

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESES

2019 / TOU3 / 2024

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

SABATIER Rémi

**UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LA
PERSONNE AGEE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

Date de soutenance
22 mai 2019

Directeurs de thèse : Mr Arnaud PAGES et Mme Brigitte SALLERIN

JURY

Président : Mme Brigitte SALLERIN
1er assesseur : Mr Arnaud PAGES
2ème assesseur : Mme Amandine CAMBON

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. CESTAC P. (*)	Mme ARELLANO C. (*)
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Mme AUTHIER H.
M. PUISSET F.	M. BERGE M. (*)
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Mme BON C.
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	M. BOUJILA J. (*)
Mme THOMAS F. (*)	M. BROUILLET F.
	Mme CABOU C.
	Mme CAZALBOU S. (*)
	Mme CHAPUY-REGAUD S.
	Mme COLACIOS C.
	Mme COSTE A. (*)
	M. DELCOURT N.
	Mme DERAEEVE C.
	Mme ECHINARD-DOUIN V.
	Mme EL GARAH F.
	Mme EL HAGE S.
	Mme FALLONE F.
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A.
	Mme HALOVA-LAJOIE B.
	Mme JOUANJUS E.
	Mme LAJOIE-MAZENC I.
	Mme LEFEVRE L.
	Mme LE LAMER A-C.
	M. LEMARIE A.
	M. MARTI G.
	Mme MIREY G. (*)
	Mme MONFERRAN S.
	M. OLICHON A.
	Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)
	M. SAINTE-MARIE Y.
	M. STIGLIANI J-L.
	M. SUDOR J. (*)
	Mme TERRISSE A-D.
	Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)
	Mme VANSTEEELANDT M.
	Mme WHITE-KONING M. (*)

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Assistant Associé des Universités
Mme LARGEAUD L.	Mme MARTINI H
M. MOUMENI A.	Physiologie
M. METSU D.	
Mme PALUDETTO M.N.	
M. PAGES A.	
Mme SALABERT A.S	

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, le Docteur **Arnaud Pages**. Merci de m'avoir aidé à élaborer et mener cette étude à bien. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé au cours de ces longs mois et pour tout ce que tu m'as appris.

Je remercie également le Professeur **Brigitte Sallerin** qui m'a fait l'honneur d'avoir accepté de codiriger et de présider ma thèse.

Enfin, merci au Docteur **Amandine Cambon** d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A ma famille et mes amis,

A mes parents, merci de m'avoir permis d'arriver où j'en suis aujourd'hui et de m'avoir toujours écouté et soutenu dans mes choix.

A mes grands-parents, et au reste de ma famille, pour leurs encouragements et leur soutien.

A Paul et toute la famille Basso. Merci pour votre soutien et votre amitié.

A Marianne, merci pour ta confiance, merci de m'encourager, de me soutenir dans tout ce que je fais et de me supporter au quotidien. Déjà trois ans que tu es à mes côtés et ce n'est que le début.

A Nalix, best personne que j'ai rencontré ever. Merci pour ton amitié et pour tous ces moments épiques (vacances, soirées, petite bière, ...). On a partagé six années d'études qui ont été très certainement les plus drôles de ma vie et c'est loin d'être fini.

A Etienne, merci pour ton amitié et pour tout ce que tu as partagé avec moi. J'espère que ça va continuer encore longtemps.

A JC, à toutes nos rigolades et autres aventures portugaises, il y en aura de nombreuses autres. Je t'embrace, Chivers !

A Badiano, merci pour ton amitié sans faille, tes blagues (pas drôles), ton sens de l'humour (moisi), ta bonne humeur (permanente) et ta motivation (quotidienne).

A Claire et PA, merci à vous deux pour votre amitié et aux nombreux moments inoubliables qu'on a vécus. Pourvu que ça dure !

A tous mes autres amis de pharma, Thibaud, Chris, Aurélien, Romain, Léa, Camille, Louise, Claire, ... merci à tous.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	11
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES ANTICOAGULANTS ORAUX... 12	
1. Les anticoagulants oraux : Anti-vitamines K versus Anticoagulants oraux directs.....	13
1.1. Les molécules commercialisées en France et leurs mécanismes d'actions	13
1.1.1. Mécanisme d'action des anti-vitamines K	13
1.1.2. Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs	15
1.2. Données pharmacocinétiques des anticoagulants oraux.....	15
1.3. Indications des anti-vitamines K et des anticoagulants oraux directs	18
1.3.1. Indications communes.....	18
1.3.2. Indications spécifiques	18
1.4. Surveillance biologiques des anticoagulants oraux	19
1.4.1. Tests biologiques relatifs aux anti-vitamines K	19
1.4.2. Tests biologiques relatifs aux anticoagulants oraux directs	20
1.4.2.1. Effets des anticoagulants oraux directs sur les paramètres de coagulation.	21
1.4.2.2. Surveillance biologique des patients sous anticoagulants oraux directs.....	22
1.4.2.3. Tests biologiques utilisés en cas de chirurgie d'urgence ou de gestes invasifs programmés	24
1.5. Les antidotes spécifiques et cas de surdosages.....	26
1.5.1. Les antidotes spécifiques des anti-vitamines K.....	26
1.5.2. Les cas de surdosages en anti-vitamines K	26
1.5.3. Les antidotes spécifiques des anticoagulants oraux directs	28
1.5.4. Les cas de surdosages en anticoagulants oraux directs	29
1.6. Contre-indications, précaution d'emploi chez certaines populations, interactions médicamenteuses et effets indésirables.....	30
1.6.1. Contre-indications et précaution d'emploi chez certaines populations des anti- vitamine K.....	30

1.6.2. Contre-indications et précaution d'emploi chez certaines populations des anticoagulants oraux directs	30
1.6.2.1. Le Dabigatran.....	30
1.6.2.2. Le Rivaroxaban.....	31
1.6.2.3. L'Apixaban	32
1.6.3. Interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux	33
1.6.4. Les effets indésirables des anticoagulants oraux.....	36
1.6.4.1. Les effets indésirables communs aux deux classes.....	36
2. Evaluation du risque thrombotique et recommandations de prescription dans le cadre de la fibrillation auriculaire.....	37
2.1. Données épidémiologiques sur la fibrillation auriculaire.....	37
2.2. Les scores CHA ₂ DS ₂ -VASc et HAS-BLED.....	38
2.2.1. CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	38
2.2.2. HAS-BLED	39
2.3. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral dans la fibrillation auriculaire.....	40
3. Suivi des traitements anticoagulants à l'officine : Entretiens anti-vitamine K et Bilans partagés de médication	42
3.1. Entretiens pharmaceutiques anti-vitamine K et anticoagulants oraux directs	42
3.1.1. Mise en place et déroulement.....	42
3.1.2. Rémunération	43
3.2. Bilan partagés de médication.....	43
3.2.1. Définition, mise en place.....	43
3.2.2. Rémunération	44

DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DES FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LES SUJETS AGES AU CHU DE TOULOUSE.....	45
1. Introduction.....	46
2. Matériel et méthode.....	47
3. Résultats	50
3.1. Etude statistique, comparaison des prescriptions d'anticoagulants oraux directs contre les prescriptions d'anti-vitamines K au CHU de Toulouse.....	50
3.1.1. En fonction de la classe d'âge des patients	52
3.1.2. Comparaison des prescriptions d'anticoagulants oraux direct et d'anti-vitamine K en fonction du pôle d'hospitalisation	53
3.2. Etude : analyse des facteurs associés aux prescriptions d'anti-vitamines K et d'anticoagulants oraux directs.....	54
3.2.1. Analyse des facteurs associés aux prescriptions	54
3.2.2. Analyse des prescriptions non-conformes aux recommandations	57
4. Discussion	60
5. Conclusion.....	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux	17
Tableau II : Facteurs perturbants l'équilibre de l'INR	20
Tableau III : Influence des différents AOD sur les paramètres usuels de l'hémostase.....	21
Tableau IV : Tests applicables en fonction de l'AOD utilisé	22
Tableau V : Conduite à tenir en fonction de la concentration plasmatique en rivaroxaban ou en dabigatran en cas d'une chirurgie d'urgence.....	25
Tableau VI : Recommandations de l'HAS pour un surdosage asymptomatique en AVK	27
Tableau VII : Interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux.....	35
Tableau VIII : Score CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	38
Tableau IX : Score HAS-BLED.....	39
Tableau X : Recommandations de l'ESC dans la prévention du risque d'AVC chez les patients atteints de FA	41
Tableau XI : Analyse descriptive des prescriptions d'anticoagulants oraux (N = 3575).....	51
Tableau XII : Analyse bivariée des facteurs associés aux prescriptions d'anticoagulants oraux	55
Tableau XIII : Analyse multivariée des facteurs associés aux prescriptions d'anticoagulants oraux.....	56
Tableau XIV : Analyse bivariée des patients avec une prescription non-conforme d'anticoagulant oral.....	58
Tableau XV : Analyse multivariée des patients avec une prescription non-conforme d'anticoagulants oraux	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme de la vitamine K et mécanisme des AVK	14
Figure 2 : Mécanisme d'action des différents AOD.....	15
Figure 3 : Gestion péri-opératoire des patients sous AOD.....	25
Figure 4 : Recommandations de l'HAS pour la prise en charge d'une hémorragie grave sous AVK	28
Figure 5 : Flowchart de l'étude	47
Figure 6 : Histogramme représentant les proportions de prescription d'AOD et les prescriptions d'AVK en fonction des classes d'âge des patients (N = 3575)	52
Figure 7 : Histogramme représentant les proportions de prescriptions d'AOD et d'AVK selon les pôles d'hospitalisation (N = 3575).....	52

LISTE DES ABREVIATIONS

AOD : Anticoagulants Oraux Direct

ALD : Affection Longue Durée

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CCP: Concentré du Complexe Prothrombinique

ClCr : Clairance de la Créatinine

Cmax : Concentration plasmatique maximale

CMV: Cardio-Vasculaire et Maladies métaboliques

DCI : Dénomination Commune Internationale

ECT : Temps de Coagulation par l'Ecarine

EI : Effet Indésirable

EP : Embolie Pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology

FA : Fibrillation Auriculaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparines Non Fractionnées

HTA : Hypertension Artérielle

I3LM : Inflammatoire, Infectiologie, Immunologie, Locomoteur

INR : International Normalized Ratio

IR : Insuffisance Rénale

ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IV : Intraveineuse

PPSB : Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart et facteur anti-hémophilique B (synonyme de CCP)

REIPO : Réseau d'Enseignement et d'Innovation en Pharmacie d'Officine

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

SC : Sous-Cutanée

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

$T_{1/2}$: Temps de demi-vie d'élimination

TCA : Temps de Céphaline Activé

TIH : Thrombose Induite par l'Héparine

TP : Taux de Prothrombine

TQ: Temps de Quick

TT : Temps de Thrombine

TTR : Time in Therapeutic Range (Temps passé dans la zone thérapeutique)

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

UGD : Ulcère Gastro-Duodéal

Vd : Volume de Distribution

INTRODUCTION

Apparus sur le marché français en 2008, les AOD ont vu leurs prescriptions croître constamment depuis 2013 et, à l'inverse, les prescriptions d'AVK diminuent depuis la même année [1]. Ceci s'explique par une plus grande facilité d'utilisation des AOD par rapport au AVK, notamment grâce à l'absence de surveillance biologique régulière et également d'un nombre d'interactions alimentaires réduites. Les anticoagulants oraux sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, ainsi ils sont les premiers responsables d'hospitalisation pour effets indésirables graves en France [1]. En parallèle, depuis 2016 les AOD sont devenus, au même titre que les AVK, les médicaments de première intention dans la prévention des troubles thrombotiques liés à la FA non valvulaire, y compris chez le sujet âgé [2]. Les personnes âgées sont des patients souvent polymédiqués et à plus grand risque hémorragique et thrombotique, il est donc nécessaire d'utiliser les traitements anticoagulants oraux avec la plus grande vigilance au sein de cette population. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de recommandations concernant le dosage de l'activité et de l'efficacité des AOD, ni la prise en charge d'hémorragie sévère sous AOD.

Les nouvelles missions du pharmacien d'officine, impulsées par la loi HPST de 2009, permettent un meilleur suivi des patients âgés. Tout d'abord, grâce aux entretiens patients concernant les médicaments anticoagulants oraux (AVK et AOD) [3,4] et, plus récemment, avec les Bilans Partagés de Médication [5,6]. A travers ces missions et grâce à l'accès aux analyses biologiques et aux antécédents médicaux des patients (avec le Dossier Médical Partagé), le pharmacien d'officine va pouvoir déceler des prescriptions inadaptées chez certains patients âgés et également augmenter la sécurité lors de la délivrance des traitements à marge thérapeutique étroite. Le pharmacien d'officine va désormais jouer un rôle central dans la prise en charge et le suivi des traitements chroniques chez la personne âgée, notamment pour le suivi des traitements anticoagulants oraux qui nécessitent une surveillance rapprochée.

Dans ces conditions nous pouvons nous demander comment les prescripteurs orientent leur choix vers un AOD plutôt qu'un AVK chez le sujet âgé en minimisant le risque hémorragique tout en conservant une activité anticoagulante efficace ? Et également, comment identifier les sujets à plus grand risque de prescription en dehors des cibles thérapeutiques afin de les cibler en priorité dans le cadre d'interventions pharmaceutiques ?

PREMIÈRE PARTIE : GENERALITES SUR LES ANTICOAGULANTS ORAUX

1. Les anticoagulants oraux : Anti-vitamines K versus Anticoagulants oraux directs

1.1. Les molécules commercialisées en France et leurs mécanismes d'actions

En France, il existe trois anti-vitamine K commercialisés: la warfarine (COUMADINE®), l'acénocoumarol (SINTROM® et MINISINTROM®) et la fluindione (PREVISCAN®), et trois anticoagulants oraux directs : l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA).

Les mécanismes d'actions de ces deux classes sont fondamentalement différents.

1.1.1. Mécanisme d'action des anti-vitamines K

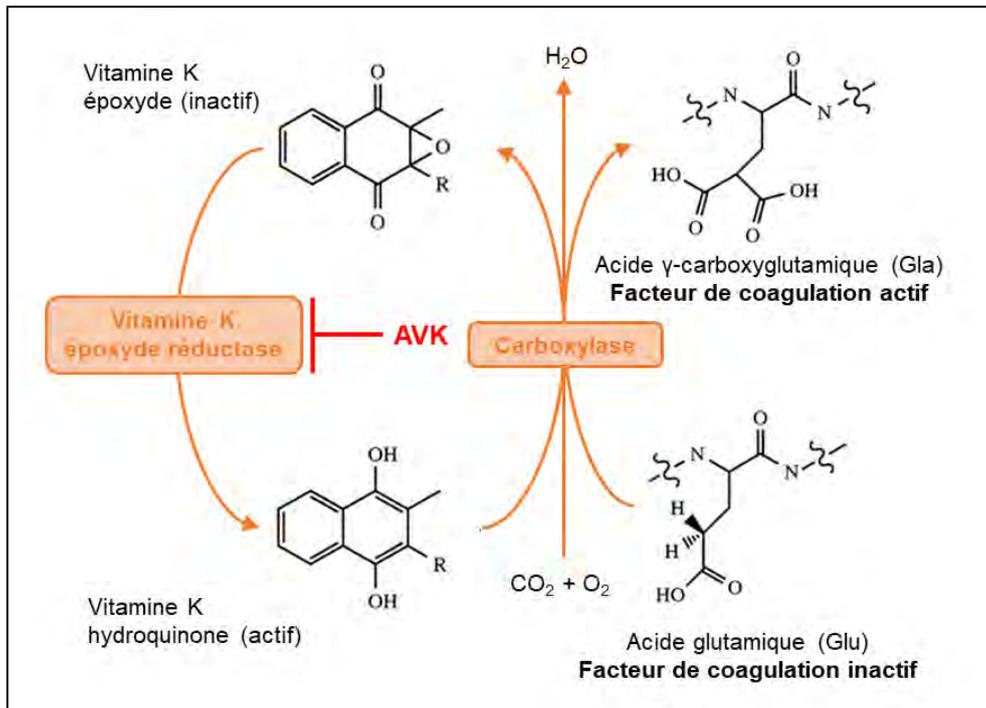
La vitamine K est une vitamine liposoluble absorbée au niveau digestif grâce aux sels biliaires.

Les besoins quotidiens sont d'1 µg/kg et sont apportés via l'alimentation (vitamine K1 20%) et la synthèse endogène par la flore intestinale (vitamine K2 80%).

La vitamine K a une action de cofacteur de la carboxylase hépatique. Cette enzyme permet de transformer les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (facteurs II, VII, IX et X) en protéines actives par γ -carboxylation hépatique. Suite à cette réaction la vitamine K hydroquinone (forme active) devient époxyde (forme inactive).

Une autre enzyme hépatique, la vitamine K époxyde réductase, permet à la vitamine K de retrouver sa forme active.

Les AVK inhibent l'activité de l'époxyde réductase par analogie de structure avec la vitamine K. Ceci permet de stopper partiellement l'activité de la carboxylase hépatique par manque de son cofacteur sous sa forme active (vitamine K hydroquinone) et donc de bloquer l'activation des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (Figure 1) [7].



Source : [7]

Figure 1 : Métabolisme de la vitamine K et mécanisme des AVK

Les AVK, par le même mécanisme, inhibent également l'activation des protéines anticoagulantes C et S. Paradoxalement, ce phénomène provoque un risque accru de thrombose en début de traitement.

Le mécanisme d'action des AVK explique leur délai d'action de 36 à 72 heures en début de traitement. Celui-ci correspond au temps nécessaire à la diminution de la concentration en vitamine K active présente dans l'organisme.

La persistance de l'effet anticoagulant après l'arrêt du traitement s'explique par la demi-vie et le mécanisme d'action des AVK (de 3 à 4 jours pour la fluindione, de 4 jours pour la warfarine et de 2 à 4 jours pour l'acénocoumarol). Ce délai correspond au temps nécessaire pour retrouver une concentration en vitamine K active efficace.

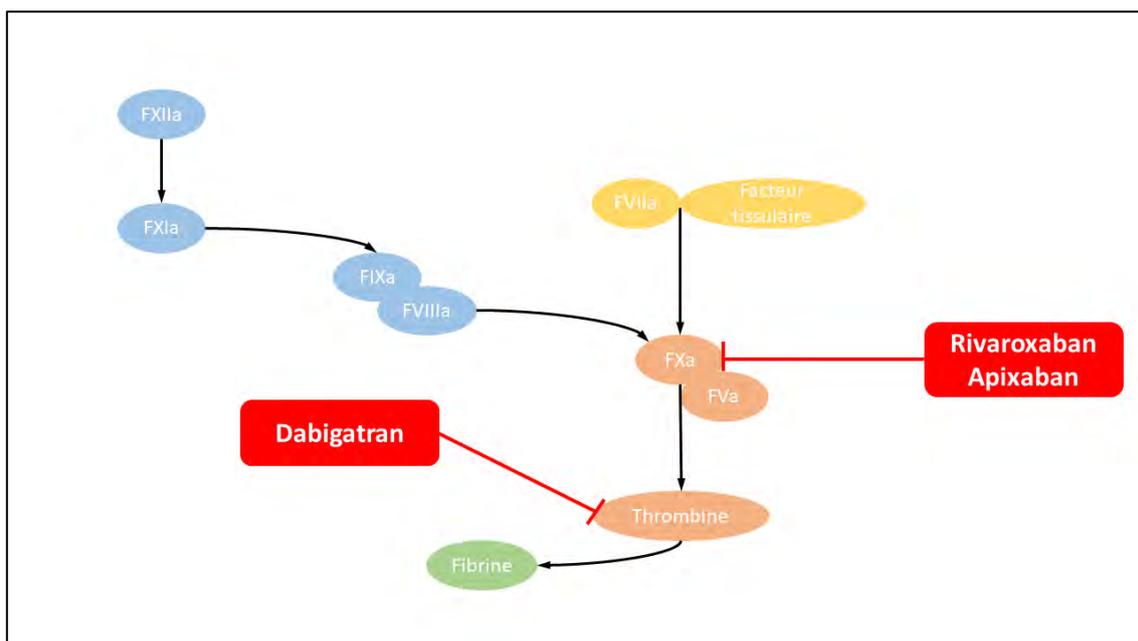
1.1.2. Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs

Les différents types d'AOD ont deux mécanismes d'actions distincts.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa alors que le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine (Figure 2) [7].

Les AOD inhibent directement, spécifiquement et réversiblement un facteur activé de la coagulation.

L'inhibition du facteur Xa ou de la thrombine bloque les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation et empêche la formation de fibrine, ce qui a pour effet d'inhiber la formation d'un thrombus.



Source : [7]

Figure 2 : Mécanisme d'action des différents AOD

1.2. Données pharmacocinétiques des anticoagulants oraux

Les données pharmacocinétiques des anticoagulants oraux sont rassemblées dans le Tableau I [1].

Les AVK ont une grande variabilité inter et intra-individuelle, notamment dues à leurs voies de métabolisation. Les AVK sont également sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses mais également alimentaires (aliments à forte teneur en vitamine K). Tout ceci a pour conséquence de rendre variable l'effet anticoagulant (représenté par l'International Normalized Ratio) d'un individu à l'autre.

Les AOD ont des demi-vies relativement courtes. C'est pour cela que leur posologie est d'une prise par jour (rivaroxaban) à deux prises par jour (dabigatran et apixaban) pour obtenir une anticoagulation efficace. L'observance est donc fondamentale pour l'efficacité de ces traitements, les AOD sont moins sujets aux interactions alimentaires que les AVK. Contrairement aux AVK, il n'existe pas encore de test de routine spécifique pour évaluer l'efficacité des AOD [1].

Classe chimique	Produits	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
Dérivés coumariniques	Warfarine (COUMADINE®)	Rapide $T_{1/2} = 35-45h$	Liaison aux PP = 97%	Forme libre uniquement Métabolisé en métabolites inactifs	Rénale directe ou indirecte après métabolisation
	Acénocoumarol (SINTROM®, MINISINTROM®)	Rapide et importante Biodisponibilité = 60% $T_{1/2} = 8-11h$	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg	Métabolisé par CYP450 2C9, 1A2 et 2C19	60% rénale 29% fécale, surtout après métabolisation
Dérivé indane-dione	Fluindione (PREVISCAN®)	Rapide $T_{1/2} = 31h$	Liaison aux PP = 97%	Forme libre uniquement Métabolisé en métabolites inactifs	Rénale directe ou indirecte après métabolisation
Inhibiteurs directs du facteur Xa	Rivaroxaban (XARELTO®)	Rapide et importante Biodisponibilité : - Dose < à 15 mg, absorption de 80-100% - Dose > à 15 mg, absorption de 66% à jeun et de 100% avec de la nourriture Cmax atteinte 2 à 4 heures après la prise $T_{1/2} = 5-9h$ chez les sujets jeunes et 11-13h chez les sujets âgés	Liaison aux PP = 95% Vd = 50 L	Fortement métabolisé Métabolisé à 66% en métabolites inactifs par CYP3A4 et CYP2J2 1/3 reste sous forme active Substrat de CYP3A4 et P-gp	1/3 excrété par voie rénales sous forme active 2/3 de métabolites inactifs éliminés à 50% par voie rénale et 50% par voie fécale
	Apixaban (ELIQUIS®)	Modérée Biodisponibilité = 50% Alimentation n'influence pas l'absorption Cmax atteinte 3 à 4 heures après la prise $T_{1/2} = 12h$	Liaison aux PP = 87% Vd = 21 L	Fortement métabolisé Métabolites inactifs Substrat de CYP3A4, CYP3A5 et P-gp	50% sous forme de métabolites inactifs par voie fécale 27% sous forme active inchangée par voie rénale
Inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa)	Dabigatran (PRADAXA®)	Prodrogue inactive : Dabigatran etexilate Faiblement absorbée Biodisponibilité = 6,5% Alimentation de modifie pas l'absorption Cmax atteinte entre 30 min et 2 heures après la prise $T_{1/2} = 12-14h$	Liaison aux PP = 35% Vd = 60-70 L	Faiblement métabolisé Plasmatique et hépatique : métabolites actifs Glucurono-conjugaison et substrat de P-gp	Rénale sous forme inchangée (85%)

Source : [1]

Tableau I : Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux

1.3. Indications des anti-vitamines K et des anticoagulants oraux directs

1.3.1. Indications communes

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients souffrant d'une fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine. [8]

1.3.2. Indications spécifiques

Les indications thérapeutiques spécifiques aux AOD :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. [9–11]
- Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, et la prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.

Les indications thérapeutiques spécifiques aux AVK :

- Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires valvulaire, valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires) [8].

1.4. Surveillance biologiques des anticoagulants oraux

1.4.1. Tests biologiques relatifs aux anti-vitamines K

Environ 1% des français sont sous traitement AVK.

Les AVK sont la première cause d'accidents iatrogènes graves en France. En 2009, ils représentaient 13% des événements indésirables graves rapportés liés aux médicaments, soit environ 17 000 cas d'hospitalisations par an. [1]

Une des principales limites des AVK est leur délai d'action. En effet, du fait de leur mécanisme d'action, il y a un délai de deux à quatre jours avant d'avoir une anticoagulation efficace. De ce fait, ils ne peuvent être prescrits comme anticoagulants d'urgence.

De plus ce sont des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite et qui ont une grande variabilité interindividuelle.

Les AVK nécessitent un monitoring biologique régulier par la mesure de l'INR, notamment en début de traitement pour équilibrer la posologie. L'objectif final étant d'espacer les contrôles de manière régulière pour arriver à un contrôle par mois.

De nombreux paramètres perturbent l'INR (Tableau II) [1], par exemple, la vitamine K est présente dans l'alimentation (choux, asperges, épinards), ce qui peut perturber l'INR et compliquer sa stabilisation.

De la même manière, le polymorphisme interindividuel des enzymes métabolisant les AVK (notamment le CYP2C9) complique l'ajustement de posologie chez certains patients. [12]

Facteurs perturbants l'équilibre de l'INR	Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < à 50 Kg Episode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique Médicaments agissant sur la flore intestinale (antibiotiques)
--	--

Tableau II : Facteurs perturbants l'équilibre de l'INR

Enfin, même dans les conditions optimales, le temps passé en zone thérapeutique avec les AVK est inférieur à 70%. Autrement dit, durant au moins un tiers du temps passé sous traitement AVK, l'anticoagulation est soit trop haute soit trop basse. [1]

En ce qui concerne les personnes âgées ce ne sont pas des molécules de choix car, en plus des aspects décrits précédemment, les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère et ils sont à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère, ce qui est souvent le cas chez les personnes âgées.

1.4.2. Tests biologiques relatifs aux anticoagulants oraux directs

Les AOD possèdent un profil pharmacologique et pharmacocinétique plus prévisible que les AVK.

Cependant, l'évaluation de l'exposition au médicament et l'estimation de son effet anticoagulant peuvent se révéler utile dans certaines situations. En effet, l'apport de la biologie est primordial pour appréhender l'accumulation de l'AOD en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique ou de surdosage, le risque hémorragique provoqué par une intervention chirurgicale programmée ou d'urgence et le suivi de l'efficacité chez des patients au profil particulier (obèses, âgés, problèmes de malabsorption au niveau intestinal, ...).

Les tests biologiques servent également à guider les médecins pour l'administration ou non d'antidote si un trop grand risque hémorragique est détecté.

1.4.2.1. Effets des anticoagulants oraux directs sur les paramètres de coagulation

Actuellement, la surveillance biologique pour les patients sous AOD n'est pas recommandée. Cependant, les AOD agissent sur la formation du thrombus, ils influencent donc les examens usuels d'hémostase (Tableau III) [1].

Tests d'hémostase	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
TQ/TP	↗	↗	↗ ou N
TCA	↗	↗	↗
TT	↗	N	N
Facteurs de la coagulation	↗	↗	↗
D-dimères	N	N	N

N : Normal
Source : [1]

Tableau III : Influence des différents AOD sur les paramètres usuels de l'hémostase

Les tests ne sont pas réalisés en routine, mais certains d'entre eux ont une valeur qualitative ou quantitative comme résumé dans le Tableau IV [13].

Rappelons que l'INR n'a pas de valeur quand cela concerne les AOD car il est applicable uniquement pour les patients sous AVK.

Test	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Temps de Quick (TQ/TP)	NA	Test qualitatif Peu sensible	NA
Temps de céphaline activée (TCA)	Test qualitatif Non linéaire à des doses élevées	NA	NA
Temps de thrombine (TT)	NA	NA	NA
Temps de thrombine modifié	Test quantitatif	NA	NA
Temps Ecarine (ECT)	Test quantitatif	NA	NA
Anti-IIa	Test quantitatif	NA	NA
Anti-Xa chromogénique	NA	Test quantitatif	Test quantitatif

NA : Non Applicable

Source : [13]

Tableau IV : Tests applicables en fonction de l'AOD utilisé

Comme dit précédemment, ces tests ne sont pas appliqués en routine. On utilise ces examens uniquement dans des situations particulières.

1.4.2.2. Surveillance biologique des patients sous anticoagulants oraux directs

Le suivi biologique n'est pas nécessaire dans la mise en place d'un traitement par AOD car ils disposent d'une bonne prédictibilité de leur effet anticoagulant. Cependant, des tests biologiques peuvent s'avérer nécessaire en cas d'hémorragie et/ou d'une chirurgie réaliser en urgence, ou chez certaines personnes fragiles tels que les sujets âgés ou les enfants de faible poids, les insuffisants rénaux ou hépatiques, ...

- Mesure de l'activité anti-Xa (Rivaroxaban, Apixaban)

Pour la mesure de l'activité anti-Xa (exprimée en ng/mL), on fait appel aux mêmes outils d'analyses que pour les HBPM et les HNF. [13]

On utilise des trousse de dosages telles que :

- Liquid anti-Xa, Diagnostica Stago®
- Biophen® Direct Factor Xa Inhibitor, Hypen Biomed
- HemosIL® Liquid anti-Xa, Instrumental Laboratory

- Mesure de l'activité anti-IIa (Dabigatran)

En ce qui concerne le Dabigatran le test utilisé est un dosage spécifique de l'activité anti-IIa (exprimée en ng/mL). [13]

On dispose actuellement de deux types de tests :

- La mesure d'un temps d'écarine
- La mesure d'une activité anti-IIa spécifique par des techniques chromatographique ou chromogénique

Rappelons que le rivaroxaban est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique, que le rivaroxaban et l'apixaban sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min). Le dabigatran est lui contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).

Une évaluation des fonctions rénale et hépatique ainsi d'un dosage de l'hémoglobine est donc fortement conseillé avant la mise en place d'un traitement par AOD et a fortiori chez les sujets âgés.

- Dosage sanguin des AOD

Les dosages sanguins des AOD sont réalisables mais ils n'ont pas de grands intérêts scientifiques car leur interprétation reste extrêmement compliquée de par la grande variabilité interindividuelle de réponse au traitement chez les patients et l'importance du délai entre la prise du médicament et la prise de sang [14].

Le dosage sanguin des AOD est tout de même utilisé dans une situation mais seulement pour le rivaroxaban et le dabigatran. En effet, lors d'un geste invasif d'urgence ou d'une

hémorragie un seuil de sécurité de l'ordre de 30 ng/ml a été défini par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) [14].

En ce qui concerne l'apixaban une étude du Centre hospitalier de l'agglomération de Nevers a comparé les taux d'apixaban au TCA et au TP chez 23 patients. Celle-ci a montré qu'un taux circulant d'apixaban significatif (> 30 ng/mL) peuvent présenter un TP et un TCA dans la limite des valeurs de référence. Le seuil de sécurité établi par le GIHP pour le rivaroxaban et le dabigatran n'est donc pas applicable pour l'apixaban [15].

1.4.2.3. Tests biologiques utilisés en cas de chirurgie d'urgence ou de gestes invasifs programmés

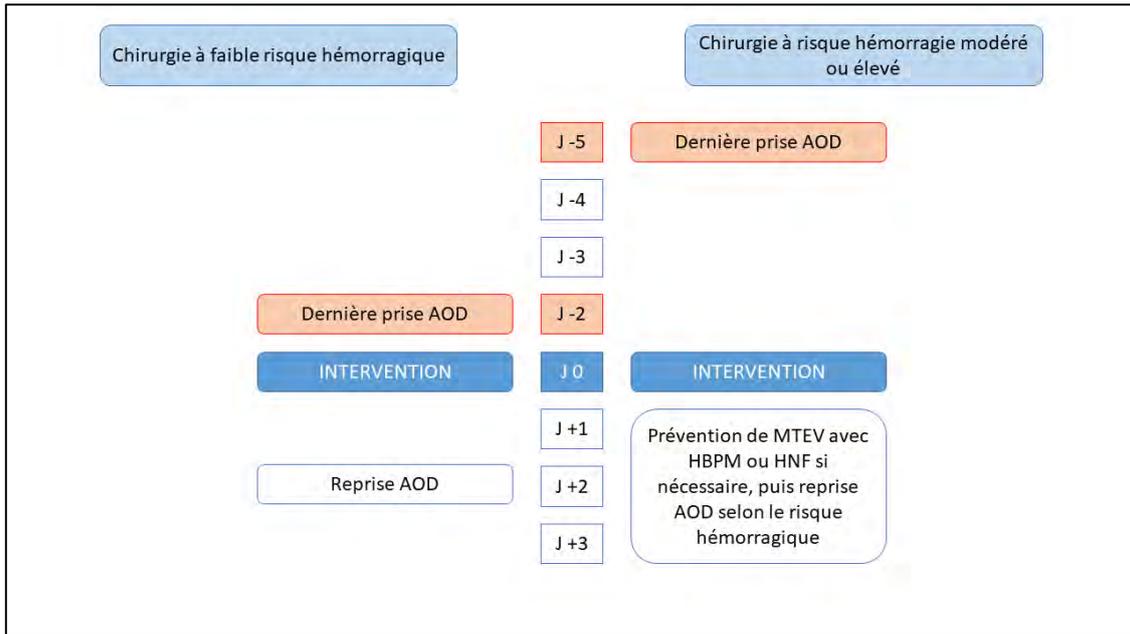
- Actes chirurgicaux programmés

En prévisions d'une opération chirurgicale programmés, les recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant les patients sous AVK ont été adaptés aux patients sous AOD.

On différencie deux types de chirurgies : la chirurgie à faible risque hémorragique et la chirurgie à risque hémorragie modéré ou élevé.

Dans le cadre d'une chirurgie à faible risque hémorragie il est recommandé d'arrêter le traitement anticoagulant 48 heures avant l'intervention et de le reprendre deux jours après la fin de la l'opération [16].

Pour une chirurgie à risque hémorragique modéré et élevé la dernière prise d'anticoagulant se fera cinq jours avant le début de l'intervention. Si le risque thrombotique est élevé chez ce patient il y aura un relais vers une héparine de bas poids moléculaire ou une héparines non fractionnées en post-opératoire et la reprise de l'AOD se fera en fonction du risque hémorragique (Figure 3) [17].



Source : [17]

Figure 3 : Gestion péri-opératoire des patients sous AOD

- Gestes invasifs d'urgence ou non programmés

Pour la prise en charge des patients sous rivaroxaban ou dabigatran en cas de chirurgie d'urgence on se base sur le dosage spécifique de l'AOD. Suivant la concentration plasmatique de l'AOD on décidera d'opérer ou non.

Les valeurs seuils ne s'appliquent que pour le rivaroxaban et le dabigatran, l'apixaban n'est pas concerné.

Concentration plasmatique (C) en ng/mL	Conduite à tenir
$C < 30$	Opération en urgence autorisée
$30 < C < 200$	Attendre 12 à 24 heures après la dernière prise et répéter le dosage 12 heures après la première mesure
$200 < C < 400$	Attendre 24 heures et renouveler le dosage
$C > 400$	Surdosage, risque hémorragique majeur

Tableau V : Conduite à tenir en fonction de la concentration plasmatique en rivaroxaban ou en dabigatran en cas d'une chirurgie d'urgence

Si l'intervention ne peut être reporté, il est recommandé d'opérer sans administrer de molécules procoagulantes. Celles-ci ne doivent être utilisé qu'en cas de saignement anormal per- ou post-opératoire [13].

Dans le cas où un dosage spécifique n'est pas disponible, la prise en charge sera guidée par l'effets des AOD sur les paramètres de coagulation.

La combinaison d'un TP et d'un TCA normaux permettrait de conclure à une concentration en rivaroxaban ou en dabigatran inférieure non significative et donc à une possibilité d'opérer en urgence.

Un TT normal permet, quant à lui, d'exclure la présence de dabigatran [13].

1.5. Les antidotes spécifiques et cas de surdosages

1.5.1. Les antidotes spécifiques des anti-vitamines K

- Vitamine K

Les AVK induisant un déficit en vitamine K sous sa forme active, la vitamine cas par perfusion sera l'antidote de premier lieu.

- Concentrés de complexe prothrombinique

Octaplex[®], Confidex[®], Kanokad[®] : c'est un CCP (ou PPSB) humain contenant les facteurs de coagulation II, VII, IX et X ainsi que les protéines C et S. Il se présente sous la forme de solvant et poudre pour perfusion.

1.5.2. Les cas de surdosages en anti-vitamines K

- Les surdosages asymptomatiques

La prise en charge d'un surdosage en AVK asymptomatique se fait en fonction de l'INR, les recommandations de l'HAS sont résumées dans le Tableau VI [16,18].

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible entre 2 et 3	INR cible entre 3 et 4
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport en vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport en vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport en vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K per os	Saut d'une prise Avis d'un spécialiste pour discuter d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os
INR ≥ 10	Arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K per os	Avis d'un spécialiste sans délai ou hospitalisation

Tableau VI : Recommandations de l'HAS pour un surdosage asymptomatique en AVK

- Les surdosages symptomatiques : hémorragies spontanées ou traumatiques

Il existe deux types d'hémorragies : graves et non graves.

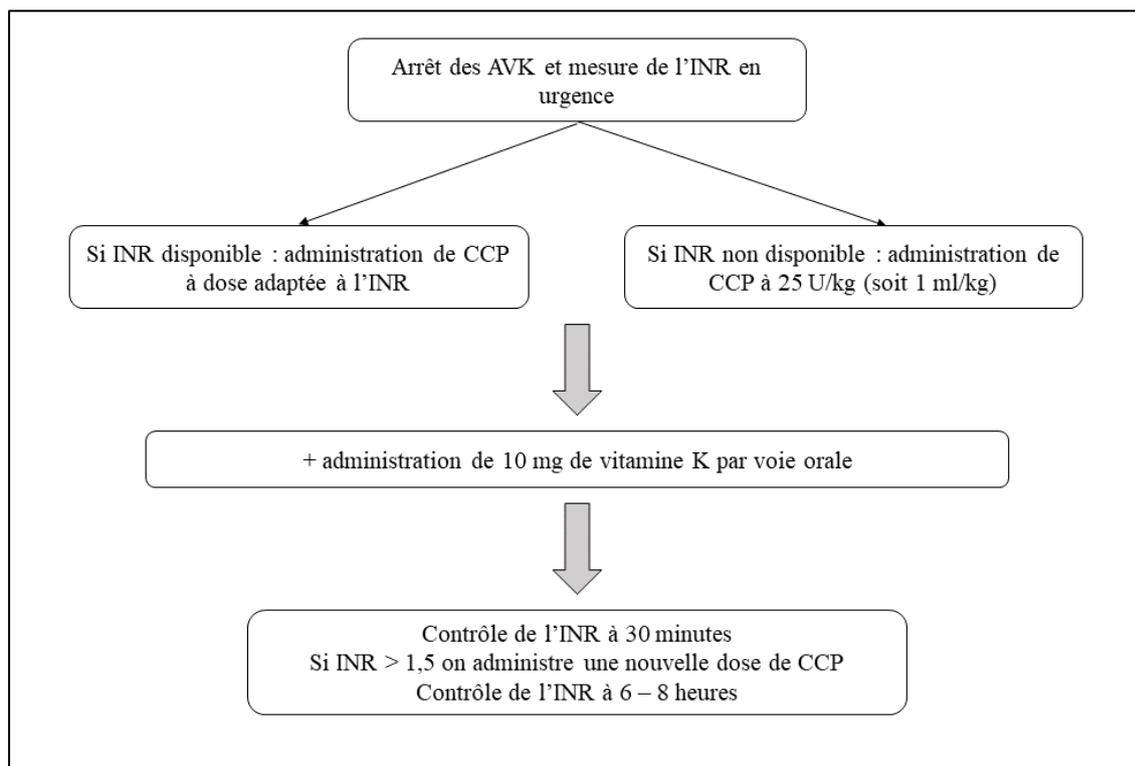
Les critères de gravités sont les suivants, l'hémorragie est considérée comme grave quand au moins un critère est retrouvé [16,18]:

- Abondance de saignement, apprécié notamment par le retentissement hémodynamique
- Localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel
- Absence de contrôle par des moyens usuels
- Nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier

La prise en charge d'une hémorragie non grave consiste à :

- Privilégier la prise en charge ambulatoire
- Chercher et corriger le surdosage
- Chercher la cause

La prise en charge d'une hémorragie grave est résumée dans la Figure 4.



Source : [18]

Figure 4 : Recommandations de l'HAS pour la prise en charge d'une hémorragie grave sous AVK

1.5.3. Les antidotes spécifiques des anticoagulants oraux directs

- Idarucizumab (Praxbind®)

C'est un fragment d'anticorps humanisé dirigé contre le dabigatran. Cet antidote permet de bloquer rapidement l'activité anticoagulante du dabigatran.

- Andexanet alfa

C'est un facteur Xa recombinant modifié pour ne plus avoir d'activité enzymatique mais qui se fixe toujours fortement aux anti-Xa bloquant ainsi leur action.

Il est donc capable d'inhiber tous les AOD anti-Xa et également les HBPM.

Selon les études en cours il aurait un bon profil de tolérance et antagoniserait de manière dose-dépendante les effets du rivaroxaban et de l'apixaban [19,20].

- Aripazine

C'est une petite molécule synthétique qui semble avoir une large activité contre tous les AOD anti-Xa mais également contre les anti-IIa et les héparines (HNF et HBPM) [19,20].

L'idarucizumab est le seul antidote spécifique d'un AOD à ce jour, et également le seul de ces antidotes dont l'utilisation est recommandée dans certains cas par l'HAS.

1.5.4. Les cas de surdosages en anticoagulants oraux directs

Quand il s'agit d'un simple soupçon de surdosage sans saignement il est seulement recommandé de surveiller le patient pendant quelques heures du fait de la demi-vie courte des AOD, et de l'absence d'effet retard contrairement aux AVK [21].

En cas de saignement avérée sous AOD il faut suivre les recommandations suivantes [21]:

- Bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée
- Avec l'apixaban et le rivaroxaban la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures
- Pour le dabigatran la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale celle-ci est d'autant plus longue que la fonction rénale est altérée. Une hémodialyse peut être envisagée.
- La prise en charge de saignement repose sur des mesures non spécifiques qui devront être adaptées à la situation clinique : compression mécanique, geste hémostatique, transfusions de culots globulaires ou plaquettaires, remplissage vasculaire, etc. Si la dernière prise de l'AOD est récente, l'administration de charbon actif peut être envisagée pour en limiter l'absorption digestive. En l'absence de recommandations clairement établies un recours à l'utilisation du Feiba et/ou de PPSB en cas d'urgence absolue peut avoir lieu.
- Le dabigatran est le seul AOD disposant d'un antidote spécifique (l'idarucizumab), mais il ne doit pas être utilisé de manière systématique en cas d'hémorragie. Une réversion rapide des effets anticoagulants du dabigatran est requise uniquement en cas de saignements incontrôlés ou mettant en jeu le pronostic vital ou en cas d'urgence chirurgicale.

- L'utilisation de facteurs de coagulation est insuffisamment évaluée à ce jour, elle relève d'un cadre spécialisé.

1.6. Contre-indications, précaution d'emploi chez certaines populations, interactions médicamenteuses et effets indésirables

1.6.1. Contre-indications et précaution d'emploi chez certaines populations des anti-vitamines K

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère, et ils sont déconseillés en cas d'insuffisance rénale sévère. Il est donc conseillé d'évaluer les fonctions rénale et hépatique du patient en début de traitement.

Les AVK doivent être utilisés avec précaution chez la population âgée, chez les patients ayant un poids faible (< 50kg) et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques (même non sévère). Dans ces patients il est recommandé d'utiliser une dose initiale plus faible et de rapprocher les surveillances de l'INR.

1.6.2. Contre-indications et précaution d'emploi chez certaines populations des anticoagulants oraux directs

1.6.2.1. Le Dabigatran

Le dabigatran fait l'objet de précaution d'emploi dans les populations suivantes :

- Précaution d'emploi chez l'insuffisant rénal [22]

Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min)

En cas d'insuffisance rénale modérée ($30 < \text{ClCr} < 50$ mL/min), une adaptation de posologie peut être envisagée si le patient présente un risque élevé de saignement.

Lors de la mise en place d'un traitement par dabigatran, la fonction rénale doit être évaluée afin de repérer les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère.

Enfin, il est recommandé d'effectuer une surveillance de la fonction rénale au moins une fois par an.

- Précaution d'emploi chez l'insuffisant hépatique [22]

L'absence d'expérience clinique chez les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la normale empêche le traitement par dabigatran de cette sous-population.

- Précaution d'emploi chez la personne âgée

A partir de 75 ans il y a un risque accru d'insuffisance rénale, il faudra donc être d'autant plus vigilant dans cette population lors d'un traitement par dabigatran.

Entre 75 et 80 ans la posologie recommandée est la même que chez le sujet plus jeune, à savoir 300 mg/jour en deux prises, mais il pourra y avoir une adaptation individuelle de la posologie à 220 mg/jour si le médecin juge le risque thromboembolique faible et le risque hémorragique grand.

Au-delà de 80 ans la posologie recommandée est de 220 mg/jour.

Le poids inférieur à 50 kg est une contre-indication au traitement par dabigatran et, plus généralement, par AOD. Chez les patients âgés, fragiles et polymédiqués une surveillance étroite devra être observée.

- Précaution d'emploi en cas de gastrite, œsophagite ou reflux gastro-intestinal

Un des effets indésirables fréquemment observé avec le dabigatran est le reflux gastro-œsophagien. Celui-ci est dû à l'acide tartrique contenu dans les micro-granules enfermées dans la gélule. C'est pourquoi la gélule ne doit être ni ouverte ni croquée.

Une prudence voire un ajustement de posologie pourra être nécessaire chez les patients souffrants de ce type d'effet indésirable.

1.6.2.2. Le Rivaroxaban

Le rivaroxaban fait l'objet de précaution d'emploi dans les populations suivantes :

- Précaution d'emploi chez l'insuffisant rénal [23]

En cas d'insuffisance rénale légère ($50 < \text{ClCr} < 80 \text{ mL/min}$), aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.

Si le patient a une insuffisance rénale modérée ($30 < \text{ClCr} < 49 \text{ mL/min}$) ou sévère ($15 < \text{ClCr} < 29 \text{ mL/min}$) une posologie de 15 mg/jour est recommandée.

Aucune donnée clinique n'est disponible pour les sujets ayant une clairance rénale inférieure à 15 mL/min, l'utilisation du rivaroxaban n'est donc pas recommandé dans cette situation.

- Précaution d'emploi chez l'insuffisant hépatique [23]

L'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique modérée à sévère.

- Précaution chez la personne âgée

Aucune adaptation de posologie n'est recommandée chez le sujet âgé pour le rivaroxaban.

Cependant le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence chez le sujet âgé entre 75 et 80 ans et au-delà de 80 ans.

Des concentrations plasmatiques en rivaroxaban ont été observées chez les personnes âgées, certainement dues à leurs moins bonnes fonctions rénale et hépatique et à la polymédication.

1.6.2.3. L'Apixaban

L'apixaban fait l'objet de précaution d'emploi dans les populations suivantes :

- Précaution d'emploi chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance légère ($50 < \text{ClCr} < 80 \text{ mL/min}$) ou modérée ($30 < \text{ClCr} < 49 \text{ mL/min}$) aucune adaptation de posologie n'est recommandée.

En cas d'insuffisance rénale sévère ($15 < \text{ClCr} < 29 \text{ mL/min}$) un ajustement de posologie est nécessaire, l'utilisation d'apixaban 2,5 mg deux fois par jour est recommandée.

Les patients rassemblant deux des trois critères suivants, devront faire l'objet d'une diminution de posologie :

- Taux sérique de créatinine supérieur ou égal à $133 \mu\text{mol/L}$
- Age supérieur ou égal à 80 ans
- Poids inférieur ou égal à 60 kg

Aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 15 mL/min , donc l'utilisation d'apixaban dans cette situation n'est pas recommandée.

- Précaution d'emploi chez l'insuffisant hépatique

L'utilisation d'apixaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique modérée à sévère.

- Précaution d'emploi chez la personne âgée

Comme nous venons de le voir, une adaptation de posologie en apixaban est nécessaire chez les patients de plus de 80 ans. Il est également recommandé de diminuer la dose d'apixaban administrée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou pesant moins de 60 kg, ce qui est fréquemment le cas chez les personnes âgées.

1.6.3. Interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux

Les interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux sont rassemblées dans le Tableau VII. Les trois AVK (warfarine, acénocoumarol et fluindione) ont les mêmes interactions. Les AOD ont des interactions qui leur sont propres car ils ont des profils pharmacocinétiques différents.

Bien sûr, les associations AVK/AOD et AOD/héparine sont des contre-indications absolues car elles augmenteraient fortement le risque hémorragique.

Les associations d'anticoagulants oraux avec un antiagrégant plaquettaire sont également déconseillées au long cours, dans la pratique on peut les retrouver dans certaine situation [24].

Type d'interaction		Augmentation de la forme libre	Inhibition du métabolisme	Induction du métabolisme	Interactions pharmacodynamiques	Etats pathologiques augmentant l'effet
Molécule		<i>Augmentation du risque hémorragique</i>	<i>Augmentation du risque hémorragique</i>	<i>Diminution de l'effet anticoagulant</i>		
A V K	Warfarine	Phénylbutazone Acide acétylsalicylique ≥ à 3g/jour ou ≥ 1g/prise	Miconazole Antifongiques azolés Amiodarone	Millepertuis Carbamazépine Rifampicine Barbituriques Griséofulvine Certains antirétroviraux	Augmentation de l'apport en vitamine K par l'alimentation	Infection Cancer
	Acénicoumarol	Acide acétylsalicylique < à 3g/jour ou ≥ 500mg/prise si antécédent d'UGD			Certains antibiotiques diminuent l'absorption intestinale de vitamine K (cyclines, fluoroquinolones, macrolides, ...)	
	Fluindione	Salicylés < 3g/jour ou doses antiagrégantes AINS Cotrimoxazole			Huile de paraffine, laxatifs diminuent l'absorption intestinale de vitamine K	
A O D	Rivaroxaban		Inhibiteurs de la protéase Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole	Carbamazépine Phénytoïne Rifampicine Millepertuis	AINS en traitement prolongé Clopidogrel	
	Apixaban		Inhibiteurs de la protéase Itraconazole Kétoconazole Posaconazole	Carbamazépine Phénytoïne Rifampicine Millepertuis	Clopidogrel AINS en traitement prolongé	
	Dabigatran	Ciclisporine, Tacrolimus Amiodarone Quinidine Vérapamil	Itraconazole Kétoconazole Posaconazole Inhibiteurs de la protéase Clarithromycine	Rifampicine Carbamazépine Phénytoïne Millepertuis	AINS en traitement prolongé Clopidogrel, Ticagrélor IRSNA ISRS	

Rouge : Contre-indiqué, Orange : Association déconseillée, Jaune : Précaution d'emploi

Source : [1]

Tableau VII : Interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux

1.6.4. Les effets indésirables des anticoagulants oraux

1.6.4.1. Les effets indésirables communs aux deux classes

Les AVK et les AOD sont des anticoagulants il est donc logique que les effets indésirables les plus fréquents soient les hémorragies. Celles-ci peuvent être bénignes, comme l'épistaxis, ou plus grave.

C'est la zone touchée qui va différencier les hémorragies dues aux AVK ou aux AOD.

Les AOD ont été comparés à la warfarine dans trois études comparatives :

- RE-LY pour le dabigatran
- ROCKET-AF pour le rivaroxaban
- ARISTOTLE pour l'apixaban

Ces études ont permis de mettre en évidence la supériorité d'efficacité des AOD dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA mais, également, certains effets indésirables plus présents qu'avec la warfarine.

L'étude RE-LY a permis de démontrer que la prise de dabigatran est associée à un plus grand risque de syndrome coronarien aigue et d'hémorragie digestive que la warfarine [25].

L'étude ROCKET-AF a mis en évidence qu'il y avait plus d'hémorragie intracrânienne avec la warfarine qu'avec le rastroxaban et que l'incidence des hémorragies digestives a été supérieure sous rivaroxaban que sous warfarine [25].

L'étude ARISTOTLE a montré que l'apixaban permettait une réduction du risque hémorragique par rapport à la warfarine [25].

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée en 2014 par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon. Elle a démontré que les effets indésirables (hors hémorragie) les plus fréquents avec les AVK étaient les atteintes rénales et les atteintes dermatologiques. L'incidence des effets dermatologiques est plus grande avec la warfarine et l'incidence pour les atteintes rénales est plus élevée sous fluindione [25].

Cette enquête a également démontré la survenue rare mais grave de neutropénie, notamment avec la fluindione.

Un point d'information de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a été publié le 19 juin 2017 concernant le risque immuno-allergique de la fluindione [26]. Une enquête de pharmacovigilance a conclu que l'utilisation de fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques rares mais sévères de type hépatiques, rénales, hématologiques ou cutanées. Ces atteintes sont réversibles en cas d'arrêt rapide du traitement, mais il a été observé une persistance d'insuffisance rénale chez certains patients, malgré l'arrêt du traitement, à cause d'un retard de diagnostic [25].

Aujourd'hui les recommandations sont :

Lors de l'initiation d'un traitement AVK, prescrire la coumadine.

La prescription initiale de fluindione n'est plus autorisée à partir du 1^{er} décembre 2018, elle est désormais limitée au renouvellement chez les patients équilibrés [27].

Lors des six premiers mois de traitement par fluindione il faut surveiller étroitement les fonctions rénale et hépatique, ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable cutané [25].

2. Evaluation du risque thrombotique et recommandations de prescription dans le cadre de la fibrillation auriculaire

2.1. Données épidémiologiques sur la fibrillation auriculaire

La FA est une pathologie très fréquente chez les personnes âgées. En 2030, on estime que le nombre de patients atteints de FA au sein de l'Union Européenne sera de 14 à 17 millions d'individus [2].

Par ailleurs la FA accroit la probabilité de mortalité d'un facteur 2 chez les femmes et d'un facteur 1,5 chez les hommes. Les causes de mortalité sont variées (IDM, mort subite, ...) mais une des plus fréquentes est l'AVC. Les études ont montré que 20 à 30% des patients hospitalisés pour un AVC ischémique étaient atteints de FA diagnostiquée avant, pendant ou après l'évènement [2].

Il est démontré qu'un traitement par anticoagulant oral réduit significativement le risque d'AVC et de mortalité chez les patients atteints de FA.

Les dernières méta-analyses ont démontrées que les AOD avaient une balance bénéfice/risque tout aussi favorable que les AVK [2, 26].

2.2. Les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED

Ces deux scores sont utilisés par les médecins pour évaluer la nécessité de prescription d'anticoagulants ainsi que le risque hémorragique que cette prescription engendre.

2.2.1. CHA₂DS₂-VASc

Le score CHA₂DS₂-VASc est destiné à évaluer le risque thromboembolique, il se calcule grâce à huit items (Tableau VIII).

Items	Facteur de risque correspondant	Score
C	IC congestive/Dysfonction du VG	1
H	HTA	1
A2	Age \geq 75 ans	2
D	Diabète	1
S2	AVC/AIT	2
V	Atteinte vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique, ...)	1
A	Age 65 – 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

Source : [28]

Tableau VIII : Score CHA₂DS₂-VASc

Le traitement anticoagulant est par la suite proposé en fonction du score obtenu.

Chez l'homme :

- Score = 0 : pas d'indication aux anticoagulants ni à l'aspirine
- Score = 1 : le choix est entre anticoagulant ou rien, mais préférence à l'anticoagulant.
A discuter en fonction des préférences et du terrain du patient
- Score \geq 2 : anticoagulation

Chez la femme :

- Score = 0 ou 1 : pas d'indication aux anticoagulants ni à l'aspirine
- Score = 2 : le choix est entre anticoagulant ou rien, mais préférence à l'anticoagulant.
A discuter en fonction des préférences et du terrain du patient
- Score ≥ 3 : anticoagulation

2.2.2. HAS-BLED

Le score HAS-BLED est utilisé pour évaluer le risque hémorragique. Il est calculé selon sept items (Tableau IX).

Items	Facteurs de risque correspondants	Score
H	HTA	1
A	Insuffisance rénale ou hépatique	1 ou 2
S	AVC	1
B	Saignement	1
L	INR faible	1
E	Age > 65 ans	1
D	Interactions médicamenteuses ou alcool	1 ou 2

Tableau IX : Score HAS-BLED

Un score supérieur ou égal à 3 indique un haut risque hémorragique. La mise en place d'un traitement anticoagulant (ou antiagrégant dans certains cas) nécessite alors une grande prudence surveillance régulière, notamment en début de traitement.

2.3. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral dans la fibrillation auriculaire

Il est démontré que l'administration d'anticoagulants oraux pour la prévention du risque d'AVC chez les patients atteints de FA est bénéfique et prolonge la durée de vie. Les anticoagulants oraux sont plus efficaces qu'aucun traitement ou que l'administration d'aspirine dans cette indication [2].

Une méta-analyse [29], basée sur les études RE-LY, ARISTOLE, ROCKET-AF et ENGAGE AF-TIMI comprenant en tout 71 683 patients parmi lesquels 42 411 recevaient un AOD et 29 272 recevaient de la warfarine, a démontré que les AOD diminuaient significativement le risque d'AVC de 19% par rapport à la warfarine, notamment dans le cas d'AVC hémorragique où le risque est réduit de 51%. Les AOD réduisent également toutes les causes de mortalité de 10% et le risque d'hémorragie intracrânienne de 52%. Cependant ils augmentent le risque d'hémorragie gastro-intestinale de 25% par rapport à la warfarine.

L'ESC a émis en 2016 des recommandations en ce que concerne la prévention du risque d'AVC chez les patients atteints de FA et également la prévention secondaire du risque d'AVC.

Les recommandations de la prévention du risque d'AVC chez les patients atteints de FA sont résumées dans le Tableau XV [2].

En ce qui concerne la prévention du risque secondaire d'AVC, l'ESC recommande un traitement par AOD préférentiellement à un traitement par AVK chez les patients qui ont déjà fait au moins un AVC [2].

Recommandations	Classe	Niveau de preuves	
Un traitement anticoagulant oral en prévention du risque thromboembolique est recommandé chez les hommes avec un CHA ₂ DS ₂ -VASc supérieur ou égal à 2.	I	A	
Un traitement anticoagulant oral en prévention du risque thromboembolique est recommandé chez les femmes avec un CHA ₂ DS ₂ -VASc supérieur ou égal à 3.	I	A	
Un traitement anticoagulant oral en prévention du risque thromboembolique doit être envisagé chez les hommes avec un CHA ₂ DS ₂ -VASc égal à 1, en tenant compte des caractéristiques individuelles et des préférences du patient.	IIa	B	
Un traitement anticoagulant oral en prévention du risque thromboembolique doit être envisagé chez les femmes avec un CHA ₂ DS ₂ -VASc égal à 2, en tenant compte des caractéristiques individuelles et des préférences du patient.	IIa	B	
Un traitement par AVK (avec INR 2,0-3,0 ou supérieur) est recommandé dans la prévention du risque d'AVC chez les patients avec une sténose mitrale modérée à sévère ou des valves mécaniques.	I	B	
Quand un traitement anticoagulant oral est initié chez un patient ayant une FA qui est éligible aux AOD, il est recommandé de prescrire un AOD plutôt qu'un AVK.	I	A	
Pour les patients traités par AVK, le temps passé dans la zone thérapeutique (TTR) doit être le plus élevé possible et doit être surveillé régulièrement.	I	A	
Un traitement par AOD peut être envisagé chez les patients atteints de FA déjà traités par un AVK si le TTR n'est pas stable malgré une bonne observance ou si le patient préfère passer sous AOD et qu'il n'y a pas de contre-indications	IIb	A	
L'association d'anticoagulant oral et d'un antiagrégant plaquettaire augmente le risque hémorragique et doit être évité chez les patients atteints de FA qui n'ont par une autre indication aux antiagrégants plaquettaires.	III	B	
Chez les patients atteints de FA sans autre facteur de risque d'AVC, un traitement par anticoagulant oral ou antiagrégant plaquettaire n'est pas recommandé.	III	B	
Une monothérapie par antiagrégant plaquettaire n'est pas recommandée dans la prévention du risque d'AVC chez les patients atteints de FA.	III	A	
Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients ayant des valves mécaniques ou une sténose mitrale modérée à sévère.	III	B	C

Source : [2]

Tableau X : Recommandations de l'ESC dans la prévention du risque d'AVC chez les patients atteints de FA

3. Suivi des traitements anticoagulants à l'officine : Entretiens anti-vitamine K et Bilans partagés de médication

Les entretiens pharmaceutiques et les bilans partagés de médication font partis des nouvelles missions du pharmacien d'officine.

Les entretiens AVK ont été les premiers à voir le jour suite à l'avenant n°1 à la convention nationale pharmaceutique publié le 27 juin 2013. Suivront les entretiens pharmaceutiques dédiés à l'asthme (avenant n°4 publié le 2 décembre 2014) puis aux AOD (avenant n°8 publié le 28 juin 2016).

3.1. Entretiens pharmaceutiques anti-vitamine K et anticoagulants oraux directs

3.1.1. Mise en place et déroulement

Les entretiens AVK sont mis en œuvre depuis l'entrée en vigueur de l'avenant n°1 à la Convention Pharmaceutique le 28 juin 2013 [3] et les entretiens AOD, trois ans plus tard, le 29 juin 2016 à la suite de l'entrée en vigueur de l'avenant n°8 [4]. Ces entretiens pharmaceutiques ont été mis en place dans le but d'éviter les risques iatrogènes liés aux médicaments anticoagulants. Le pharmacien d'officine doit repérer les patients candidats aux entretiens et leur proposer d'y participer.

Les AVK sont des médicaments à index thérapeutique étroit nécessitant une surveillance biologique rapprochée. Lors des entretiens AVK, le pharmacien devra évaluer la bonne compréhension du patient et d'ajuster le niveau d'information en fonction de celle-ci.

En premier lieu le pharmacien doit recueillir quelques informations auprès du patient, celles-ci comprenant les informations de base (nom, âge, poids, ...), les informations sur son traitement (indication, autres médicaments, début du traitement AVK, ...) et les informations concernant ses habitudes de vie (alimentation, activité physique, perception du traitement, ...). Ces informations permettront au pharmacien de repérer les interactions médicamenteuses et les contre-indication absolues ou relatives [30].

La deuxième partie de l'entretien consiste à informer le patient sur les sept grands thèmes liés à son traitement [30].

En ce qui concerne les entretiens AOD, ils ont le même but et se déroule de la même manière. Seule la deuxième partie de l'entretien change, le pharmacien doit alors informer le patient sur les neuf grands principes de son traitement [31].

3.1.2. Rémunération

La rémunération des entretiens pharmaceutiques a été revalorisée par l'avenant n°11 à la Convention Pharmaceutique, approuvé le 14 décembre 2017 [5].

Le forfait est de 50€ par patient par an pour le premier entretien et de 30€ par patient par an les années suivantes.

3.2. Bilan de médication

3.2.1. Définition, mise en place

Le bilan de médication a vu le jour en 2015 mais n'est réellement applicable que depuis 2017 suite à la signature des avenants n°11 et n°12 à la Convention Pharmaceutique [5,6].

Il est défini comme étant «un entretien structuré avec un patient, dont l'objectif est d'améliorer le bon usage des médicaments. Cela implique la détection des problèmes liés aux médicaments ainsi que la délivrance de recommandations de bon usage. »

Les BPM sont destinés aux patients rassemblant les caractéristiques suivantes :

- Âgés de 75 ans et plus ou âgés de 65 à 74 ans avec une ALD
- Avoir plus de cinq médicaments de manière chronique

Les objectifs du bilan de médication sont les suivants :

- De réduire le risque de iatrogénie et détecter d'éventuelles effets indésirables

- D'améliorer l'adhésion du patient en faisant le point sur ses connaissances, sa perception, les modalités de prise, la tolérance et l'efficacité de ses traitements
- De réduire le gaspillage de médicaments
- D'optimiser les prescriptions médicamenteuses en association avec le médecin traitant

Le bilan de médicament a donc un objectif double, en termes de santé publique et médico-économique [32].

Dans le cadre du bilan de médication le pharmacien d'officine peut recueillir les résultats d'analyses biologiques, les antécédents et le diagnostic établi pour un patient donné.

Le pharmacien pourra également proposer au médecin une alternative thérapeutique qu'il juge mieux adapté au patient.

Pour les mener à bien la SFPC a mis à disposition du pharmacien d'officine une grille d'évaluation [33] et la HAS a validé un guide pour la conciliation des traitements médicamenteux en établissements de santé [34].

Dans la région d'Occitanie les BPM sont mis en place aux seins des officines avec l'aide du REIPO dans le cadre du projet BIMED'OC (projet de développement des BPM en Occitanie). Des pharmaciens hospitaliers habitués à la conciliation médicamenteuses chez le sujet âgé, vont à la rencontre des pharmaciens d'officine de la région pour les aider à mettre en place et les former à cette nouvelle mission [35].

3.2.2. Rémunération

La rémunération des bilans partagés de médication a été décidé dans l'avenant n°11 (comme pour les entretiens pharmaceutiques) [5]. L'entretien initial est rémunéré à hauteur de 60€ par an et par patient, les entretiens suivants sont rémunérés à hauteur de 30€ par an et par patient s'il y a introduction d'un nouveau traitement ou 20€ par an et par patient s'il n'y pas de changement de traitement.

Les AVK étant les médicaments provoquant le plus d'accidents iatrogéniques, et les AOD étant une nouvelle classe d'anticoagulants où le monitoring est encore peu développé, le pharmacien d'officine a un rôle majeur à jouer dans la prévention et la surveillance de ces traitements à travers les entretiens pharmaceutiques et le bilan partagé de médication.

DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DES FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LES SUJETS AGES AU CHU DE TOULOUSE

1. Introduction

Les AOD sont désormais autant prescrits que les AVK dans le traitement des risques thrombotiques chez les patients atteints de FA non valvulaire. Actuellement, les sociétés savantes française et européenne recommandent l'utilisation des AOD en première intention pour cette indication quel que soit l'âge du patient [2].

La prévalence en France de la FA non valvulaire dans la population générale est de l'ordre de 1%, mais celle-ci augmente rapidement avec l'âge, elle est de 10% à partir de 80 ans et de 17% au-delà de 87 ans [36]. Parmi tous les sujets atteints de FA non valvulaire en France, ce qui représentait de 600 000 à 1 million de personnes en 2011, les deux tiers ont plus de 75 ans [37].

Le sujet âgé a un plus grand risque de survenue d'évènements thrombotiques ou hémorragiques. Ces personnes sont également plus exposées aux interactions médicamenteuses car elles sont souvent polymédiquées [38].

Ceci nous amène à nous demander quelles caractéristiques du patient et de sa prise en charge orientent vers la prescription d'un AOD ou d'un AVK ?

Notre étude a pour but d'analyser l'utilisation des AOD et des AVK chez les patients âgés de plus de 75 ans au CHU de Toulouse sur une période allant du 1er septembre 2016 au 31 août 2017.

L'objectif principal de cette étude est de chercher les facteurs associés à la prescription d'un AOD ou d'un AVK chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

L'objectif secondaire de notre étude est de définir quelles caractéristiques des patients sont associées à une prescription d'anticoagulant non-conformes aux recommandations ?

C'est-à-dire, un surdosage ou un sous-dosage en AOD ou en AVK par rapport à ce qui est défini dans les recommandations (RCP, HAS et ESC).

2. Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude descriptive observationnelle transversale, à partir des données des logiciels de prescription utilisés au CHU de Toulouse : Disporao et Orbis.

Nous avons sélectionné les patients de plus de 75 ans hospitalisés entre le 1er septembre 2016 et le 31 août 2017 au CHU de Toulouse ayant eu un AOD ou un AVK.

Un patient hospitalisé plusieurs fois dans l'année, et/ou dans différents services, peut donc apparaître plusieurs fois. Il en est de même pour un patient à qui l'on a prescrit consécutivement un AVK et un AOD (ou inversement).

La première partie de cette étude est une étude descriptive des prescriptions d'AOD et d'AVK chez le sujet âgé. Pour cela nous avons calculé les proportions de prescriptions d'AOD et d'AVK selon la classe d'âge des patients et le pôle d'hospitalisation.

Pour une question de représentativité nous avons décidé de rassembler les pôles comprenant moins de cinq patients (« Anesthésie réanimation », « Femme-mère-couple » et « Psychiatrie ») en seul groupe « Autres pôles ».

La population étudiée dans la deuxième partie de l'étude est constituée d'un échantillon représentatif des patients âgés exposés aux anticoagulants oraux obtenu à partir d'un tirage au sort sur la base des prescriptions (cf Première Partie) stratifié sur les services et les médicaments anticoagulants, dont les doublons ont été supprimés.

Nous avons sélectionné des patients ayant des indications communes aux AOD et aux AVK pour pouvoir comparer les deux populations. Les deux indications retenues sont :

- Prévention du risque thrombotique en cas de FA non valvulaire
- Traitement anticoagulant en relais post-TVP

L'échantillon est composé de 405 patients, soit environ 15% de la population totale.

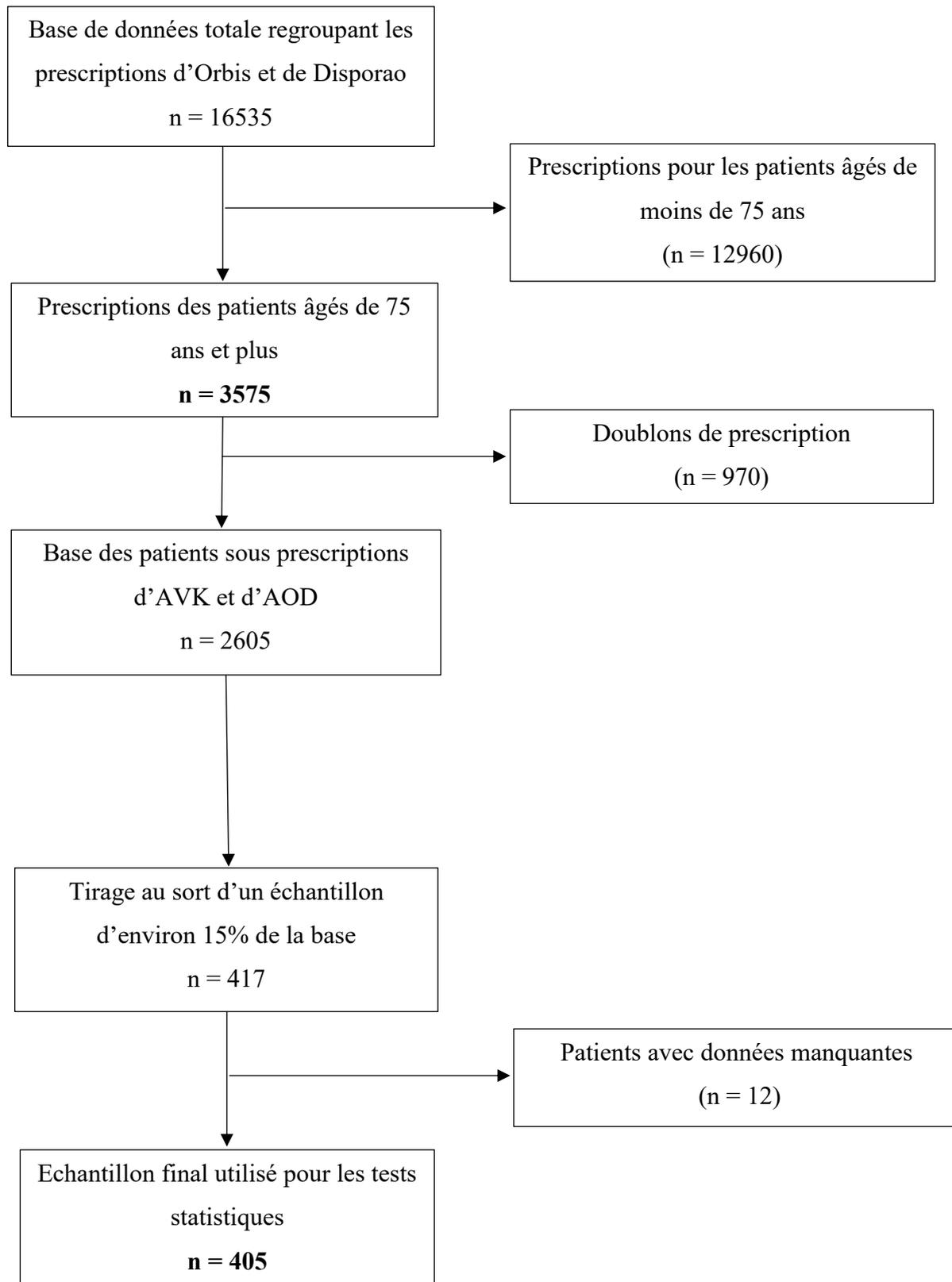


Figure 5 : Flowchart de l'étude

Les données supplémentaires nécessaires à l'analyse des facteurs associés aux prescriptions des AOD et des AVK ont été recueillies à partir de la consultation des courriers médicaux, des résultats biologiques et des archives de prescriptions sur Orbis et Disporao.

Les données recueillies sont les suivantes : noms, date de naissance, âge, poids, service d'hospitalisation, nombre d'hospitalisation dans l'année en cours, classe thérapeutique (AOD ou AVK), DCI, posologie, indication (prévention FA ou relais en post-TVP), taux de créatinine, clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft & Gault ou à défaut l'équation CKD-EPI), la survenue d'EI, éventuel changement de posologie ou de DCI durant l'hospitalisation, introduction ou non d'un anticoagulants oral lors de l'hospitalisation.

Lors du recueil des informations, certaines données étaient manquantes. Nous avons choisi d'exclure les patients pour lesquels les données manquantes étaient nécessaires pour l'analyse statistique.

Nous avons pris en compte plusieurs hypothèses pour le recueil des données :

- Le nombre d'hospitalisation dans l'année concerne uniquement les hospitalisations de plus de 24 heures, sinon il peut s'agir de simple consultation ou d'hospitalisation de jour et celles-ci ne sont pas prises en compte.
- Tout INR inférieur à 2 ou supérieur à 3 est considéré comme « hors cible ».
- Toute posologie d'un AOD inférieure ou supérieure dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (en tenant compte des caractéristiques des patients) est considérée comme en dehors des cibles thérapeutiques.

Méthodologie statistique :

Dans la première partie, concernant l'analyse descriptive, les variables ont été exprimées par des effectifs et des pourcentages.

Dans la deuxième partie, les deux variables à expliquer étaient le choix de la classe d'anticoagulants oraux prescrits (AOD versus AVK (référence)) et le respect des recommandations de prescriptions des anticoagulants oraux (prescription non-conforme versus prescription conforme (référence)).

Pour chaque variable à expliquer, une analyse bivariée avec un test du Chi-2 puis une analyse multivariée au moyen d'une régression logistique [39] ont été réalisées. Pour les régressions,

les résultats sont présentés sous la forme de rapport de cotes ajustés (*odds ratio*) pour chaque variable explicative incluse dans l'analyse.

Le choix des variables explicatives à inclure dans les modèles multivariés a reposé sur une sélection dès lors que les p-values associées étaient inférieures à 0,2 dans l'analyse bivariée.

Par contre, nous avons choisi d'inclure systématiquement les variables sociodémographiques (âge et genre) et l'indication car ce sont des facteurs associés connus dans la littérature [40].

L'adéquation globale de la régression logistique a été évaluée par le test d'Hosmer et Lemeshow [41]. En cas de non-rejet de l'hypothèse nulle, le modèle a été considéré comme adéquat.

Les p-values strictement inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS© 9.3 (SAS Institute Inc., NC, USA).

3. Résultats

3.1. Etude statistique, comparaison des prescriptions d'anticoagulants oraux directs contre les prescriptions d'anti-vitamine K au CHU de Toulouse

Dans cette partie de l'étude nous allons décrire les prescriptions d'anticoagulants oraux du CHU de Toulouse en fonction de l'âge et des pôles d'hospitalisation (Tableau XI).

	AOD (N=1547)			Sous-Total AOD	AVK (N=2028)			Sous-total AVK	Total général
	Apixaban	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban		Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine		
Classes d'âge N (%)									
75-79	265 (28%)	53 (6%)	134 (14%)	452 (48%)	5 (1%)	293 (31%)	190 (20%)	488 (52%)	940
80-84	254 (23%)	72 (6%)	147 (13%)	473 (42%)	11 (1%)	359 (32%)	279 (25%)	649 (58%)	1122
85-89	280 (30%)	33 (4%)	101 (11%)	414 (45%)	3 (0%)	258 (28%)	254 (27%)	515 (55%)	929
90-94	90 (20%)	17 (4%)	49 (11%)	156 (34%)	3 (1%)	128 (28%)	173 (38%)	304 (66%)	460
95 et plus	36 (29%)	2 (2%)	14 (11%)	52 (42%)	2 (2%)	25 (20%)	45 (36%)	72 (58%)	124
Pôles d'hospitalisation N (%)									
Anesthésie-Réanimation	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Cardio-vasculaire et maladies métaboliques	336 (26%)	52 (4%)	138 (11%)	526 (41%)	11 (1%)	446 (35%)	286 (23%)	743 (59%)	1269
Céphalique	13 (19%)	2 (3%)	13 (19%)	28 (40%)	(0%)	30 (43%)	12 (17%)	42 (60%)	70
Digestif	31 (25%)	3 (2%)	22 (18%)	56 (45%)	2 (2%)	39 (31%)	27 (22%)	68 (55%)	124
Femme-Mère-Couple	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)	2 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)	3
Gériatrie-Gérontologie	265 (24%)	33 (3%)	139 (13%)	437 (40%)	2 (0%)	257 (24%)	397 (36%)	656 (60%)	1093
I3LM	61 (19%)	18 (6%)	48 (15%)	127 (39%)	3 (1%)	112 (35%)	82 (25%)	197 (61%)	324
Médecine d'urgence	23 (21%)	5 (4%)	14 (13%)	42 (38%)	2 (2%)	37 (33%)	31 (28%)	70 (63%)	112
Neurosciences	126 (47%)	41 (15%)	35 (13%)	202 (75%)	1 (0%)	42 (16%)	23 (9%)	66 (25%)	268
Psychiatrie	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (25%)	4
Urologie, néphrologie, UTO, dialyse et chirurgie. plastique	21 (16%)	5 (4%)	11 (8%)	37 (28%)	0 (0%)	42 (31%)	55 (41%)	97 (72%)	134
Voies respiratoires	45 (26%)	17 (10%)	24 (14%)	86 (50%)	3 (2%)	58 (34%)	26 (15%)	87 (50%)	173

Tableau XI : Analyse descriptive des prescriptions d'anticoagulants oraux (N = 3575)

3.1.1. En fonction de la classe d'âge des patients

Dans cette première partie nous allons voir les proportions de prescriptions d'AOD et d'AVK en fonction de la classe d'âge des patients (Figure 6).

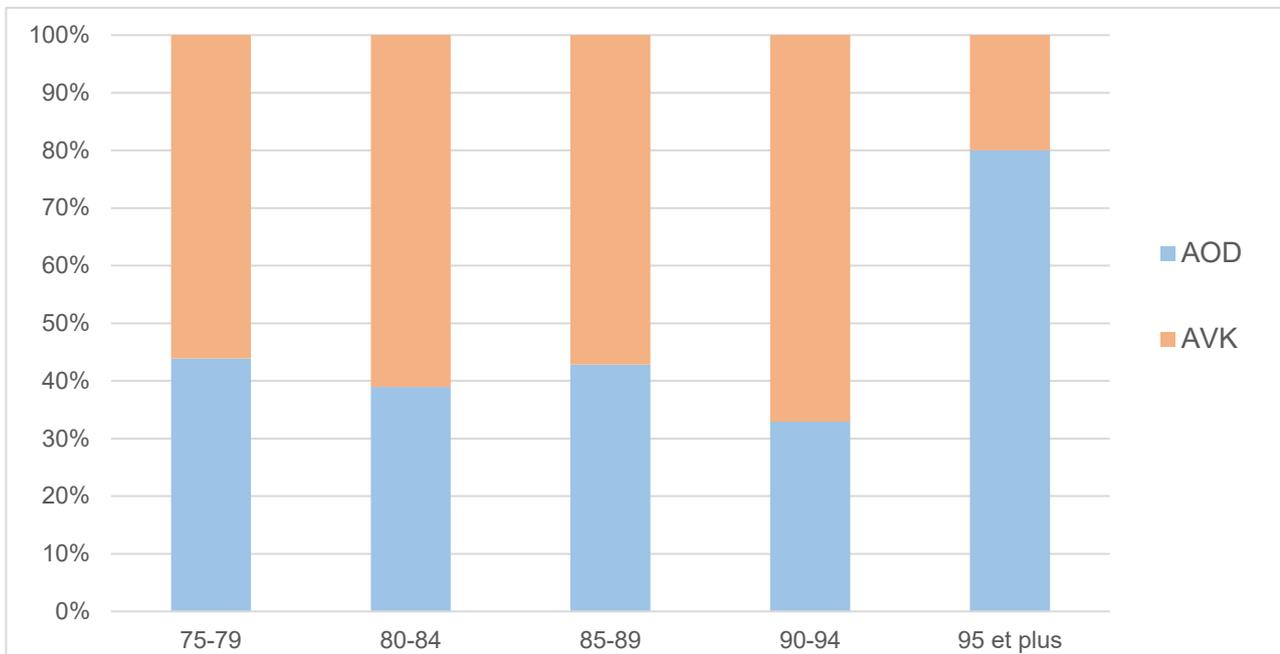


Figure 6 : Histogramme représentant les proportions de prescription d'AOD et les prescriptions d'AVK en fonction des classes d'âge des patients (N = 3575)

Pour les patients âgés de 75 à 94 ans nous observons que les prescriptions d'AVK restent légèrement supérieures aux prescriptions d'AOD (environ 60% contre 40%). A partir de 95 ans il y a une forte augmentation des prescriptions en AOD, qui constituent 80% des prescriptions.

3.1.2. Comparaison des prescriptions d'anticoagulants oraux direct et d'anti-vitamines K en fonction du pôle d'hospitalisation

Le graphique suivant (Figure 7) représente les proportions de prescriptions d'AOD et d'AVK prescrits par pôles d'hospitalisation.

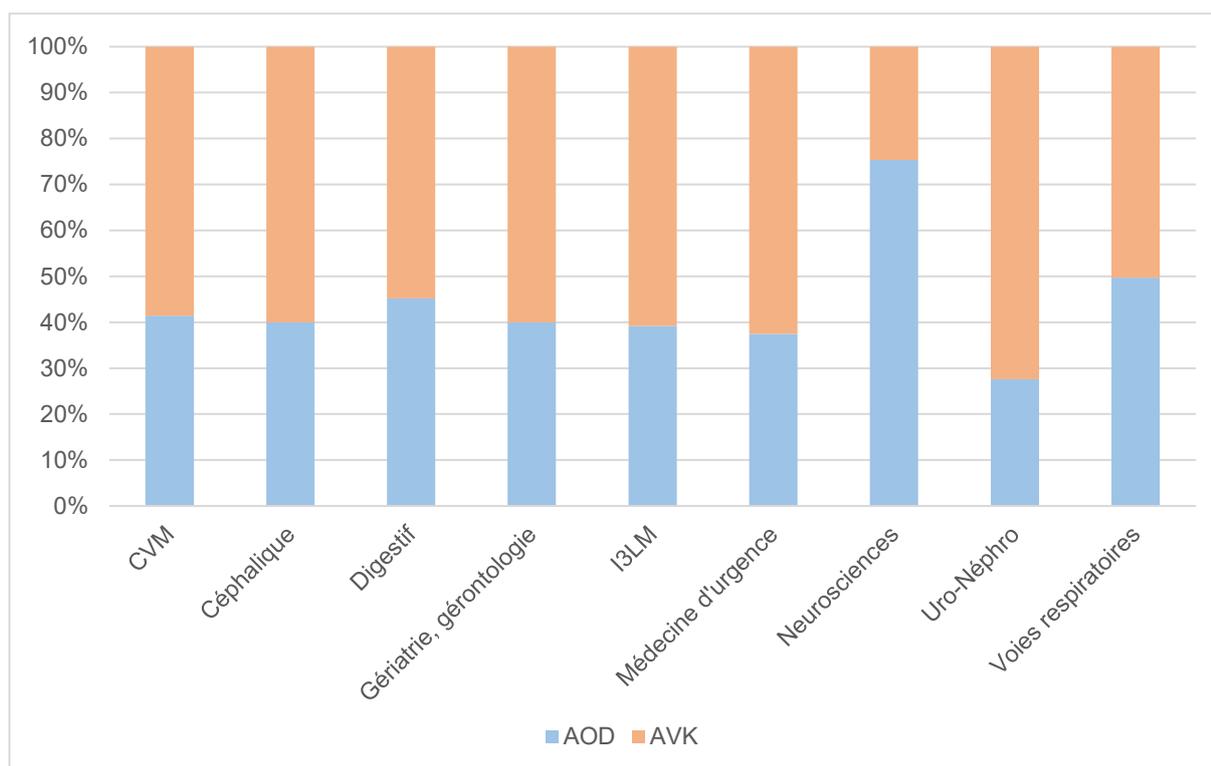


Figure 7 : Histogramme représentant les proportions de prescriptions d'AOD et d'AVK selon les pôles d'hospitalisation (N = 3575)

Les prescriptions sont similaires pour la majorité des pôles, environ 40% d'AOD contre 60% d'AVK. Trois pôles se distinguent, le pôle « Neurosciences » prescrit 75% d'AOD, le pôle « Urologie-Néphrologie » prescrit 75% d'AVK, et le pôle « Voies respiratoire » prescrit autant d'AVK que d'AOD.

3.2. Etude : analyse des facteurs associés aux prescriptions d'anti-vitamines K et d'anticoagulants oraux directs

Nous avons réalisé deux analyses statistiques sur notre échantillon de patients tirés au sort.

Premièrement l'analyse dont le but est de répondre à l'objectif principal (identification des facteurs associés aux prescriptions des AOD comparativement aux AVK).

Deuxièmement, nous avons analysé quelles caractéristiques des patients et de leur prise en charge conduisaient à des prescriptions d'anticoagulants oraux non-conformes aux recommandations.

3.2.1. Analyse des facteurs associés aux prescriptions

L'analyse bivariée a montré que le fait d'être une femme ($p = 0,002$) et d'avoir une introduction du traitement lors de l'hospitalisation ($p < 0,0001$) est associée à la prescription d'un AOD. A l'inverse, le fait d'avoir une insuffisance rénale favorise la prescription d'un AVK ($p < 0,0001$) (Tableau XII).

Nous retrouvons les mêmes données significatives dans l'analyse multivariée, le genre (IC95% = 1,220 - 2,968) et l'introduction à l'hôpital (IC95% = 1,446 - 4,230). Cependant, pour la fonction rénale l'IR modérée n'est plus significative (IC95% = 0,631 - 1,739) alors que l'IR sévère et l'IR terminale le sont (IC95% = 0,210 - 0,904 ; IC95% = 0,009 - 0,597) (Tableau XIII).

Echantillon (n = 405)			
	AOD	AVK	P Value
Classes d'âge, n (%)			
75-79	49 (28,3)	55 (23,7)	0,548
80-84	52 (30,1)	70 (30,2)	
85-89	45 (26,0)	56 (24,1)	
90-94	20 (11,6)	38 (16,4)	
95 et plus	7 (4,0)	13 (5,6)	
Genre, n (%)			
Femmes	114 (65,9)	117 (50,4)	0,002
Hommes	59 (34,1)	115 (49,6)	
Pôle d'hospitalisation, n (%)			
CMV	65 (37,6)	89 (38,4)	0,144
Digestif	11 (6,4)	9 (3,9)	
Gériatrie	47 (27,2)	68 (29,3)	
I3LM	16 (9,2)	27 (11,6)	
Neurosciences	19 (10,9)	11 (4,7)	
Autres	15 (8,7)	28 (12,1)	
Indication, n (%)			
Prévention de la FA	159 (91,9)	217 (93,5)	0,523
Relais post-TVP	14 (8,1)	15 (6,5)	
Introduction lors de l'hospitalisation, n (%)			
Oui	55 (31,8)	34 (14,7)	< 0,0001
Non	118 (68,2)	198 (85,3)	
Fonction rénale, n (%)			
Pas IR ou IR légère	62 (35,8)	63 (27,2)	< 0,0001
IR modérée	93 (53,8)	104 (44,8)	
IR sévère	17 (9,8)	49 (21,1)	
IR terminale	1 (0,6)	16 (6,9)	
Ulcère gastro-duodéal ou RGO, n (%)			
Oui	5 (2,9)	10 (4,3)	0,454
Non	168 (97,1)	222 (95,7)	
Chute au cours des 3 derniers mois, n (%)			
Oui	17 (9,8)	26 (11,2)	0,656
Non	156 (90,2)	206 (88,8)	
Démence, n (%)			
Oui	13 (7,5)	9 (3,9)	0,110
Non	160 (92,5)	223 (96,1)	

Légende : AOD : Anticoagulant oraux direct ; AVK : anti-vitamine K ; CMV : Cardio-vasculaire et maladies métaboliques ; I3LM : Inflammatoire, infectiologie, immunologie, locomoteur ; FA : Fibrillation auriculaire ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; IR : Insuffisance rénale

Référence : AVK

Régression logistique : AOD vs AVK (référence)			P Value
	Rapports des côtes ajustés	Intervalle de confiance à 95%	
Classes d'âges			
75-79	Référence	Référence	
80-84	0,775	0,437 - 1,373	0,584
85-89	0,978	0,520 - 1,839	
90-94	0,590	0,275 - 1,264	
95 et plus	0,642	0,202 - 2,042	
Genre			
Homme	Référence	Référence	0,004
Femme	1,903	1,220 - 2,968	
Pôle d'hospitalisation			
Gériatrie	Référence	Référence	
CMV	1,13	0,631 - 2,022	0,506
Digestif	2,047	0,719 - 5,827	
I3LM	0,916	0,423 - 1,983	
Neurosciences	2,090	0,833 - 5,242	
Autres pôles	1,228	0,542 - 2,782	
Indication			
Prévention de la FA	Référence	Référence	0,663
Relais post-TVP	0,832	0,364 - 1,903	
Introduction lors de l'hospitalisation			
Non	Référence	Référence	0,001
Oui	2,47	1,446 - 4,230	
Fonction rénale			
Pas IR ou IR légère	Référence	Référence	
IR modérée	1,047	0,631 - 1,739	0,005
IR sévère	0,436	0,210 - 0,904	
IR terminale	0,073	0,009 - 0,597	
Démence			
Non	Référence	Référence	0,154
Oui	2,043	0,765 - 5,455	

Légende : AOD : Anticoagulant oraux direct ; AVK : anti-vitamine K ; CMV : Cardio-vasculaire et maladies métaboliques ; I3LM : Inflammatoire, infectiologie, immunologie, locomoteur ; FA : Fibrillation auriculaire ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; IR : Insuffisance rénale

Hosmer & Lemeshow test : $p = 0,5187$

Référence : AVK

Tableau XIII : Analyse multivariée des facteurs associés aux prescriptions d'anticoagulants oraux

3.2.2. Analyse des prescriptions non-conformes aux recommandations

L'analyse bivariée a montré que l'âge des patients ($p = 0,024$) influence le fait qu'une prescription d'anticoagulant soit non-conforme. De la même manière, le pôle d'hospitalisation ($p = 0,002$) peut être un facteur associé à la conformité de la prescription d'un traitement anticoagulant (Tableau XIV).

Dans l'étude multivariée, on ne retrouve pas exactement ces résultats. En effet, la classe d'âge n'est plus globalement significative ($p = 0,08$) mais on retrouve tout de même une tendance. Cependant la classe d'âge 90-94 (IC95% = 1,131 – 4,933) est une caractéristique favorisant le fait d'avoir une prescription d'anticoagulant non-conforme.

Le pôle d'hospitalisation est toujours globalement significatif ($p = 0,006$), mais seuls les pôles Neurosciences et I3LM (IC95% = 0,096 – 0,739 ; IC95% = 0,205 – 0,947) sont associés au fait d'avoir une prescription conforme par rapport au pôle Gériatrie (Tableau XV).

Echantillon (n = 405)	Prescriptions non-conformes		P Value
	Non	Oui	
Classe thérapeutique, n (%)			
AOD	98 (43,6)	75 (41,7)	0,703
AVK	127 (56,4)	105 (58,3)	
Classe d'âge, n (%)			
75-79	67 (29,8)	37 (20,6)	
80-84	65 (28,9)	57 (31,7)	0,024
85-89	56 (24,9)	45 (25,0)	
90-94	23 (10,2)	35 (19,4)	
95 et plus	14 (6,2)	6 (3,3)	
Genre, n(%)			
Femme	136 (60,4)	95 (52,8)	0,121
Homme	89 (39,6)	85 (47,2)	
Pôle d'hospitalisation, n (%)			
CMV	85 (37,8)	69 (38,3)	
Digestif	6 (2,7)	14 (7,8)	
Gériatrie	54 (24,0)	61 (33,9)	0,002
I3LM	29 (12,9)	14 (7,8)	
Neurosciences	24 (10,7)	6 (3,3)	
Autres	27 (12,0)	16 (8,9)	
Indication, n (%)			
Prévention de la FA	207 (92,0)	169 (93,9)	0,464
Relais post-TVP	18 (8,0)	11 (6,1)	
Introduction lors de l'hospitalisation, n (%)			
Oui	176 (78,2)	140 (77,8)	0,914
Non	49 (21,8)	40 (22,2)	
Fonction rénale, n (%)			
Pas IR ou IR légère	80 (35,6)	45 (25,0)	
IR modérée	100 (44,4)	97 (53,9)	0,128
IR sévère	35 (15,6)	31 (17,2)	
IR terminale	10 (4,4)	7 (3,9)	
Ulcère gastro-duodéal ou RGO, n (%)			
Oui	7 (3,1)	8 (4,4)	0,48
Non	218 (96,9)	172 (95,6)	
Chute au cours des 3 derniers mois, n (%)			
Oui	26 (11,6)	17 (9,4)	0,493
Non	199 (88,4)	163 (90,6)	
Démence, n (%)			
Oui	10 (4,4)	12 (6,7)	0,327
Non	215 (95,6)	168 (93,3)	

Légende : AOD : Anticoagulant oraux directs ; AVK : anti-vitamine K ; CMV : Cardio-vasculaire et maladies métaboliques ; I3LM : Inflammatoire, infectiologie, immunologie, locomoteur ; FA : Fibrillation auriculaire ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; IR : Insuffisance rénale

Tableau XIV : Analyse bivariée des patients avec une prescription non-conforme d'anticoagulant oral

Régression logistique : prescription d'anticoagulant oral «non-conforme» vs « conforme » (référence)			<i>P Value</i>
	Rapports des côtes ajustés	Intervalle de confiance à 95%	
Classe thérapeutique			
AVK	Référence	Référence	0,884
AOD	1,033	0,668 - 1,597	
Classe d'âge			
75-79	Référence	Référence	
80-84	1,499	0,854 - 2,630	0,080
85-89	1,217	0,656 - 2,257	
90-94	2,362	1,131 - 4,933	
95 et plus	0,676	0,219 - 2,086	
Genre, n(%)			
Homme	Référence	Référence	0,089
Femme	0,688	0,446 - 1,060	
Pôle d'hospitalisation			
Gériatrie	Référence	Référence	
CMV	0,731	0,425 - 1,257	
Digestif	2,404	0,820 - 7,049	0,006
I3LM	0,441	0,205 - 0,947	
Neurosciences	0,267	0,096 - 0,739	
Autres	0,515	0,240 - 1,104	
Indication			
Prévention de la FA	Référence	Référence	0,607
Relais post-TVP	0,807	0,356 - 1,830	
Fonction rénale			
Pas IR ou IR légère	Référence	Référence	
IR modérée	1,583	0,949 - 2,639	0,369
IR sévère	1,454	0,737 - 2,871	
IR terminale	1,271	0,416 - 3,886	

Légende : AOD : Anticoagulant oraux directs ; AVK : anti-vitamine K ; CMV : Cardio-vasculaire et maladies métaboliques ; I3LM : Inflammatoire, infectiologie, immunologie, locomoteur ; FA : Fibrillation auriculaire ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; IR : Insuffisance rénale

Hosmer & Lemeshow test : $p = 0,6383$

Tableau XV : Analyse multivariée des patients avec une prescription non-conforme d'anticoagulants oraux

4. Discussion

Notre étude montre que les AVK sont majoritaires dans toutes les classes d'âges sauf chez les patients de plus de 95 ans. En ce qui concerne les pôles d'hospitalisation, le pôle Neurosciences prescrit davantage d'AOD que les autres. Le fait d'être une femme, l'introduction du traitement anticoagulant lors de l'hospitalisation et l'insuffisance rénale sont les trois facteurs influençant la prescription d'un AOD. En fonction du pôle d'hospitalisation nous avons trouvé des différences de proportion de prescriptions non-conformes.

Le fait d'être une femme augmente les chances d'avoir un AOD. Ceci est retrouvé dans la littérature et il est précisé que l'association du sexe féminin et de la prescription d'AOD comparativement à la prescription d'AVK est devenue significative qu'à partir de 2013, les études antérieures ne montrent pas de différence significative entre les hommes et les femmes. Cette augmentation de prescription d'AOD pour les femmes est corrélée à l'augmentation de prescription d'apixaban [40]. D'après une méta-analyse ceci s'expliquerait par le fait que les femmes traitées par un AOD, comparativement aux hommes, auraient moins de risque d'hémorragie et celles traitées par warfarine auraient un plus grand risque d'AVC et d'évènement thromboembolique [42]. Notre étude rejoint donc la littérature sur ce point.

Le deuxième déterminant ressortant de notre étude est que les AOD sont plus souvent prescrits que les AVK lorsque le traitement est instauré durant l'hospitalisation. Ce résultat démontre le respect des recommandations au CHU de Toulouse. En effet, depuis 2016, les AOD sont recommandés par l'ESC en première intention dans le traitement du risque thromboembolique lié à la FA non valvulaire (indication retrouvée majoritairement dans notre échantillon) [2]. Pour expliquer ce résultat, nous pouvons émettre comme hypothèse que les médecins spécialistes du CHU sont mieux informés des recommandations grâce à leur implication à l'université, aux recherches menées au CHU ainsi qu'à leur collaboration avec d'autres professionnels de santé, et donc ont des prescriptions plus proches des recommandations des sociétés savantes que les médecins de ville. Des résultats confortant notre hypothèse sont retrouvés dans la littérature, en effet, une étude allemande a montré que les cardiologues prescrivaient plus facilement des AOD que les médecins généralistes [43].

Enfin, notre étude montre que le fait d'être insuffisant rénal diminue la probabilité d'avoir une prescription d'AOD. Ceci s'explique par le fait que des adaptations de doses en AOD sont nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La posologie de dabigatran doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale modérée et il est contre-indiqué en cas d'IRS ou d'IRT [9]. Concernant le rivaroxaban, la posologie doit être adaptée en cas d'IRM et IRS et il est contre-indiqué en cas d'IRT [11]. Enfin, la dose en apixaban est adaptée en cas d'IRS et il est également contre-indiqué en cas d'IRT [10]. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans la littérature [44]. Les AVK, avec une surveillance rapprochée de l'INR, sont des molécules de choix chez les patients atteints d'IRT et d'IRS car les AOD sont actuellement contre-indiqués dans ces situations. Là encore, notre étude montre que les recommandations des sociétés savantes et les RCP sont globalement suivies au CHU de Toulouse.

Concernant l'objectif secondaire de notre étude, nous avons tout d'abord remarqué que le fait qu'une prescription de traitement anticoagulant soit non-conforme aux recommandations n'est pas corrélé à la classe thérapeutique utilisée. La spécialité du praticien prenant en charge le patient a un effet sur le risque d'avoir une prescription non-conforme. En effet, il semblerait que les praticiens des pôles I3LM et Neurosciences ont une pratique conduisant à moins de prescription non-conformes. Il y a au sein de ces pôles moins de patients en dehors de la cible thérapeutique qu'au sein du pôle Gériatrie. Concernant les autres pôles d'hospitalisation du CHU de Toulouse, la proportion de prescriptions non-conformes n'est pas différente de celle du pôle Gériatrie. Selon la spécialité médicale, des variations de prise en charge conduiraient à des différences de proportions de prescriptions non-conformes. Un résultat proche du notre a été retrouvé dans la littérature, les cardiologues respecteraient plus les recommandations sur les posologies d'AOD que les autres praticiens [43]. Cette divergence de résultat peut s'expliquer par des différences de design d'étude, en effet cette étude est basée sur un échantillon de 108 632 patients issus de bases de données de deux sociétés d'assurances allemande (et non sur une base de donnée hospitalière), les patients étaient tous atteints de FA et l'âge moyen était de 75 ans. Une seconde étude, incluant 266 patients, 178 médecins et comparant l'apixaban, le rivaroxaban et la warfarine, a classé l'importance des déterminants de prescriptions des anticoagulants oraux pour les médecins interrogés (majoritairement cardiologues et médecins internistes). Le premier déterminant est le risque hémorragique, le deuxième est le risque d'interactions médicamenteuses et alimentaires alors que l'efficacité du traitement proposé n'arrive qu'en huitième position [45]. Enfin, une troisième étude a montré

que les médecins prescrivait de manière fréquente une dose d'anticoagulant oral inappropriée par crainte du risque hémorragique [46]. Ces résultats rejoignent notre étude sur le fait qu'il y a des différences de profils de prescriptions d'anticoagulants oraux selon la spécialité et l'appréhension personnelle du prescripteur. L'utilisation de cette classe de médicament chez les sujets âgés, qui est une population à plus grand risque hémorragique, suscite de la crainte chez de nombreux prescripteurs.

Notre étude montre une tendance non significative qui indiquerait que l'âge augmente le risque d'avoir une prescription non-conforme, et le fait d'être dans la classe d'âge 90-94 ans augmente significativement ce risque. Plusieurs facteurs peuvent être la cause de ce résultat. Le vieillissement est accompagné d'une altération générale, plus ou moins marquée, des systèmes de métabolisation et d'élimination (notamment une diminution de la fonction rénale) [47]. De plus, le vieillissement provoque une modification de la production de certains facteurs de coagulations [48]. D'autre part, le vieillissement augmente le risque hémorragique et ce risque engendrerait un sous-dosage volontaire de la part des praticiens. Une étude turque montre que le fait d'être âgé de plus de 65 ans est un facteur de sous-dosage du traitement anticoagulant par AOD [49]. L'âge est donc un facteur favorisant les sous-dosages en AOD hors AMM et hors recommandations. La même étude montre également que l'insuffisance rénale modérée est un facteur de sous-dosage inapproprié en AOD. La fonction rénale des personnes âgées étant souvent altérée, nous retrouvons ici encore un facteur de sous-dosage en AOD dans cette population. Une seconde étude plus proche de la nôtre (rétrospective comprenant 721 patients de plus de 60 ans traités par AOD à l'UZ de Bruxelles sur un an) confirme ces résultats. En effet elle a montré que les trois déterminants majeurs de prescriptions inappropriées tout AOD confondus étaient un âge supérieur ou égal à 80 ans, une insuffisance rénale modérée et l'utilisation d'apixaban comme anticoagulant [50].

Ces résultats nous amènent à nous poser des questions sur la prise en charge des patients âgés traités par anticoagulants oraux. En effet, une étude a montré qu'un sous-dosage en AOD était souvent lié à l'augmentation du nombre de comorbidité et aux caractéristiques sociodémographiques des patients [43]. Il a également été montré dans la littérature qu'une dose réduite d'apixaban était associée à un plus grand risque d'AVC mais à un risque hémorragique identique à la dose standard [51].

Notre étude est ciblée sur la personne âgée, il s'agit de la première en France qui étudie les facteurs associés aux prescriptions d'AOD et qui compare sur une année, les prescriptions d'AOD et d'AVK au sein d'un CHU français. C'est également la première étude française proposant une comparaison des proportions de prescriptions d'anticoagulants oraux non-conformes aux recommandations par rapport aux prescriptions conformes chez les sujets âgés. C'est une étude basée sur des données de vie réelle, qui apporte des informations sur une population moins souvent étudiée, les personnes âgées sont souvent exclues des études cliniques alors qu'il s'agit d'une grande partie la population cible des médicaments. En terme de prescriptions des anticoagulants et de leur suivi chez les personnes âgées, on retrouve des différences de prescriptions sein de l'hôpital entre les différents services. Pour harmoniser la prise en charge de la personne âgée, il faudrait plus de relais ville-hôpital et une meilleure communication entre les professionnels de santé.

Néanmoins notre étude présente quelques limites. C'est une étude observationnelle rétrospective. Les données manquantes sont favorisées par ce type de design mais elles ont été limitées dans notre étude (environ 3% de patients exclus). Malheureusement certains résultats étaient à la limite de la significativité probablement à cause d'un manque de puissance en lien avec un faible effectif. Nous n'avons également pas pu observer d'effets délétères chez les patients ayant des prescriptions non-conformes à cause de cet effectif et d'une durée de suivi trop limité pour détecter la survenue d'évènements rares, comme les hémorragies graves imputées aux anticoagulants oraux. Notre base de données ne contenait pas la mesure de l'observance et de la fragilité alors qu'il aurait été intéressant d'ajouter ces variables à notre étude. On pourrait approfondir cette partie en analysant la base de donnée de l'hôpital de jour de prévention de la fragilité et la base de données BIMED'OC régional pour l'observance.

5. Conclusion

Les AOD sont des molécules de choix dans pour le traitement anticoagulant, y compris chez le sujet âgé. Le genre et le lieu d'introduction (hôpital versus ville) sont des facteurs associés aux prescriptions d'AOD et la fonction rénale est un facteur associé aux prescriptions d'AVK chez la personne âgée. Notre étude a révélé une persistance de prescriptions d'anticoagulants non-conformes aux recommandations chez les sujets âgés. Une analyse pharmaceutique approfondie lors de la délivrance et un suivi des patients âgés sous anticoagulants permettraient de limiter ce genre de cas. Il serait donc intéressant que le pharmacien d'officine ait la possibilité d'intervenir dans ce suivi notamment par l'analyse pharmaceutique lors de la délivrance grâce à l'accès aux analyses biologiques et aux antécédents du patient. Le pharmacien d'officine pourrait également faire un bilan complet de ces patients à travers les bilans partagés de médication.

Les patients traités par anticoagulants oraux font déjà l'objet d'un suivi à l'officine grâce aux entretiens AVK et AOD, mais il serait intéressant d'intégrer ces entretiens aux bilans partagés de médication afin d'améliorer l'observance, d'identifier les possibles interactions (notamment en présence d'automédication) et de s'assurer de la conformité de la posologie prescrite par rapport au bilan biologique.

Tout ceci devrait être réalisable dans un futur proche grâce à l'accès aux analyses biologiques et aux antécédents du patient à l'officine via le Dossier Médical Partagé, et permettra certainement d'éviter de nombreux surdosages et sous-dosages en AOD et en AVK chez les personnes âgées.

ANNEXES

Points abordés lors d'un entretien AVK

- Les principes du traitement
- Les principes de la surveillance biologique
- L'importance de la surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'un surdosage et s'assurer de la vigilance du patient sur l'apparition éventuelle de ces signes
- S'assurer que le patient ne s'expose pas à des interactions médicamenteuses
- L'alimentation
- La nécessité pour le patient de signaler à tous les professionnels de santé qu'il prend un traitement par AVK
- Informer le patient que toute injection intramusculaire lors d'un traitement anticoagulant est contre-indiquée. Les injections sous-cutanées sont autorisées.

Points abordés lors d'un entretien AOD

- Les principes du traitement
- L'importance de l'observance avec les AOD
- Le suivi de la fonction rénale et de l'hémoglobine
- La surveillance de l'apparition de signes évocateurs d'une situation de surdosage ou de sous-dosage
- Les interactions médicamenteuses
- Le faible poids corporel est un facteur de risque de saignement (inférieur à 50 kg pour le dabigatran et inférieur à 60 kg pour l'apixaban et le rivaroxaban)
- L'alimentation et les compléments alimentaires
- La nécessité d'informer tous les professionnels de santé consultés
- Les précautions particulières (injections intramusculaires)

Système de gradation des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie

L'ESC propose des recommandations de prescriptions qui sont établies selon différents critères. Ces recommandations sont classées selon une « Classe de recommandation » (Class of recommendation) et un « Niveau de preuve » (Level of evidence) [52].

Tableau des « Classes de recommandations » de l'ESC

Classes de recommandation	Définitions	Niveau de recommandation d'utilisation
Classe I	Existence de preuves et/ou accord général sur le fait que le traitement administré est bénéfique, utile et efficace.	Recommandé/Indiqué
Classe II	Existence de preuves contradictoires et/ou divergences d'opinion sur l'utilité/efficacité du traitement administré.	
Classe IIa	Il y a une majorité de preuves/opinions en faveur de l'utilité/efficacité.	Doit être envisagé
Classe IIb	L'utilité/efficacité n'est pas bien établie par des preuves/opinions.	Peut être envisagé
Classe III	Existence de preuves et/ou accord général sur le fait que le traitement administré n'est pas utile/efficace, et dans certain cas peut être dangereux pour la santé.	Non recommandé

Tableau des « Niveaux de preuves » de l'ESC

Niveau de preuve A	Plusieurs essais cliniques randomisé ou méta-analyses.
Niveau de preuve B	Un seul essais clinique randomisé ou nombreuses études non-randomisées.
Niveau de preuve C	Consensus d'opinions des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014.
2. 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. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2017;70:50.
3. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant no 1 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie relatif à l'accompagnement des patients chroniques sous anticoagulants oraux. 2013.
4. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. 2016.
5. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 14 décembre 2017 portant approbation de l'avenant 11 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. 2017.
6. Ministères des solidarités et de la santé. Arrêté du 9 mars 2018 portant approbation de l'avenant 12 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. 2018.
7. Bianchi, El Anbassi. Médicaments. De Boeck. 2012.
8. ANSM. Bon usage des médicaments AVK. 2012.
9. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit, PRADAXA.
10. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit, ELIQUIS.
11. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit, XARELTO.
12. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *J Med Life.* 2015;8:171.
13. Gendron N, Smadja DM. Les anticoagulants oraux directs: quelle est la place de la biologie dans leur suivi et/ou leur utilisation? *Ann Biol Clin (Paris).* 2016. p. 69–77.
14. Gouin-Thibault I. Anticoagulants oraux directs : une surveillance biologique ? *J Mal Vasc.* 2015;40:114–5.
15. Bourgerette E, Duche E, Gosset F, Ballout J. Avantage du dosage de la concentration plasmatique de l'apixaban par rapport au TCA ou au TP. :1.
16. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les

patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc*. 2008;33:S70–1.

17. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669–76.

18. HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. [cited 2018 Jul 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier

19. Dzeshka MS, Pastori D, Lip GYH. Direct oral anticoagulant reversal: how, when and issues faced. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:1005–22.

20. Class N, NOAC O. Reversal of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) in the Presence of Major Life-Threatening Bleeding. *Ann Emerg Med*. 2017;70:944–945.

21. HAS. Les anticoagulants oraux [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 23]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux#toc_1_7

22. HAS. Commission de la transparence - PRADAXA.

23. HAS. Commission de la transparence - XARELTO.

24. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2016;ehw058.

25. HAS. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. 2018.

26. ANSM. Fluindione (Préviscan®): mises en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques. 2018;2.

27. ANSM. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations. 2018.

28. 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. *Chest*. 2010;137:263–72.

29. 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. *The Lancet*. 2014;383:955–62.

30. Assurance Maladie. Guide d'accompagnement des patients sous antivitamine K (AVK). 2016.
31. Assurance Maladie. Guide d'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux directs (AOD). 2016.
32. REIPO. Bilan de médication : Guide pratique. 2017.
33. SFPC. Grille Bilan de Médication version 2018. 2018.
34. HAS. Guide de conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2018.
35. REIPO. Présentation des bilans de médication et projet BIMED'OC. 2017.
36. HAS. Fibrillation atriale - Parcours de soins [Internet]. [cited 2018 Sep 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1742419/fr/fibrillation-atriale-parcours-de-soins
37. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groot 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*. 2011;104:115–24.
38. Jetha S. Polypharmacy, the Elderly, and Deprescribing. *Consult Pharm*. 2015;30:527–32.
39. Paul D. Allison. *Logistic Regression Using SAS: Theory and Application*, Second Edition. 2012.
40. Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation, 2010-2017. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 10]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.2158>
41. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S. A Comparison of Goodness-of-Fit Tests for the Logistic Regression Model. *Stat Med*. 1997;16:965–80.
42. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-Analysis of Gender Differences in Residual Stroke Risk and Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014;113:485–90.
43. Wilke T, Groth A, Pfannkuche M, Harks O, Fuchs A, Maywald U, et al. Real life anticoagulation treatment of patients with atrial fibrillation in Germany: extent and causes of anticoagulant under-use. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:97–107.
44. García-Sempere A, Bejarano-Quisoboni D, Librero J, Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G. A Multilevel Analysis of Real-World Variations in Oral Anticoagulation Initiation for Atrial Fibrillation in Valencia, a European Region. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 10];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00576/full>

45. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32:747–53.
46. Sen S, Dahlberg KW. Physician's Fear of Anticoagulant Therapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med Sci*. 2014;348:513–21.
47. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir*. 2004;21:25–32.
48. Amin H, Mohsin S, Aslam M, Hussain S, Saeed T, Ullah MI, et al. Coagulation factors and antithrombin levels in young and elderly subjects in Pakistani population: Blood Coagul Fibrinolysis. 2012;23:745–50.
49. Başaran Ö, Dogan V, Beton O, Tekinalp M, Aykan AC, Kalaycioğlu E, et al. Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4672.
50. Moudallel S, Steurbaut S, Cornu P, Dupont A. Appropriateness of DOAC Prescribing Before and During Hospital Admission and Analysis of Determinants for Inappropriate Prescribing. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 24];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.01220/full>
51. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779–90.
52. Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for Guidelines Update 2010.

UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX CHEZ LA PERSONNE AGEE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

AUTEUR : SABATIER Rémi

DIRECTEURS DE THESE : Dr PAGES Arnaud et Pr SALLERIN Brigitte

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Toulouse le 22 mai 2019

RESUME

Les anticoagulants oraux directs sont devenus les médicaments de première intention dans le traitement des risques thrombotiques liés à la fibrillation auriculaire non valvulaire, au même titre que les anti-vitamines K. Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite et ils sont la première cause d'évènement iatrogène grave en France. Cependant, une majeure partie des patients traités avec un anticoagulant oral sont des personnes âgées, qui sont des sujets à plus grand risque thrombotique et hémorragique. Une question se pose alors : Quels facteurs associés orientent le choix des praticiens dans la prescription d'un anticoagulant oral chez les sujets âgés ? Quel rôle peut jouer le pharmacien d'officine pour augmenter la surveillance et la sécurité de ces patients ? Notre étude a permis de d'identifier des facteurs associés aux prescriptions d'anticoagulants oraux directs chez le sujet âgé ainsi que les caractéristiques conduisant à des prescriptions d'anticoagulant oral en dehors des cibles thérapeutiques.

USE OF ORAL ANTICOAGULANTS IN THE ELDERLY AND ROLE OF THE COMMUNITY PHARMACIST

SUMMARY

Direct oral anticoagulants became the first-line drugs in the treatment of thrombotic risks associated with non-valvular atrial fibrillation, just like vitamin K antagonist. These drugs have a narrow therapeutic index and they are the first cause of serious adverse events in France. However, most patients treated with oral anticoagulants are elderly, with thrombotic and haemorrhagic higher risks. Questions then arise: Which associated factors guide the physicians choice in oral anticoagulants prescriptions in the elderly? What role can the pharmacist play in increasing the monitoring and safety of these patients? Our study has highlighted the associated factors of direct oral anticoagulants prescriptions in the elderly as well as the characteristics leading to oral anticoagulant prescriptions outside the therapeutic targets.

Discipline administrative: Pharmacie

MOTS-CLES : anticoagulants oraux directs, anti-vitamines K, facteurs associés de prescription, pharmacien d'officine

Anglais : direct oral anticoagulants, vitamin K antagonist, associated factors of prescription, community pharmacist

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutique UPS
35 Chemin des Maraîchers
31 400 Toulouse