardé). Une déclaration de conformité à la méthodologie a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) via l'Intranet du CHU de Lille. Le recueil a été réalisé entre décembre 2020 et mars 2021.

Les données ont été extraites de la base de données du logiciel de prescription du service de Médecine polyvalente de Post-urgence du CHU de Lille. Ensuite, cette liste a été anonymisée puis déposée dans une base de données sur un ordinateur fixe qui se trouve dans le service de Médecine polyvalente de Post-urgence. Les données n'étaient accessibles qu'aux personnes habilitées à inclure des sujets dans l'étude. Les données incluses dans l'étude ont été recherchées dans les dossiers informatisés des patients via le logiciel Sillage du CHU de Lille. Les patients répondant aux critères d'inclusion étaient les hommes et les femmes d'au moins 18 ans, déclarant un AOD (apixaban, rivaroxaban ou dabigatran) dans leur traitement à domicile, et ayant séjournés dans le service de Médecine polyvalente de Post-urgence au sein du CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2019. Les patients sous AOD dans le cadre d'un protocole d'étude ont été exclus. Le critère de jugement principal était l'adéquation de la posologie de l'AOD par rapport aux recommandations de l'ANSM pour la pathologie en cause. Pour chaque sujet inclus, la posologie conforme d'AOD selon les recommandations de l'ANSM (cf Annexe 1) a été déterminée puis comparée à la posologie réellement prescrite. Nous avons ainsi recueilli les éléments permettant de déduire la conformité de la posologie, ainsi que les caractéristiques générales de la population et les éléments évoqués dans la littérature comme potentiels arguments pour une modification de la posologie (cf Annexe 2). Pour chaque patient, les données suivantes ont été étudiées : les données socio - démographiques telles que l'âge, le sexe, le poids et la taille afin de calculer l'IMC ; les

antécédents d'hémorragie et leurs types (majeure, non majeure mais cliniquement significative, hémorragie non majeure) (45); les antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde ou superficielle, embolie pulmonaire); les antécédents cardiovasculaires : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, insuffisance cardiaque, coronaropathie, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, insuffisance veineuse chronique et syndrome coronarien ; les facteurs de risque cardiovasculaires : antécédent d'hypertension artérielle, diabète, obésité, tabac, alcoolisme ; les critères de fragilité : antécédents de chutes, démence, dénutrition, cancer, insuffisance rénale chronique avec DFG < ou = 60mL/min, cirrhose, anémie, ulcère gastrique.

Les autres données recueillies étaient les suivantes : la créatininémie à l'état basal permettant d'estimer le DFG selon Cockcroft, le type d'AOD ainsi que sa posologie et son indication, les traitements associés (antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires, inhibiteurs calciques, psychotropes, anti arythmiques, anti épileptiques, inhibiteurs de la pompe à protons), le motif d'hospitalisation (lié ou non aux AOD), la survenue d'un évènement thrombotique ou hémorragique. Les scores CHA2DS2-VASC (46), HAS BLED et VTE BLEED ont été calculés à partir des données recueillies. Un haut risque de saignement est défini par le score HASBLED ≥ 3 ou un score VTE BLEED ≥ 2 (48)(47). En cas d'incertitude sur l'indication de prescription ou en cas de données manquantes, le médecin généraliste était contacté par téléphone pour confirmation ou obtention de ces données.

2) Objectif principal et objectifs secondaires

Cette étude avait donc pour objectif principal d'analyser l'adéquation entre prescription des AOD en soins primaires et les recommandations d'usage notamment en fonction du type d'AOD prescrit, de son dosage et de l'indication de la prescription.

Parmi les objectifs secondaires, nous analyserons les facteurs de risque d'avoir une prescription inadéquate d'un AOD en fonction du profil du patient.

3) Analyse statistique des données

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques de baseline ont été comparées entre les groupes à l'aide d'un test du Chi-deux (ou de Fisher Exact) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'une analyse de Student pour les paramètres quantitatifs gaussiens ou d'un test de Mann-Whitney pour les paramètres quantitatifs non gaussiens.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

III) RESULTATS

1) Description de la population étudiée

Entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2019, 296 patients hospitalisés dans le service de Médecine polyvalente de Post-urgence ont bénéficié d'une anticoagulation par ACO. Parmi ces 296 personnes, 116 étaient traités par AVK et 180 par AOD. Dans la population de patients prenant des AOD, nous avons exclu 63 patients qui ne bénéficiaient pas d'une anticoagulation par AOD au long cours mais ayant été introduite pendant l'hospitalisation pour un événement aigu (TVP, EP, FA ou s'inscrivant dans un protocole de recherche ou de cause inconnue). Après exclusion de ces 63 patients, l'étude comportait un total de 117 patients dont 68 sous APIXABAN, 42 sous RIVAROXABAN et 7 sous DABIGATRAN. Tous les patients recevaient un AOD pour une indication reconnue dans l'AMM. Le médecin généraliste a été contacté par téléphone pour 17% des patients afin de discuter de l'indication de l'anticoagulation et récupérer les données manquantes.

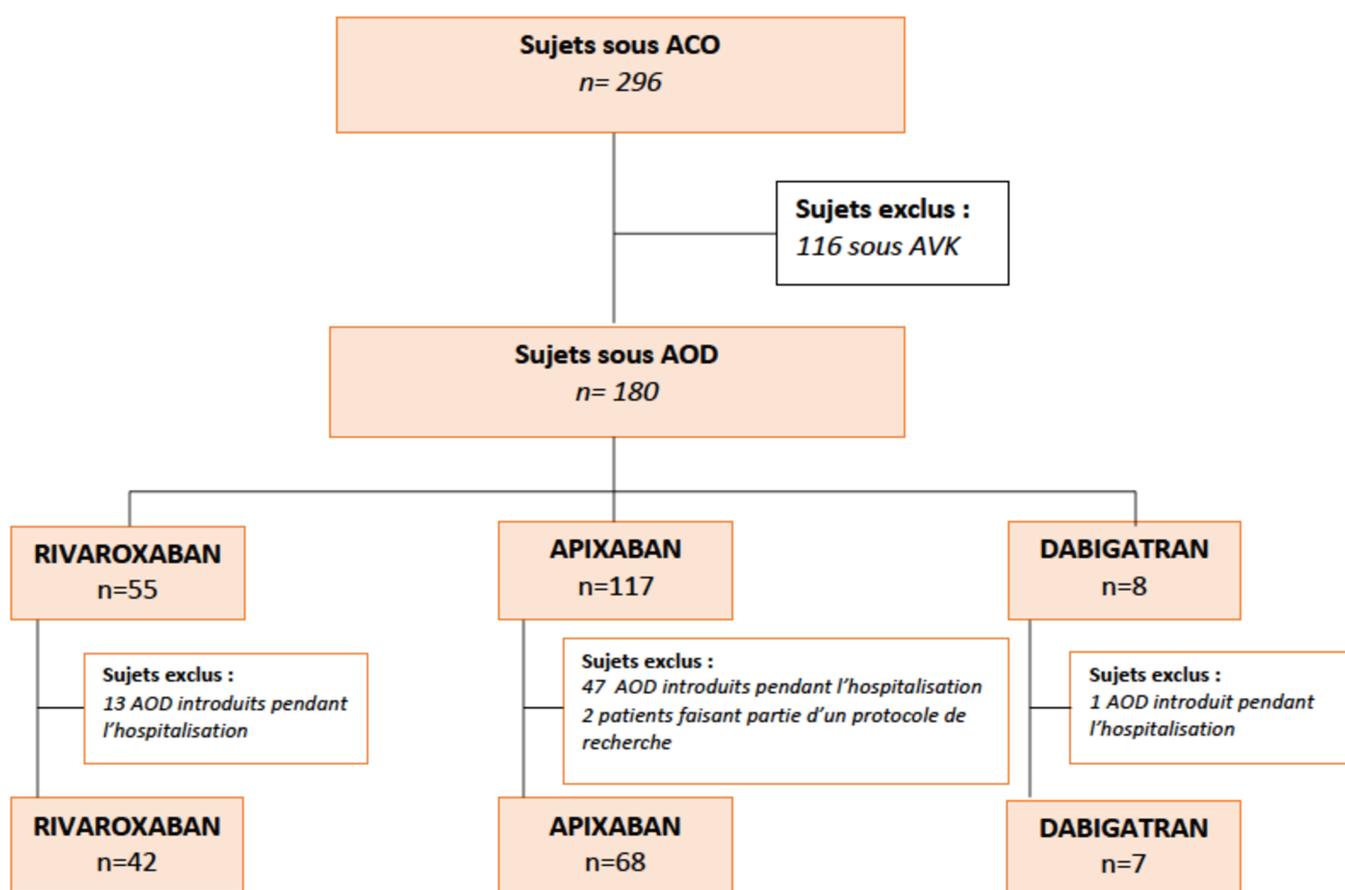


Figure 1 - Diagramme de flux de l'étude

Parmi les patients inclus, il y avait 45 hommes (38,5%) pour 72 femmes (61,5%) soit un sex-ratio à 0,62. L'âge moyen était de 78,5 ans+/-11,7, les patients étant âgés de 25 à 97 ans. Le poids moyen était de 79,7 kg +/-24,7 soit un IMC moyen de 28,5 kg/m²+/-8,0.

Le débit de filtration glomérulaire moyen était de 76,5 mL/min +/- 48,3. Moins de la moitié (41,2%) de la population avait une insuffisance rénale chronique modérée avec un DFG < 60mL/min.

Plus de la moitié (55,6%) des patients présentaient des facteurs de risques de fragilité c'est-à-dire ayant au moins un antécédent de chutes à répétition, de démence, de dénutrition, de cancer, d'IRC modérée, de cirrhose, d'anémie ou ulcère gastrique. Les posologies identifiées dans l'étude sont détaillées dans le Tableau 1.

	POSOLOGIE DE L'AOD	POPULATION SOUS AOD (N=117) n(%)
RIVAROXABAN	20 mg 1/j	19 (16,2%)
	15mg 1/j	19 (16,2%)
	10mg 1/j	2 (1,7%)
	15mg 2/j	2 (1,7%)
APIXABAN	5mg 2/j	42 (35,9%)
	2,5mg 2/j	26 (22,2%)
	10mg 2/j	5 (4,3%)
DABIGATRAN	150mg 2/j	5 (4,3%)
	110mg 2/j	2 (1,7%)

Tableau 1. Répartition des différentes posologies dans la population de l'étude.

Concernant les médicaments associés à la prise d'un AOD, on retrouvait :

- 15,4% des patients avaient une prescription associée d'antiagrégant plaquettaire.
- 1,7% des patients avaient une prescription associée d'anti-inflammatoire.
- 31,7% des patients avaient une prescription associée d'inhibiteur calcique dont 26,5% d'inhibiteurs calciques non bradycardisants.
- 31,6% des patients avaient une prescription associée de psychotrope.
- 65% des patients avaient une prescription associée d'anti-arythmique.

- 12% des patients avaient une prescription associée d'anti épiléptique.
- 45,3% des patients avaient une co-prescription d'inhibiteur de la pompe à protons.

Les données de la population son présentée dans le Tableau 2 ci-dessous.

	POPULATION SOUS AOD (N = 117) N(%)	APIXABAN (N=68) N(%)	RIVAROXABAN (N=42) N(%)	DABIGATRAN (N=7) N(%)
SEXE				
- HOMME	45 (38,5%)	25 (36,8%)	19 (45,2%)	1 (14,4%)
- FEMME	72 (61,5%)	43 (63,2%)	23 (54,8%)	6 (85,7%)
AGE (ANS)	78,5+/-11,7	80,0+/-10,6	75,4+/-13,5	81,7+/-6,4
POIDS (KG)	79,7+/-24,7	78,1_+/-27,5	81,9+/-20,3	81,7+/-21,9
TAILLE (cm)	165,8+/-9,2	165,1+/-9,3	167,5+/-8,7	160,3+/-11,8
IMC (KG/M ²)	28,5+/-8,0	28,5+/-9,0	28,7+/-6,9	27,0+/-2,4
ANTECEDENTS				
HEMORRAGIE	7 (6,0%)	5 (7,5%)	2 (4,8%)	0,0% (0%)
HEMORRAGIE MAJEURE	6 (5,2%)	4 (6,0%)	2(4,8%)	0,0% (0%)
HEMORAGIE NON MAJEURE MAIS CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE	1 (0,9%)	1(1,5%)	0	0
HEMORRAGIE MINEURE	0	0	0	0
MTEV	25 (21,4%)	11 (16,2%)	10 (23,8%)	4 (57,1%)
MALADIE CARDIOVASCULAIRE	83 (70,9%)	49 (72,1%)	29 (69%)	5 (71,4%)
FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	108 (92,3%)	61 (89,7%)	40 (95,2%)	7 (100%)
FRAGILITE	65 (55,6%)	46 (67,6%)	18 (42,9%)	1 (14,3%)
IRC (DFG < OU = 60ML/MIN)	47 (41,2%)	31 (47,0%)	15 (36,6%)	1 (14,3%)
DFG (ML/MIN)	76,5+/-48,3	74,6+/-51,0	79,5+/-47,6	76,1+/-25,4
MEDICAMENTS COPRESCRITS				
ANTI AGREGANTS PLAQUETTAIRES	18 (15,4%)	9(13,2%)	8 (19%)	1 (14,3%)
ANTI-INFLAMMATOIRES	2 (1,7%)	1 (1,5%)	1 (2,4%)	0
INHIBITEURS CALCIQUES	37 (31,7%)	23 (33,8%)	11 (26,2%)	3 (42,9%)
ANTI-ARYTHMIQUES	76 (65,0%)	44 (64,7%)	27 (64,3%)	5 (71,4%)
PSYCHOTROPES	37 (31,6%)	22 (32,6%)	11(26,2%)	4 (57,1%)
ANTIEPILEPTIQUES	14 (12%)	9(13,2%)	5(11,9%)	0
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	53 (45,3%)	27(39,7%)	21(50,0%)	5(71,4%)
INDICATIONS				
FA	101 (86,3%)	62 (91,2%)	33 (78,6%)	6(85,7%)
MTEV	16 (13,7%)	6 (8,8%)	9 (21,4%)	1(14,3%)
CHADSVASC	5,14+/-1,88	5,09+/-1,83	5,10+/-1,90	5,20+/-1,82
HAS-BLED	1,52+/-0,73	1,56+/-0,79	1,50+/-0,72	1,56+/-0,79
VTE-BLEED	2,37 +/-1,47	3+/-0,95	1,88+/-1,69	3+/-0
POSOLOGIE				
ADEQUATE	87(74,4%)	51(75,0%)	33(78,6%)	3(42,9%)
INADEQUATE	28 (23,9%)	16 (23,5%)	8 (19,0%)	4(57,1%)
- SOUS DOSEE	20 (17,1%)	13(19,1%)	7 (16,7%)	0
- SURDOSEE	8 (6,8%)	3 (4,4%)	1 (2,4%)	4(57,1%)
INEVALUABLE	2 (1,7%)	1 (1,5%)	1 (2,4%)	0
PENDANT L'HOSPITALISATION				
HOSPITALISATION DUE AUX AOD	23 (19,7%)	11 (16,2%)	11 (26,2%)	1 (14,3%)
EVENEMENT HEMORRAGIQUE	17 (14,5%)	8 (11,8%)	9(21,4%)	0
EVENEMENT THROMBOTIQUE	1 (0,9%)	1 (1,5%)	0	0

Tableau 2. Tableau descriptif de la population sous AOD et selon l'AOD.

L'APIXABAN était l'AOD le plus prescrit dans 58,1% de la population, suivi du RIVAROXABAN dans 35,9% de la population puis le DABIGATRAN dans 5,9% de la population. La répartition

des caractéristiques de la population selon le type d'AOD représentée dans le Tableau 2 apparaît homogène en dehors de la fragilité qui était surreprésentée dans le groupe APIXABAN ($p = 0,01$). Parmi les 101 patients traités pour une FA, le score CHADSVASC moyen était de $5,14 \pm 1,88$ et le HAS BLED moyen était de $1,52 \pm 0,73$. Parmi les 16 patients traités pour une MTEV, le VTE BLEED moyen était de $2,37 \pm 1,47$.

L'indication des AOD était celle de la FA dans 86,3% des cas, et de la MTEV dans 13,7% des cas. Il n'y avait pas d'indication des AOD hors AMM dans l'ensemble de la population étudiée. Le motif d'hospitalisation était en lien avec la prise d'AOD dans 19,7% des cas ($n=23$) : anémie ferriprive ($n =7$), hémorragie d'origine digestive ($n=10$), hématome spontané ($n=2$), traumatisme crânien sous anticoagulants ($n=3$) et un surdosage en PRADAXA ($n=1$).

Lors de l'hospitalisation, on relevait 14,5% d'événements hémorragiques dont 9,4% d'hémorragies majeures et 1 cas d'événement thrombotique dans la population traitée par AOD.

Concernant l'adéquation entre prescription des anticoagulants en ville et recommandations d'usage, 87 patients recevaient une posologie adéquate soit 74,4% de la population de l'étude ; 28 patients ne recevaient pas la posologie adéquate selon les recommandations de bon usage (23,9%) ; 2 posologies n'étaient pas évaluables en raison de données manquantes (poids et DFG). Concernant l'adéquation selon le type d'anticoagulant prescrit, 23,5% des patients sous APIXABAN et 19,0% des patients sous RIVAROXABAN recevaient une posologie inadéquate selon les recommandations d'usage. On note une plus forte inadéquation chez les patients sous DABIGATRAN soit 57,1%.

Parmi la population étudiée, 17,1% des patients avaient une posologie sous dosée et 6,8% avaient une posologie sur dosée selon leurs caractéristiques et les recommandations de l'ANSM.

2) Comparaison entre les groupes posologie adéquate et inadéquate

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes de patients ayant une posologie adéquate et inadéquate selon leurs antécédents cardio-vasculaires, leurs facteurs de risque cardio-vasculaires, l'insuffisance rénale et le DFG, la prise associée d'antiagrégants plaquettaires, le nombre d'hospitalisations dues aux AOD, le nombre d'évènements hémorragiques pendant l'hospitalisation, l'âge, le poids et le score HASBLED. Par ailleurs, le score CHADSVASC était significativement supérieur dans le groupe posologie inadéquate comparé au groupe posologie adéquate. (p=0,047).

	POSOLOGIE INADEQUATE N=28 N (%)	POSOLOGIE ADEQUATE N=87 N(%)	TEST	P-VALUE
AGE (ANS)				
MOYENNE+/-DS	80,5+/-9,2	77,7+/-12,4		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	84,5 (72,0 ;86,5)	80,0 (72,0 ;85,0)	Wilcoxon	0,27
POIDS (KG)				
MOYENNE+/-DS	78,7+/-22,6	80,1+/-25,6		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	71,7 (62,8 ;94,8)	74,0 (63,0 ; 90,0)	Wilcoxon	0,86
IRC <60ML/MIN	9 (33,3%)	38 (43,7%)	Khi-Deux	0,34
DFG (ML/MIN)				
MOYENNE+/-DS	69,2+/-34,2	78,7+/-51,9		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	67,2 (52,5 ;76,2)	67,8(42,5 ;97,1)	Wilcoxon	0,68
COPRESCRIPTION D'AAP	6 (21,4%)	12 (13,8%)	Fischer exact	0,37
HAS BLED				
MOYENNE+/-DS	1,6+/-0,8	1,4+/-0,7		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	1,0 (1,0;2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	Wilcoxon	0,31
CHADSVASC				
MOYENNE+/-DS	5,8+/-1,8	4,8+/-1,9		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	6,0 (4,0 ;7,0)	5,0 (3,0 ; 6,0)	Wilcoxon	0,047
ANTECEDENTS				
MTEV	5 (17,9%)	20 (23%)	Khi-Deux	0,57
HEMMORAGIE	4 (14,3%)	3 (3,4%)		Effectif < 8
FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	27 (96,4%)	79 (90,8%)	Fisher exact	0,45
MALADIE CARDIOVASCULAIRE	23 (82,1%)	59 (67,8%)	Khi-Deux	0,14
FRAGILITE	14 (50,0%)	51 (58,6%)	Khi-Deux	0,42
PENDANT L'HOSPITALISATION				
HOSPITALISATION DUE AUX AOD	8 (28,6%)	15 (17,2%)	Khi-Deux	0,19
THROMBOSE	1 (3,6%)	0 (0%)		Effectif <8
HEMMORAGIE	7 (25,0%)	10 (11,5%)	Fisher exact	0,12

Tableau 3. Comparaison entre les groupes « posologie adéquate » et « inadéquate »

3) Comparaison entre les groupes « posologie sous-dosée » vs « normodosée » et « surdosée » vs « normodosée » en analyse univariée.

La comparaison des groupes n'a pas permis d'objectiver de différences statistiques significatives selon leurs antécédents cardio-vasculaires, leurs facteurs de risque cardio-vasculaires, l'insuffisance rénale au moins modérée et le DFG, la prise associée d'antiagrégants plaquettaires, dans le nombre d'hospitalisations dues aux AOD, le nombre d'évènements hémorragiques pendant l'hospitalisation, l'âge, le poids, le score CHADS-VASC et HAS BLED. (cf Annexe 3 et 4)

IV) DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la conformité de prescription des AOD prescrits en soins primaires chez des patients hospitalisés dans le service de Médecine polyvalente de Post-urgence du CHU de Lille. Ce service a été retenu pour cette étude car la population de patients est au plus proche de la médecine de ville du fait de la polypathologie des patients hospitalisés et de son large champ de compétences. L'utilisation de la base de données du logiciel de prescription a permis un recueil exhaustif des données nécessaires à l'évaluation de la prescription des AOD. De plus, en cas d'incertitude sur l'indication de prescription ou en cas de données manquantes, le médecin généraliste a été contacté par téléphone pour confirmation ou obtention de ces données. Ainsi, nous avons pu réduire le nombre de données manquantes.

Tous les patients avaient une indication de prescription d'AOD légitime selon l'AMM : 87 patients recevaient une posologie adéquate soit 74,4% de la population de l'étude. 28 patients ne recevaient pas la posologie indiquée selon les recommandations de bon usage (23,9%). Parmi les patients recevant une posologie inadéquate, 71,4% avait une posologie sous-dosée et 28,6% avait une posologie surdosée. Nous n'avons pas d'identifié de façon significative de facteurs pouvant expliquer le surdosage ou le sous-dosage des AOD dans notre population. De façon surprenante, nous constatons que le CHADSVASC était significativement supérieur dans le groupe posologie inadéquate comparé au groupe posologie adéquate dans la population traitée pour une FA ($p=0,047$). Par ailleurs, le CHADSVASC moyen ne diffère pas entre les groupes posologie surdosée et posologie normodosée (cf Annexe 3). On note d'ailleurs que le CHADSVASC des patients du groupe « posologie sous-dosée » semble plus élevé que dans le groupe « posologie normodosée ». ($p=0,054$)

Dans notre étude, il y avait comparativement plus de femmes que d'hommes avec un sexe ratio de 0,62. La population de notre étude s'avère être majoritairement gériatrique avec une moyenne d'âge de 78,5ans +/-11,7. De manière globale, dans la population gériatrique (soit dans la population âgée de plus de 65 ans), les femmes sont plus représentées que les hommes avec un sexe ratio à 0,76 en 2020 (49). Le HAS BLED moyen de la population de notre étude était de 1,52+/-0,73 soit un risque hémorragique d'environ 5,3% avec 9,4% des patients avec un HASBLED \geq 3. Il s'agit donc d'une population à haut risque hémorragique qui nécessite une prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation d'un anticoagulant. Le CHADSVASC moyen était de 5,14+/-1,88 ce qui signifie un haut risque de thrombose à hauteur de 6,7% par an.

Notre étude montre que l'APIXABAN était l'AOD le plus prescrit dans 58,1% de la population, suivi du RIVAROXABAN dans 35,9% des cas puis du DABIGATRAN dans 5,9% des cas. Dans l'étude PAROS, réalisée en 2019, l'initiation de l'APIXABAN par rapport aux autres AOD chez les patients atteints de FA était plus commune chez les patients avec un âge avancé, un plus haut risque de saignement et une diminution de la fonction rénale (50). Dans notre étude, l'indication de l'AOD était celle de la FA dans 86,3% des cas, et de la MTEV dans 13,7% des cas qui est cohérent avec les résultats de la cohorte française CACAO en soins primaires où 87,5% des patients recevant des AOD étaient traités pour une FA et 12,5% pour une MTEV (51).

Dans notre étude, tous les patients recevaient un AOD pour une indication reconnue dans l'AMM alors qu'une cohorte rétrospective canadienne en soins primaires montre que 9,4% de patients ont une prescription sans indication reconnue dans l'AMM (CHADS2=0) entre 2010 et 2015. Ceci souligne la bonne évaluation de l'indication des AOD dans notre population d'étude par les médecins généralistes (52).

Concernant l'objectif principal, c'est-à-dire l'adéquation entre prescription des anticoagulants en ville et recommandations d'usage, il s'avère que 87 patients recevaient une posologie adéquate soit 74,4% de la population de l'étude : 28 patients ne recevaient pas la posologie indiquée selon les recommandations de bon usage soit 23,9%. La raison majoritaire de l'inadéquation entre prescription et recommandations d'usage était le sous dosage ; 17,1% des patients avaient une posologie sous-dosée mais ne possédaient aucun critère de réduction de dose. 6,8% avaient une posologie surdosée selon leurs caractéristiques. Nos résultats sont plutôt en cohérence avec les études internationales. L'étude ORBIT-AF montrait que sur 8000 patients atteints de FANV et traités par AOD, 1 patient sur 7 avait reçu une dose réduite non conforme (53).

Dans l'étude prospective GARFIELD AF, 72,9% des patients recevaient une dose recommandée d'AOD, 23,2% étaient sous-dosés et 3,8% surdosés. Les prescriptions inadéquates comparées aux prescriptions adéquates étaient associées à un risque augmenté de mortalité toutes causes (HR=1,24 IC95%=1,04 à 1,48). On note une tendance non significative chez les patients surdosés à un plus grand risque de saignements majeurs (HR :1,29 IC95% : 0,59 à 2,78) (54).

Parmi les 20 patients sous-dosés, 13 patients recevaient de l'APIXABAN (soit 19,1% de la population sous APIXABAN) et 7 recevaient du RIVAROXABAN (soit 16,7% de la population sous RIVAROXABAN). En janvier 2021, Ashraf et Al a montré que, dans sa cohorte de 8125 patients, 21,2% avaient une posologie inappropriée. De plus, lors du suivi sur 2 ans, cette étude montre que le sous-dosage des AOD ne minimise pas le risque de saignement et de mortalité toutes causes pour les patients souffrant de FA. Une posologie inappropriée sous dosée d'APIXABAN en particulier est associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (55). Dans notre étude, on note une plus forte inadéquation chez les patients sous

DABIGATRAN soit 57,1% de nos patients. Cependant, au vu du faible nombre de patients dans le groupe DABITRAN (n=7), ce résultat reste critiquable.

Dans la cohorte française en soins primaires CACAO, 39,4% des patients recevaient une posologie inappropriée d'AOD dont 31,3% étaient sous-dosés. Les facteurs indépendants associés au sous dosage étaient l'âge avancé, la prescription d'APIXABAN ou de DABIGATRAN et un CHA2DS2-VASc ≥ 2 (56).

Dans l'étude SAGE AF, réalisée de manière prospective sur une durée de 2 ans dans plusieurs centres, sur 1064 patients, 460 recevaient des AOD. Comparée à notre étude, les femmes étaient moins représentées (49%), et les participants étaient âgés de 74ans +/-7 ; 23% des patients recevaient une posologie inappropriée d'AOD dont 78% avec un sous dosage et 22% un surdosage. En analyse multivariée, l'étude mettait également en évidence les marqueurs de risque suivant d'avoir une prescription inappropriée d'AOD : l'âge, un score CHADSVACS élevé et un antécédent d'insuffisance rénale (57).

Dans notre étude, de manière paradoxale, les patients ayant une posologie inadéquate d'AOD semblaient avoir un profil cardiovasculaire plus à risque. Le CHADSVASC était significativement supérieur dans le groupe posologie inadéquate comparé au groupe posologie adéquate (p=0,047), en accord avec les études CACAO et SAGE AF.

Dans notre étude, seulement 19,1% des patients ayant une IRC modérée à sévère avaient une posologie inadaptée. En comparaison, l'étude ORBIT AF II montre que 34 % des patients ayant une IRC modérée (30-50mL/min) avaient une prescription inadéquate d'AOD ; 15% étaient sous-dosés et 20% étaient surdosés. (58). Dans une étude monocentrique rétrospective de 2015 à 2018, incluant 207 patients insuffisants rénaux ayant un AOD prescrit par un cardiologue, 29,5% des sujets avaient une prescription inadéquate. Parmi ces patients, plus de

70% étaient sous-dosés et 29,5% étaient surdosés (59) ce qui est cohérent avec notre étude : 66,7% étaient sous dosés et 33,3% étaient surdosés. L'insuffisance rénale chronique est un facteur prédictif d'AVC et de survenue de saignements chez les patients atteints de FA (60). Comparés à la formule de Cockcroft, le MDRD et le CKD EPI sous-estiment le DFG chez certains patients et suggèrent l'utilisation de doses plus faibles ou contre-indiquent les AOD. C'est pourquoi l'estimation du DFG selon Cockcroft reste recommandée dans la pratique quotidienne lors de l'évaluation de la prescription d'AOD (61). L'utilisation d'autres formules d'estimation du DFG, souvent calculées directement sur les résultats de bilans biologiques faits en ville, peut donc entraîner une prescription inadaptée d'AOD en médecine de ville.

Dans notre étude, 55,6% des patients présentaient des facteurs de risques de fragilité c'est-à-dire ayant au moins un antécédent parmi : chutes à répétitions, démence, dénutrition, cancer, IRC modérée à sévère, cirrhose, anémie et ulcère gastrique. L'accumulation de dysfonctions d'organes favorisées par le vieillissement de la population peut entraîner une fragilité à l'origine d'évènements indésirables (62). Cullinan et al. a mis en évidence que les patients ayant un score de fragilité \geq à 0,16 avaient 2 fois plus de risque de présenter un effet indésirable pendant l'hospitalisation et d'avoir une prescription inappropriée de médicaments (63)(62). Dans notre étude, nos critères de fragilité diffèrent de ceux utilisés par Cullinan et al., expliquant au moins en partie que nous ne retrouvons pas de différence significative en terme de fragilité entre les groupes « posologie adéquate » et « posologie inadéquate » d'AOD.

Très peu d'études dans la littérature s'intéressent à la fragilité et à la prescription inappropriée ou au sous dosage chez les patients fragiles : une méta-analyse récente montre que la fragilité était associée à une non-prescription d'anticoagulants oraux de manière globale (64). Par ailleurs, les études dans la littérature ont des définitions différentes de la fragilité ce qui peut amener à des profils de patients différents (65)(66).

Cependant, dans une étude récente, l'utilisation de RIVAROXABAN ou d'APIXABAN dans le cadre de la MTEV chez les patients fragiles aux doses recommandées est associée au même

risque de récurrence de MTEV et de saignements majeurs que dans la population non fragile (67).

De nombreux médecins peuvent prescrire des doses réduites d'AOD devant un risque de saignement évalué par un score HASBLED élevé ou un risque majeur de chutes. Dans le cas des inhibiteurs du facteur Xa (APIXABAN et RIVAROXABAN), les réductions de doses ne sont approuvées que pour certains critères qui n'incluent pas le risque élevé de saignement. En conséquence, il n'y a pas de légitimité à réduire les doses chez les patients ne répondant aux critères usuels, ce qui pourrait conduire à des effets indésirables (68)(69). De même, il n'a pas été démontré une augmentation significative du risque de saignements majeurs chez les patients sous ACO présentant un risque élevé de chute (34).

Les patients avec une prescription inadéquate d'AOD ne reçoivent pas le bénéfice total de l'anticoagulation et présentent une augmentation de risque de thromboses, de saignements et d'effets indésirables. Le surdosage est associé à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et au risque hémorragique. Le sous dosage est associé à une augmentation d'hospitalisations pour une cause cardiovasculaire surtout avec l'APIXABAN avec un risque 5 fois supérieur de thromboses (70).

Dans notre étude, on constate que les patients bénéficiant d'un traitement anticoagulant sont des patients polypathologiques et bénéficiant d'une polymédication. La polymédication chez la personne âgée fait partie des enjeux de santé publique décrits par la HAS. La polymédication est associée un sur-risque d'effets indésirables et d'hospitalisations.

En effet, concernant l'association des AAP avec les AOD, Jordan S. et al. , dans sa cohorte de 3280 patients, retrouvait plus de 1/3 des patients traités par AOD recevant un AAP sans indication claire. Comparée aux AOD seuls, l'association avec des AAP augmente le risque de

saignements majeurs et d'hospitalisations pour un même taux de thromboses (71)(72). L'utilisation d'AAP et d'ISRS avec les AOD est associée à une augmentation du risque de saignement majeur (71). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre nos groupes « posologie adéquate » et « posologie inadéquate » concernant la co-prescription d'un AAP. En effet, les patients ayant une co-prescription d'AAP ne représentaient que 15,4% de la population totale. Ceci nous amène à supposer que les médecins ont pu arrêter la prescription de l'AAP lorsque cela était possible, en regard du risque de saignement. Il en est de même pour les anti-inflammatoires qui sont ici très peu prescrits (1,7% de la population). De plus, dans notre étude, parmi les patients ayant une co-prescription d'AOD et d'AAP, 22% ont présenté un événement hémorragique pendant l'hospitalisation.

La population d'étude comportait 31,6% de patients ayant une prescription associée de psychotropes. Il serait bien évidemment intéressant à l'image des AAP d'étudier si cette co-prescription est associée ou non à une prescription inappropriée mais notre étude manque de puissance pour pouvoir répondre à cette question.

LIMITES DE L'ETUDE :

Le nombre de patients ayant une prescription d'AOD à domicile et hospitalisés s'est retrouvé en deçà de nos attentes et a pu entraîner un manque de puissance.

Par ailleurs, notre étude présente plusieurs biais de sélection. Tout d'abord, elle est réalisée dans un centre unique, au sein d'un CHU. La population recrutée peut donc être différente de celles d'autres centres hospitaliers plus généralistes. De plus, les patients hospitalisés dans le cadre d'un événement aigu peuvent être plus fragiles que les patients suivis en médecine ambulatoire. D'autre part, il s'agit d'une étude rétrospective et certaines comorbidités ont pu être sous-estimées. Tous les médecins généralistes n'ont pas pu être joints par téléphone sur

l'ensemble des données manquantes. D'autre part, il aurait été intéressant de connaître la raison entraînant une prise ou une prescription d'AOD à une posologie sous-dosée ou surdosée en les questionnant directement par exemple. Une étude multicentrique nationale aurait été souhaitable et pourrait être menée pour confirmer ces résultats.

V) CONCLUSION

Notre étude montre que 23,9% des patients ayant une prescription d'AOD au long cours en médecine générale présentent une posologie inadéquate selon les recommandations de l'ANSM alors qu'il n'y a pas de prescription hors AMM. Le sous dosage de l'AOD s'avère être l'inadéquation la plus représentée et concerne 17,1% de la population.

Le médecin généraliste a un rôle clé dans la prise charge du patient sous anticoagulants oraux directs via l'information, l'éducation thérapeutique et l'évaluation de l'observance du patient. La tendance actuelle est à l'augmentation de prescription des AOD et nécessite une vigilance accrue ainsi qu'une amélioration de l'information auprès des médecins et des patients.

Dans le cadre du bon usage du médicament, le médecin généraliste a une place centrale dans le suivi et la réévaluation de la prescription du médicament. Pour corriger le risque de saignements chez les patients sous AOD, il faut veiller au contrôle de l'HTA, réduire la prise d'alcool et minimiser l'utilisation de médicaments induisant le risque d'hémorragie (comme les AAP, les AINS) et les médicaments inhibant le cytochrome P450 3A4 qui peuvent augmenter les concentrations d'AOD. Tous ces éléments font partie des consultations de suivi du patient au long cours par le médecin généraliste. De plus, le pharmacien clinicien et d'officine jouent un rôle essentiel dans la réévaluation et le bon usage du médicament et des anticoagulants oraux.

Des études de plus forte puissance nous permettraient certainement d'identifier des facteurs de risques d'inadéquation.

VI) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Medlinskiene K, Fay M, Petty D. Uptake of Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in a Single Clinical Commissioning Group in England Without Restrictions to Their Use. *Clin Drug Investig*. 1 avr 2019;39(4):401-5.
2. ameli.fr - Rapports Charges et produits pour les années 2018 à 2021 [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapports-charges-produits-de-l-assurance-maladie/rapports-charges-et-produits-pour-2018-a-2021/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2018.php>
3. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. Vie publique.fr. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/33483-rapport-sur-la-surveillance-et-la-promotion-du-bon-usage-du-medicament-e>
4. Kane-Gill SL, Van Den Bos J, Handler SM. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother*. juin 2010;44(6):983-93.
5. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 24 nov 2011;365(21):2002-12.
6. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. sept 2007;41(9):1411-26.
7. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Calafiore M, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLOS ONE*. 6 avr 2017;12(4):e0175167.
8. Sennesael A-L, Larock A-S, Devalet B, Mathieux V, Verschuren F, Muschart X, et al. Preventability of serious thromboembolic and bleeding events related to the use of oral anticoagulants: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2018;84(7):1544-56.
9. rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf
10. Mookadam M, Shamoun FE, Mookadam F. Novel Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Primer for the Primary Physician. *J Am Board Fam Med JABFM*. août 2015;28(4):510-22.
11. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 déc 2009;361(24):2342-52.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
13. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 23 déc 2010;363(26):2499-510.

14. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 05 2012;366(14):1287-97.
15. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 5 janv 2012;366(1):9-19.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 3 mars 2011;364(9):806-17.
18. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 1 juill 2017;31(4):193-203.
19. Jun M, Lix LM, Durand M, Dahl M, Paterson JM, Dormuth CR, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ [Internet]*. 17 oct 2017 [cité 11 nov 2020];359. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4323>
20. Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. Les traitements anticoagulants oraux chez les personnes âgées : faut-il encore prescrire des antivitamines K ? *Presse Médicale*. 1 févr 2019;48(2):154-64.
21. Gabilondo M, Loza J, Pereda A, Caballero O, Zamora N, Gorostiza A, et al. Quality of life in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Hematol Amst Neth*. déc 2021;26(1):277-83.
22. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ [Internet]*. 28 nov 2017 [cité 11 nov 2020];359. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j5058>
23. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 7 oct 2016;37(38):2893-962.
25. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 21 juin 2016;67(24):2888-99.
26. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 15 mai 2018;71(19):2162-75.
27. Barr D, Epps QJ. Direct oral anticoagulants: a review of common medication errors. *J Thromb Thrombolysis*. 1 janv 2019;47(1):146-54.
28. 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.

29. Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, Doherty JU, Birtcher KK, Cuker A, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 7 avr 2015;65(13):1340-60.
30. rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf
31. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation.* 29 sept 2015;132(13):1252-60.
32. Tornkvist M, Smith JG, Labaf A. Current evidence of oral anticoagulant reversal: A systematic review. *Thromb Res.* 1 févr 2018;162:22-31.
33. Lip GYH, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke.* janv 2015;46(1):143-50.
34. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med.* août 2012;125(8):773-8.
35. Bouget J, Balusson F, Maignan M, Pavageau L, Roy P-M, Lacut K, et al. Major bleeding risk associated with oral anticoagulant in real clinical practice. A multicentre 3-year period population-based prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2020;86(12):2519-29.
36. Riccardi A, Spinola B, Minuto P, Ghinatti M, Guidido G, Malerba M, et al. Intracranial complications after minor head injury (MHI) in patients taking vitamin K antagonists (VKA) or direct oral anticoagulants (DOACs). *Am J Emerg Med.* sept 2017;35(9):1317-9.
37. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 nov 2017;11:CD011373.
38. Xu R, Wu F, Lan J, Duan P. Real-world comparison of direct-acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol.* 5 mai 2021;1-10.
39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 15 mars 2014;383(9921):955-62.
40. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 13 juin 2016 [cité 11 nov 2020];5(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937291/>
41. 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.

42. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation - Bruins Slot, KMH - 2018 | Cochrane Library [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008980.pub3/full>
43. Graham David J., Reichman Marsha E., Wernecke Michael, Zhang Rongmei, Southworth Mary Ross, Levenson Mark, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated With Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 13 janv 2015;131(2):157-64.
44. Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, Tse G, Lau KK, Wei L, et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Heart Rhythm.* mai 2020;17(5 Pt A):706-13.
45. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2005;3(4):692-4.
46. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* févr 2010;137(2):263-72.
47. Klok FA, Barco S, Turpie AGG, Haas S, Kreutz R, Mantovani LG, et al. Predictive value of venous thromboembolism (VTE)-BLEED to predict major bleeding and other adverse events in a practice-based cohort of patients with VTE: results of the XALIA study. *Br J Haematol.* 2018;183(3):457-65.
48. Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of venous thromboembolism (VTE) in non-surgical patients (formerly CPMP/EWP/6235/04). :19.
49. Population par sexe et groupe d'âges | Insee [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
50. 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.* juill 2019;112(6-7):400-9.
51. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Guichard C, et al. Anticoagulants' Safety and Effectiveness in General Practice: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med.* 1 mars 2020;18(2):131-8.
52. McAlister FA, Garrison S, Kosowan L, Ezekowitz JA, 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.* 26 janv 2018;7(3).
53. 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). *J Am Heart Assoc.* 16 févr 2018;7(4).

54. Camm AJ, Cools F, Virdone S, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Arthur Fox KA, et al. Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonrecommended Doses of Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 22 sept 2020;76(12):1425-36.
55. Ashraf H, Agasthi P, Shanbhag A, Mehta RA, Rattanawong P, Allam M, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Underdosed Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Atrial Flutter. *Am J Med.* 12 janv 2021;
56. Ferrat E, Fabre J, Galletout P, Boutin E, Le Breton J, 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 J R Coll Gen Pract.* 2021;71(703):e134-9.
57. Sanghai S, Wong C, Wang Z, Clive P, Tran W, Waring M, et al. Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Am Heart Assoc.* 17 mars 2020;9(6):e014108.
58. Jackson LR, Schrader P, Thomas L, Steinberg BA, Blanco R, Allen LA, et al. Dosing of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Moderate Chronic Kidney Disease in US Clinical Practice: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF II). *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 31 mars 2021;
59. Ting C, Rhoten M, Dempsey J, Nichols H, Fanikos J, Ruff CT. Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Prescribing in Patients With Moderate to Severe Renal Impairment. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* déc 2021;27:1076029620987900.
60. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 16 août 2012;367(7):625-35.
61. Nabiee M, Dashti-Khavidaki S, Khajeh B. Dose discordance of direct acting oral anticoagulants using different equations for estimating GFR: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* août 2020;13(8):857-63.
62. Onder G, Vetrano DL, Marengoni A, Bell JS, Johnell K, Palmer K, et al. Accounting for frailty when treating chronic diseases. *Eur J Intern Med.* oct 2018;56:49-52.
63. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing.* janv 2016;45(1):115-20.
64. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the Impact of Frailty on Prescription of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation.* avr 2018;10(6):1870.
65. Shinohara M, Wada R, Yao S, Yano K, Akitsu K, Koike H, et al. Evaluation of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients over 80 years of age with nonsevere frailty. *J Arrhythmia.* déc 2019;35(6):795-803.
66. Yamamoto T, Yamashita K, Miyamae K, Koyama Y, Izumimoto M, Kamimura Y, et al. The influence of frailty under direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation. *Heart Asia.* 2019;11(2):e011212.

67. Trujillo-Santos J, Beroiz P, Moustafa F, Alonso A, Morejon E, López-Reyes R, et al. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* sept 2020;193:160-5.
68. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 8 sept 2011;365(10):883-91.
69. 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.
70. Santos J, António N, Rocha M, Fortuna A. Impact of direct oral anticoagulant off-label doses on clinical outcomes of atrial fibrillation patients: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2020;86(3):533-47.
71. Zhang Y, Souverein PC, Gardarsdottir H, van den Ham HA, Maitland-van der Zee A-H, de Boer A. Risk of major bleeding among users of direct oral anticoagulants combined with interacting drugs: A population-based nested case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2020;86(6):1150-64.
72. Chua GS, Pham J, Anpalahan M. Predictors of Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. *Intern Med J.* 16 nov 2020;

VII) ANNEXES

1) Annexe 1. Tableau de recommandation de l'ANSM

Tableau 1. Posologie des anticoagulants oraux en prévention des AVC/ES en cas de FANV et dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leur récurrence

FANV TVP / EP	PRADAXA (dabigatran)	XARELTO (rivaroxaban)	ELIQUIS (apixaban)	LIXIANA (edoxaban)	AVK
Posologies usuelles	<p>FANV : 300 mg / jour (soit 150 mg x 2 / j).</p> <p>TVP / EP : 300 mg/jour (soit 150 mg x 2 / j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.</p> <p>Pas d'ouverture des gélules</p>	<p>FANV : 20 mg / jour en une seule prise.</p> <p>TVP / EP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 mg/jour (soit 15 mg x 2j) pendant 3 semaines - puis 20 mg / jour en une seule prise pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. <p>Possibilité d'écrasement des comprimés.</p>	<p>FANV : 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j).</p> <p>TVP / EP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>traitement de la TVP/EP :</u> 20 mg / jour (soit 10 mg x 2 / j) pendant 7 jours puis 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j). - <u>prévention de la récurrence de TVP / EP :</u> 5 mg / jour (soit 2,5 mg x 2 / j) instauré à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 10 mg/jour ou par un autre anticoagulant. <p>Possibilité d'écrasement des comprimés.</p>	<p>FANV : 60 mg / jour en une seule prise.</p> <p>TVP / EP : 60 mg / jour en une seule prise après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.</p>	<p>Posologie individuelle en une seule prise.</p> <p>La dose initiale est habituellement plus faible chez les sujets à risque hémorragique particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poids < 50 kg, - sujet âgé - insuffisance hépatique <p>Chez les sujets âgés : dose moyenne d'équilibre habituellement 1/3 à 1/2 de la dose.</p> <p>Chez l'enfant : l'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.</p>
Critères d'adaptation posologique	<p>220 mg / jour (soit 110 mg x 2 / j) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 80 ans - traitement concomitant par vérapamil <p>Diminution de dose à 220 mg / jour, choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement, pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge de 75 à 80 ans 	<p>Diminution de dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (CICr 15-49 ml/min) :</p> <p>FANV : 15 mg/jour en une seule prise</p> <p>TVP/EP : 15 mg x 2/jour pendant 3 semaines puis 20 mg / jour en une seule prise.</p> <p>Une diminution de la dose à 15 mg/jour en une seule prise doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous</p>	<p>FANV : diminution de dose à 5 mg/jour (soit 2,5 mg x 2 / j) chez les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant <u>au moins deux</u> des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • âge ≥ 80 ans • poids ≤ 60 kg • créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) - IR sévère (CICr 15- 29 mL/min) 	<p>30 mg/jour en une seule prise si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR modérée ou sévère (CICr de 15 à 50 mL/min) - poids ≤ 60 kg - traitement concomitant par ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole <p>Aucun ajustement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR légère (CICr > 50 ml / min) 	<p>Selon l'INR</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - IR modérée (CICr 30-50 mL/min) - avec gastrite, œsophagite ou RGO - autres patients présentant un risque augmenté de saignement <p>Pas d'ajustement selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poids - IR légère - traitement concomitant par amiodarone ou quinidine 	<p>forme d'EP et de TVP.</p> <p>Pas d'ajustement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - personnes âgées - poids - IR légère 	<p>TVP / EP : aucune adaptation posologique</p> <p>Pas ajustement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR légère et modérée - insuffisance hépatique légère ou modérée - poids (sauf si les critères de diminution de dose pour la FANV sont atteints) - personnes âgées (sauf si les critères de diminution de dose pour la FANV sont atteints) 	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisance hépatique légère à modérée - personnes âgées - traitement concomitant par amiodarone, quinidine ou vérapamil 	

NB : dans le traitement des TVP et EP, le dabigatran et l'edoxaban nécessitent une anticoagulation initiale par voie parentérale.

2) Annexe 2 : Formulaire de recueil de données

Bon usage des anticoagulants oraux directs: **Adéquation entre prescription en médecine générale et recommandations d'usage** **Fiche de recueil de données**

Données démographiques :

- Date de naissance : ____/____/____
- Âge : ____ ans
- Poids du patient : ____ kg
- Taille du patient: ____ cm
- IMC ____
- Sexe du patient :
 - Homme
 - Femme

Données sur le traitement anticoagulant:

- **Anticoagulant utilisé par le patient à l'entrée dans le service de post-urgence:**

- AVK
- RIVAROXABAN (Xarelto)
- APIXABAN (Eliquis)
- DABIGATRAN (Pradaxa)

- **Indications de prescription :**

- MTEV
- FA
- Autres motifs de prescription : _____

- **Si APIXABAN (Eliquis):**

- Posologie:
 - 5mg x 2 par jour
 - 2,5 mg x 2 par jour
 - 10 mg x 2 par jour
- Si posologie à 2,5mg x 2 par jour :
 - Clairance de créatinine entre 15 - 29 mL/min
 - Ou au moins 2 caractéristiques suivantes:
 - Créatinine sérique > ou égale à 1,5mg/dL (= 133 umol/L)
 - Poids < ou égale à 60 kgs
 - Age > 80 ans
 - Aucun des critères ci dessus
 - Autres raisons : _____
- Si posologie à 10 mg x 2 par jour :
 - Traitement curatif de l'EP/TVP pendant les 7 premiers jours
 - Aucun des critères ci-dessus

- **Si RIVAROXABAN (Xarelto):**
 - Posologie:
 - 20 mg par jour
 - 15 mg par jour
 - 15 mg x 2 par jour
 - 10 mg par jour
 - Si posologie à 15 mg par jour:
 - Clairance de la créatinine entre 15 - 49 mL/Min
 - Aucun des critères ci dessus
 - Si posologie à 15 mg x 2 par jour
 - Traitement de la TVP ou EP pendant les 21 premiers jours
 - Aucun des critères ci dessus
 - Si posologie à 10mg par jour :
 - Prévention des récurrences de MTEV au long cours
 - Aucun des critères ci dessus

- **Si DAGIBATRAN (Pradaxa):**
 - Posologie :
 - 150 mg x 2 par jour
 - 110 mg x 2 par jour
 - Si posologie à 110mg x 2 par jour:
 - Age > ou = 80ans
 - Traitement par verapamil
 - Aucun des critères ci dessus

Caractéristiques du patient

- **Date d'hospitalisation du patient:** ____ / ____ / ____

- **Antécédents du patients :**

- Insuffisance cardiaque et/ou dysfonction VG (FEVG < 40%) OUI NON
- Coronaropathie OUI NON
- Fibrillation atriale non valvulaire OUI NON
- Fibrillation atriale valvulaire OUI NON
- Insuffisance veineuse chronique OUI NON
- Hypertension artérielle OUI NON
 - Contrôlée (< 140/90) OUI NON
 - Non contrôlée OUI NON
- Diabète OUI NON
- Tabagisme actif OUI NON
- Alcoolisme
- Démence OUI NON
- Chutes à répétitions > 2 chutes/an OUI NON
- Dénutrition (albuminémie < 35g/L, et/ou préalbuminémie < 0,25g/L) OUI NON
- Cirrhose OUI NON
 - Child Pugh A
 - Child Pugh B
 - Child Pugh C
- Varices oesophagiennes OUI NON
- Ulcère gastro duodéal OUI NON
- Insuffisance rénale chronique au moins modérée < 60mL/min OUI NON

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| ○ Créatininémie de base avant hospitalisation: | _____ | mg/L |
| ○ Cancer guéri | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Cancer actif | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Malformation artério-veineuse | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Chirurgie rachidienne, cérébrale ou ophtalmique dans l'année | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Thrombophilie constitutionnelle ou acquise | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Hémophilie | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ MTEV | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Antécédent d'hémorragie: | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ■ Saignement majeur | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ■ Saignement non majeur mais cliniquement significatif | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ■ Autres saignements non majeurs | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

Traitements concomitants à la prise d'anticoagulants oraux

- | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ● Antiagrégants plaquettaires | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ● Anti-inflammatoires | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ● Psychotropes | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ● Antiarythmiques: | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ● Anti-épileptiques : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ● Inhibiteurs de la pompe à protons : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ● Inhibiteurs calciques: | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Bradycardisant | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ Non Bradycardisant | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

Adéquation de posologie de l'AOD :

- Posologie :
 - adéquate
 - inadéquate
- Posologie de l'anticoagulant :
 - Anticoagulant normodosé
 - Anticoagulant sousdosé
 - Anticoagulant surdosé

Pendant l'hospitalisation

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| ● <u>Hospitalisation en lien avec la prise d'AOD:</u> | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ● Lors de l'hospitalisation, événement de : | | |
| ○ Thrombose sous AODt: | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ○ D'hémorragie sous AOD: | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ■ Saignement majeur | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ■ Saignement non majeur mais cliniquement significatif | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| ■ Autres saignements non majeurs | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

3) Annexe 3. Tableau de comparaison entre les groupes « posologie normodosée » et « posologie surdosée »

	POSOLOGIE NORMODOSEE N=87	POSOLOGIE SURDOSEE N=8	TEST	P-VALUE
AGE (AN)				
MOYENNE+/-DS	77,7+/-12,4	82,1+/-6,6		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	80,0 (72,0 ;85,0)	85,5 (76,5 ;86,0)	Wilcoxon	0,26
POIDS (KG)				
MOYENNE+/-DS	80,1+/-25,6	65,9+/-15,7		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	74,0 (63,0 ;90,0)	62,0 (56,3 ;70,9)	Wilcoxon	0,092
IRC < OU = 60ML/MIN	38 (43,7%)	3 (37,5%)	Fisher exact	1,00
DFG (ML/MIN)				
MOYENNE+/-DS	78,7+/-51,9	57,2+/-22,4		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	67,8 (42,5 ;97,1)	65,4(31,8 ;75,4)	Wilcoxon	0,29
COPRESCRIPTION D'AAP	12 (13,8%)	0 (0,0%)	Fisher exact	0,59
HAS BLED				
MOYENNE+/-DS	1,4+/-0,7	1,3+/-0,7		
MÉDIANE (Q1 ;Q3)	1,0 (1,0 ;2,0)	1,0 (1,0 ;1,0)	Wilcoxon	0,38
CHADSVASC				
MOYENNE+/-DS	4,8+/-1,9	5,5+/-1,7		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	5,0 (3,0 ;6,0)	5,0 (4,0 ;7,0)	Wilcoxon	0,39
ANTECEDENTS				
MTEV	20 (23,0%)	3 (37,5%)	Fisher exact	0,40
HEMMORAGIE	3 (3,4%)	1 (12,5%)		Effectif < 8
FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	79 (90,8%)	7 (87,5%)	Fisher exact	0,56
MALADIE CARDIOVASCULAIRE	59 (67,8%)	6(75%)	Fisher exact	1
FRAGILITE	51 (58,6%)	4 (50,0%)	Fisher exact	0,72
PENDANT L'HOSPITALISATION				
HOSPITALISATION DUE AUX AOD	15 (17,2%)	3 (37,5%)	Fisher exact	0,17
THROMBOSE	0 (0%)	1 (12,5%)		Effectif <8
HEMMORAGIE	10 (11,5%)	2 (25%)	Fisher exact	0,27

Tableau : Comparaison entre les groupes « posologie normodosée » et « posologie surdosée »

4) Annexe 4. Tableau de comparaison entre les groupes « posologie sous-dosée » et « posologie normodosée ».

	POSOLOGIE SOUS DOSEE N=20	POSOLOGIE NORMODOSEE N=87	TEST	P-VALUE
AGE				
MOYENNE+/-DS	79,8+/-10,2	77,4+/-12,4		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	83,0 (71,5 ;87,5)	80,0(72,0 ;85,0)	Wilcoxon	0,48
POIDS				
MOYENNE+/-DS	83,9+/-23,1	80,1+/-25,6		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	76,1 (67,5 ;104,0)	74,0(63,0 ;90,0)	Wilcoxon	0,43
IRC < OU =60ML/MIN	6 (31,6%)	38 (43,7%)	Khi-Deux	0,33
DFG				
MOYENNE+/-DS	74,3+/-37,5	78,7+/-51,9		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	68,1 (55,9 ;76,2)	67,8(42,5 ;97,1)	Wilcoxon	0,89
COPRESCRIPTION D'AAP	6 (30%)	12 (13,8%)	Fisher exact	0,10
HAS BLEED				
MOYENNE+/-DS	1,7+/-0,8	1,4+/-0,7		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	2,0 (1,0 ;2,0)	1,0 (1,0 ;2,0)	Wilcoxon	0,084
CHADSVASC				
MOYENNE+/-DS	5,9+/-1,9	4,8+/-1,9		
MEDIANE (Q1 ;Q3)	6,0(4,5 ;7,0)	5,0(3,0 ;6,0)	Wilcoxon	0,054
ANTECEDENTS				
MTEV	2 (10%)	20 (23%)	Fisher Exact	0,24
HEMMORAGIE FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	3 (15%)	3 (3,4%)		Effectif <8
MALADIE CARDIOVASCULAIRE FRAGILITE	20 (100%)	79 (90,8%)	Fisher exact	0,35
PENDANT L'HOSPITALISATION	17 (85%)	59 (67,8%)	Khi-Deux	0,13
HOSPITALISATION DUE AUX AOD	10 (50%)	51 (58,6%)	Khi-Deux	0,48
THROMBOSE HEMORRAGIE	5 (25%)	15(17,2%)	Fisher exact	0,52
	0 (0%)	0 (0%)		Effectif nul
	5(25%)	10 (11,5%)	Fisher exact	0,15

Tableau : Comparaison entre les groupes « posologie normodosée » et « posologie sous-dosée »

AUTEUR : Nom : CHAUAUDRA

Prénom : Mélanie

Date de soutenance : 22 juin 2021

Titre de la thèse : Bon usage des anticoagulants oraux directs : adéquation entre prescription en médecine générale et recommandations d'usage.

Thèse - Médecine - Lille «2021»

Cadre de classement : Médecine Générale

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés: anticoagulant oraux directs, soins primaires, conformités de prescription

Introduction : La prescription des anticoagulants oraux (AOD) (APIXABAN, RIVAROXABAN et DABIGATRAN) est en progression constante depuis leur arrivée sur le marché en 2009. Pourtant, les AOD peuvent poser des difficultés dans leur prescription et leur suivi chez les patients ayant une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique ou chez les patients âgés de plus de 75 ans. L'objectif principal de cette étude était d'analyser l'adéquation entre la prescription des AOD en soins primaires et les recommandations d'usage. Parmi les objectifs secondaires, nous analyserons les facteurs de risque d'avoir une prescription inadéquate d'un anticoagulant oral direct en fonction du profil du patient.

Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique. Les critères d'inclusion étaient les sujets d'au moins 18 ans, ayant un AOD dans leur traitement à domicile, et ayant séjourné dans le service de Médecine Polyvalente de Post-urgence au sein du CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2019. La posologie conforme d'AOD selon les recommandations de l'ANSM a été déterminée puis comparée à la posologie réellement prescrite.

Résultats : Nous ne constatons pas de prescription hors AMM des AOD dans notre population. Sur 117 patients inclus, 28 patients (23,9%), ayant une prescription d'AOD au long cours en médecine de ville, présentent une posologie inadéquate selon les recommandations de l'ANSM. Le sous dosage de l'AOD s'avère être l'inadéquation la plus représentée à 17,1% de la population. Il existe une différence significative de score CHADSVASC plus élevé dans le groupe de prescription inappropriée ($p=0,047$).

Conclusion : Nous constatons un pourcentage significatif de prescriptions à posologie inadéquate d'AOD en médecine de ville même si les indications de prescription sont adaptées. Notre étude ne permet pas d'identifier de mécanismes expliquant cette inadéquation. La tendance actuelle étant à l'augmentation de la prescription des AOD, il est nécessaire d'avoir une vigilance accrue quand nous sommes amenés à prescrire des AOD.

Composition du Jury :

Président : Pr Marc LAMBERT

Assesseurs : Pr Marc BAYEN, Dr Sophie GAUTIER

Directeur de thèse : Pr Marc LAMBERT