

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2013

N° 175

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

Marine GÉGU

Née le 30 janvier 1987 à Saumur

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2013

**ÉVALUATION DE LA NON-CONFORMITÉ DES PRESCRIPTIONS DE
NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (DABIGATRAN ET
RIVAROXABAN) DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE CHEZ
LES PATIENTS AGÉS DE PLUS DE 75 ANS HOSPITALISÉS EN
GÉRIATRIE.**

Président : Monsieur le Professeur Gilles BERRUT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pascal CHEVALET

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles BERRUT. Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci de votre soutien tout au long de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes hautes salutations.

A Monsieur le Professeur Mohamed HAMIDOU. Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Françoise BALLEREAU. Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Catherine TERNISIEN. Merci profondément d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Madame le Docteur Laure de DECKER. Vous m'avez fait découvrir la gériatrie alors que je n'étais que jeune interne. Merci de m'avoir soutenue et encouragée dans cette voie. Je vous suis sincèrement reconnaissante du temps que vous m'avez accordé et de l'expérience que vous m'avez fait partager. Veuillez recevoir mes profondes salutations.

A Monsieur le Docteur Pascal CHEVALET. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Pour vos encouragements, votre encadrement, votre soutien, votre disponibilité, merci infiniment. Je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir fait partager votre expérience au quotidien et d'avoir contribué à ma formation de gériatre. Veuillez recevoir mes respectueuses salutations.

A mes parents, pour votre soutien quotidien, votre amour et votre présence. Je vous aime fort.

A mon frère, Clément que j'aime tant. Merci pour ton soutien, ton écoute et ta gentillesse. Merci pour ta relecture attentive de ce travail et tes précieux conseils.

A mes sœurs. Florette et Anna. Je vous aime tellement.

A mes grands-parents qui me font la joie d'être présents à cette thèse. Merci de votre soutien et pour tous ces moments en famille inoubliables.

A Marie-Odile, Sébastien et Caroline pour votre chaleureux accueil, votre soutien et votre compréhension.

A mes amis,

Ju et Léo, pour tous ces moments passés, votre soutien et votre amitié.

Marjo, Amélie, Coralie, Marie et Aurélie. Mes copines !

A Anne, pour ton soutien quotidien tout au long de ces mois de travail et ton amitié. Merci !

A tous mes co-internes, rencontrés au cours de ces 3 années d'internat. A mes co-internes du moment : Marie, Charlotte, Muriel, Marie-Anne. A tous mes collègues de gériatrie.

Aux médecins gériatres qui ont contribués à ma formation et qui m'ont fait partager leur expérience. A tous les médecins et enseignants que j'ai pu croiser au cours de mon cursus.

A toute l'équipe de l'hôpital Bellier.

A Nico. Merci pour ta présence, ton soutien et ton amour. Merci pour tes relectures attentives. Sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVK : Anti-Vitamine K

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECG : Électrocardiogramme

EHPAD : Etablissement d'Hébergement de Personnes Agées Dépendantes

ESC : Société Européenne de Cardiologie

FA : Fibrillation Auriculaire

GI : Gastro- Intestinal

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

MNA : Mini Nutritionnal Assessment

NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux

PDPH : Pathologie Digestive Potentiellement Hémorragique

P-gp : Glycoprotéine P

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	4
TABLE DES MATIERES	5
PRÉAMBULE	11
I. INTRODUCTION	12
1. Fibrillation auriculaire, particularités du sujet âgé.....	12
1.1. Epidémiologie – Prévalence	12
1.2. Physiopathologie.....	12
1.3. Classification internationale de la FA.....	14
1.4. Évaluation du risque thromboembolique.....	14
1.5. Prise en charge du risque thromboembolique.....	16
1.6. Évaluation du risque hémorragique	17
2. Les nouveaux anticoagulants oraux	18
2.1. Les AVK, leur utilisation chez le sujet âgé.....	18
2.2. L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux.....	20
2.3. Caractéristiques générales et pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux	21
2.3.1. Dabigatran	21
2.3.2. Rivaroxaban.....	22
2.3.3. Chez le sujet âgé	22
2.4. DABIGATRAN (PRADAXA [®]).....	23
2.4.1. Description de l'étude RE-LY	23
2.4.2. Résultats.....	24
2.4.3. Résultats cliniques des sous-groupes de sujets âgés de plus de 75 ans	27

2.5.	RIVAROXABAN (XARELTO®).....	28
2.5.1.	Description de l'étude ROCKET-AF	28
2.5.2.	Résultats.....	29
2.5.3.	Résultats cliniques des sous-groupes de sujets âgés de plus de 75 ans	31
2.6.	Chez le sujet âgé	31
II.	JUSTIFICATIF ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE	33
1.	Justificatif de l'étude	33
2.	Objectif de l'étude	33
III.	MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	34
	CONCEPTION ET ORGANISATION DE L'ÉTUDE	34
1.	Type d'étude.....	34
2.	Description de la population étudiée	34
2.1.	Critères d'inclusion	34
2.2.	Recueil des données	34
3.	Variables étudiées - Description détaillée des paramètres d'évaluation	35
4.	Objectif principal : Évaluation de la non-conformité des prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux en gériatrie dans la fibrillation auriculaire	39
4.1.	Références ayant permis de définir les critères de non-conformité.....	39
4.2.	Description des critères de prescriptions non-conformes	39
5.	Objectif secondaire : Évaluation des prescriptions imprudentes de nouveaux anticoagulants oraux en gériatrie dans la fibrillation auriculaire	42
5.1.	Références ayant permis de définir les critères de prescriptions imprudentes	42
5.2.	Description des critères de prescriptions imprudentes.....	43
IV.	RÉSULTATS.....	49
1.	Caractéristiques de la population étudiée	49
1.1.	Caractéristiques démographiques des patients.....	49

1.2.	Evaluation nutritionnelle.....	50
1.2.1.	Poids	50
1.2.2.	Albuminémie	51
1.2.3.	Indice de masse corporelle	52
1.3.	Fonction rénale.....	52
1.4.	Mode de vie.....	53
1.5.	Autonomie.....	53
1.6.	Chutes	54
1.7.	Démence	54
1.8.	Déficit visuel sévère.....	55
1.9.	Autres antécédents contributifs.....	55
1.10.	Comédications et interactions médicamenteuses	56
2.	Place des comorbidités	57
3.	Échelles de risque hémorragique et ischémique	57
4.	Caractéristiques du traitement par nouveaux anticoagulants oraux	59
5.	Prescriptions non-conformes.....	60
5.1.	Non-respect du dosage et/ou de la posologie.....	60
5.2.	Atteinte hépatique contre-indiquant la prescription d'un anticoagulant.....	61
5.3.	Insuffisance rénale contre-indiquant la prescription.....	61
5.4.	Médecin prescripteur et devenir de la prescription.....	61
6.	Prescriptions imprudentes	62
6.1.	Causes de prescriptions imprudentes	63
6.2.	Médecin prescripteur et devenir de la prescription.....	64
6.2.1.	Prescription initiale par un médecin généraliste.....	64
6.2.2.	Prescription initiale par un cardiologue.....	65

6.2.3. Prescription initiale en gériatrie.....	65
7. Décès	66
V. DISCUSSION.....	67
1. Les prescriptions non-conformes	67
1.1. Non-respect de la posologie et/ou de la dose de traitement recommandée	67
1.2. Présence d'une atteinte hépatique contre-indiquant un traitement anticoagulant..	68
1.3. Insuffisance rénale contre-indiquant la prescription.....	69
2. Les prescriptions imprudentes.....	69
2.1. Instabilité de la fonction rénale et risque d'insuffisance rénale aiguë	70
2.1.1. Généralités	70
2.1.2. Risque hémorragique lié à l'insuffisance rénale.....	70
2.1.3. Fonction rénale labile et risque hémorragique	71
2.2. Age supérieur ou égal à 90 ans	71
2.3. Pathologie digestive potentiellement hémorragique	72
2.4. Cardiopathie ischémique et Dabigatran	73
2.5. Albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L	73
2.5.1. Hypoalbuminémie et risque hémorragique.....	74
2.5.2. Poids inférieur à 40Kgs	75
2.6. Risque d'observance aléatoire du fait d'un environnement familial ou professionnel inadapté	75
2.6.1. Déficit visuel sévère	76
2.6.1.1. Risque lié à l'observance thérapeutique	76
2.6.1.2. Risque lié aux chutes	76
2.6.2. Démence modérée à sévère	77
2.6.2.1. Démence et risque hémorragique	77
2.6.2.2. Démence et risque de mauvaise observance thérapeutique	77

2.6.3.	Autres facteurs pouvant être en lien avec un risque d'observance aléatoire ..	78
2.7.	Chutes et prescription de nouveaux anticoagulants oraux	79
2.7.1.	Définition.....	79
2.7.2.	Facteur limitant la prescription d'un traitement anticoagulant.....	79
2.7.3.	Et dans notre étude ?.....	80
2.7.4.	Une bonne évaluation du rapport bénéfice-risque est indispensable.....	81
2.8.	Interactions médicamenteuses	81
3.	Médecin prescripteur et prescription inadéquate	83
4.	Les médecins ont-ils des circonstances atténuantes ?	84
4.1.	La complexité des RCP, le manque de clarté des recommandations.....	84
4.2.	Le manque de recul sur ces nouveaux traitements.....	84
4.3.	Le défaut d'information des médecins ?	85
4.4.	L'absence d'outils validés pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant.....	85
5.	Le risque spécifique des nouveaux anticoagulants oraux	86
5.1.	La multiplication des prescriptions	86
5.2.	Une facilité de prescription, un risque de mésusage.....	86
5.3.	La multiplication des produits.....	87
5.4.	Un risque de confusion chez les prescripteurs	87
5.5.	Un risque de banalisation.....	87
6.	Limites de l'étude.....	88
	CONCLUSION.....	89
	LISTE DES FIGURES.....	91
	BIBLIOGRAPHIE	93
	ANNEXES.....	102
	Annexe 1 : Score de risque ischémique : CHADS2	102

Annexe 2 : Risque annuel d'AVC selon le score de CHADS2VASC2	102
Annexe 3 : Score de risque hémorragique HASBLED	103
Annexe 4 : Score de risque hémorragique HEMORR2HAGES	103
Annexe 5 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude RE-LY	104
Annexe 6 : Taux d'incidence des hémorragies gastro-intestinales dans l'étude RE-LY ...	105
Annexe 7 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ROCKET-AF	106
Annexe 8 : Echelle d'autonomie des activités de la vie quotidienne – Indice de Katz – ADL	108
Annexe 9 : Echelle des activités instrumentales de la vie quotidienne – Test de Lawton – IADL.....	109
Annexe 10 : Index de comorbidité de Charlson	110
LE SERMENT D'HIPPOCRATE.....	111

PRÉAMBULE

La fibrillation auriculaire (FA) concerne au moins jusqu'à 9% des patients de plus de 80 ans (1). Elle est grevée d'une morbi-mortalité importante chez le sujet âgé en raison du risque d'insuffisance cardiaque et surtout d'accident vasculaire cérébral (AVC) (2). La prise en charge du risque thromboembolique repose sur le traitement antithrombotique.

L'anticoagulation chez le sujet âgé est encore souvent sous-utilisée même si l'indication est posée (3). Les anti-vitamine K (AVK) sont actuellement les anticoagulants oraux de référence (4). L'efficacité de ces derniers dans la FA est largement démontrée. Cependant, ils ont plusieurs inconvénients, en particulier chez le sujet âgé : équilibre difficile de l'INR, interactions médicamenteuses et alimentaires, suivi régulier avec prélèvements sanguins mensuels (du fait d'une marge thérapeutique étroite nécessitant un monitoring biologique), iatrogénie fréquente avec complications hémorragiques (4)(5).

De nouveaux anticoagulants oraux (NACO) à marge thérapeutique large (Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban) sont maintenant disponibles et offrent une alternative aux différentes contraintes des AVK. La Warfarine a été la molécule de référence dans les études. Plusieurs essais randomisés ont montré globalement une non infériorité de ces molécules, voire une supériorité par rapport à la Warfarine tout en diminuant certains inconvénients (6)(7).

Des études en sous-groupes de ces différents essais tentent d'extrapoler les résultats aux sujets âgés. Ils prouvent que leur utilisation est possible mais pas sans questionnement. En effet, aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez le sujet âgé. Les données restent donc encore très limitées, en particulier concernant les risques de ces traitements sur des terrains fragiles.

Des recommandations ont été validées, constituant la référence de base et une aide précieuse à la prescription. Il s'agit des recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (8), des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (9), complétant les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) (10)(11). Récemment, les Sociétés Françaises de Gériatrie et Gérontologie et de Cardiologie ont publié des recommandations sur la FA du sujet âgé (2).

Compte-tenu de l'arrivée de ces nouvelles molécules, du manque de recul et de la spécificité de nos patients, il nous a paru intéressant de relever les prescriptions non-conformes aux recommandations chez des sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie afin de relever un premier état des lieux des prescriptions. En tant que gériatres, nous nous sommes également interrogés sur les imprudences de certaines prescriptions malgré la conformité aux recommandations.

I. INTRODUCTION

1. Fibrillation auriculaire, particularités du sujet âgé

1.1. Épidémiologie – Prévalence

La FA est un trouble du rythme cardiaque fréquent et potentiellement grave. Elle est diagnostiquée et caractérisée par l'électrocardiogramme (ECG) (12).

La FA concerne environ 1% des patients de moins de 55 ans et au moins 9% des patients de plus de 80 ans (1)(3). Sa prévalence augmente avec l'âge [Figure 1]. En raison de la plus grande espérance de vie des femmes, le nombre de cas apparaît supérieur chez les femmes (2) [Figure 2]. Durant les 20 dernières années, les hospitalisations pour FA ont augmenté de 66% du fait du vieillissement de la population et de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques (12). Chez la personne âgée en FA, les comorbidités sont fréquentes et aggravent le pronostic. La FA est associée à une source considérable de morbidité : insuffisance cardiaque, incidence doublée des démences, dégénératives et vasculaires (13). Toutefois, la complication essentielle de la FA reste les embolies périphériques avec en premier lieu, les accidents vasculaires cérébraux (13).

1.2. Physiopathologie

Le vieillissement cardiaque s'accompagne d'une fibrose myocardique et d'une dilatation fréquente des oreillettes qui favorisent la survenue de la FA. Toutes les cardiopathies peuvent se compliquer de FA surtout à un stade avancé de leur évolution (14).

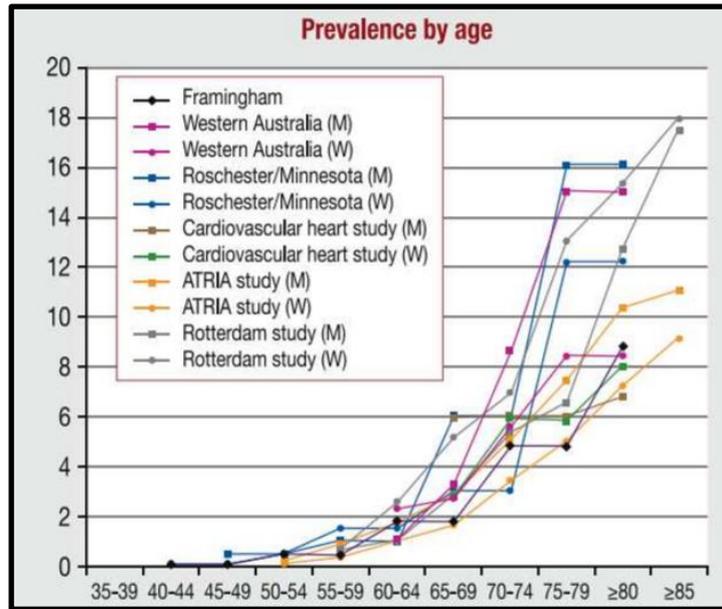


Figure 1 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge d'après différentes études (15).

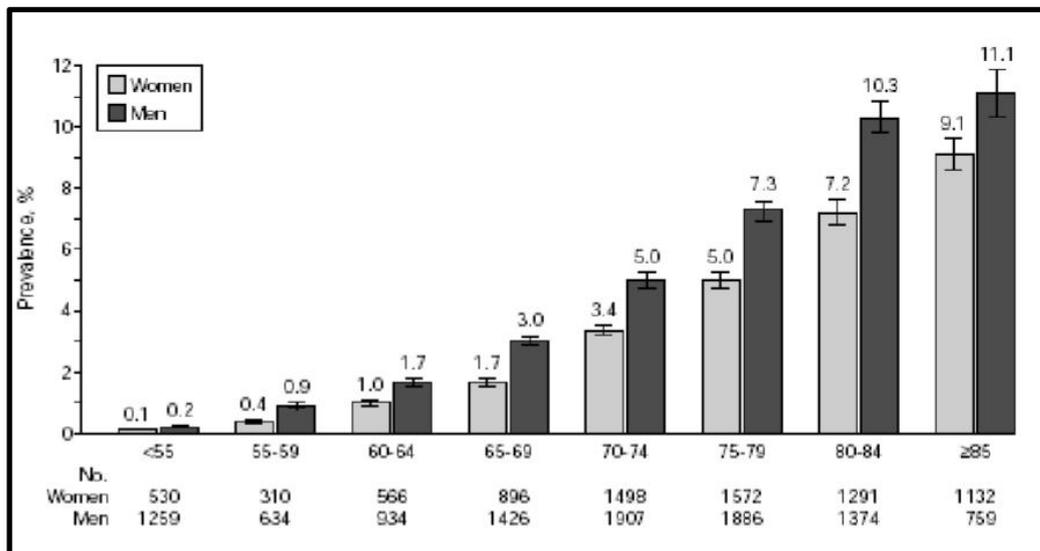


Figure 2 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge et du sexe (1).

1.3. Classification internationale de la FA (2)

Face à l'hétérogénéité des présentations cliniques de FA, une classification reconnue a été proposée de manière consensuelle.

- La FA paroxystique survient par crises qui cèdent spontanément en moins de 7 jours.
- La FA persistante dure depuis plus de 7 jours et ne se réduit pas spontanément.
- La FA permanente peut être diagnostiquée quand tous les ECG enregistrés sont en FA sur une période prolongée (en général > 1 an).

La FA persistante devient permanente à partir du moment où une cardioversion n'a pas été proposée ou a échoué.

- Le premier épisode de FA est non classable. Il s'agit d'une découverte de FA récente dont l'évolution n'est initialement pas prévisible.

1.4. Évaluation du risque thromboembolique

La morbi-mortalité secondaire à un AVC chez le sujet âgé est particulièrement élevée (16). La gravité de la FA dépend du risque thromboembolique et de la cardiopathie sous-jacente. Les deux complications les plus fréquentes de la FA sont l'accident thromboembolique et l'insuffisance cardiaque (17).

D'après l'étude de Framingham, la FA multiplie par 6 le risque d'AVC par rapport à une population en rythme sinusal (18). Ce risque augmente avec l'âge (18).

Entre 80 et 89 ans, 23% des AVC pourraient être attribués à la FA contre seulement 1.5% entre 50 et 59 ans [Figure 3].

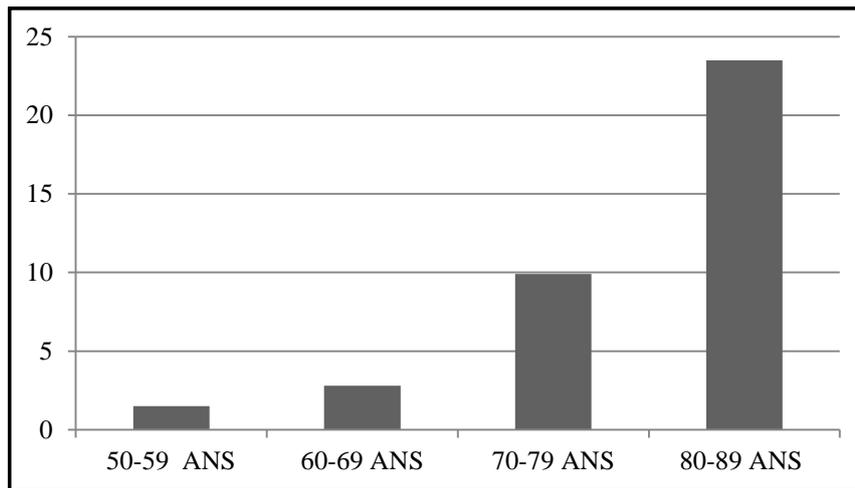


Figure 3 : Risque d'AVC attribuable à la FA en pourcentage (18).

Le risque thromboembolique dépend tout d'abord du type de FA. Il est à noter que le risque d'accidents emboliques est actuellement considéré comme équivalent dans les FA paroxystique et permanente (13). En cas de FA valvulaire, le risque d'AVC est 17 fois supérieur à celui d'un sujet indemne de même âge. La FA valvulaire est définie par une FA chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique ou chez un patient atteint d'un rétrécissement mitral rhumatismal (19).

La FA à elle seule n'explique pas le niveau de risque thromboembolique chez un patient. L'évaluation de ce risque fait intervenir d'autres facteurs individuels. Parmi les facteurs de risque indépendants identifiés dans le cadre de la FA non valvulaire, on peut relever : les antécédents personnels d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), l'avancée en âge, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète et le sexe féminin (20)(21).

Le modèle le plus largement utilisé pour la stratification du risque d'AVC était jusqu'à récemment le score de CHADS2 [Annexe 1]. Cependant, ce score avait des limites. Il ne permettait pas de distinguer clairement les patients à faible risque d'AVC des patients à risque intermédiaire (21). Cela a amené le développement d'un score simple, reproductible et validé dans de nombreuses cohortes : le CHADS2VASC2 (21) [Figure 4]. Il intègre de nouvelles données reconnues à risque d'accident thromboembolique (22)(23). Ce score, bien qu'incomplet, permet une évaluation correcte du risque embolique. Il est recommandé comme

moyen d'évaluer le risque d'AVC chez les patients en FA non valvulaire (9). L'attitude thérapeutique pratique à adopter est dépendante de ce score. Il permet également de prédire le risque annuel d'AVC encouru pour un patient sans traitement anticoagulant [Annexe 2].

FACTEURS DE RISQUE	SCORE
Antécédent d'AVC / d'AIT ou d'embolie systémique	2
Age \geq 75 Ans	2
Insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction ventriculaire gauche	1
HTA	1
Diabète	1
Cardiopathie ischémique / AOMI / BPCO	1
Age entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1
SCORE MAXIMAL	9

Figure 4 : Score de CHADS2VASc2 (9).

1.5. Prise en charge du risque thromboembolique

La prévention des complications thromboemboliques repose essentiellement sur le traitement anticoagulant. Depuis les dernières recommandations de l'ESC 2012, les nouveaux anticoagulants oraux ont une place à part entière dans la prise en charge de la FA au même titre que les AVK. Le choix du traitement médical est laissé à l'appréciation du prescripteur. Globalement, l'indication de l'anticoagulation doit être basée sur le rapport bénéfice/risque du traitement.

Les dernières recommandations de l'ESC, à travers le score de CHADS2VASc2, permettent de dégager 3 types de population et de guider la prise en charge thérapeutique (9) :

- Les patients en FA non valvulaire ayant un score de CHADS2VASc2 de 0 sans aucun facteur de risque, chez qui aucun traitement antithrombotique n'est recommandé.

- Les patients en FA non valvulaire ayant un score de CHADS2VASC2 supérieur ou égal à 2, chez qui un traitement anticoagulant oral (AVK ou NACO) est recommandé sauf si contre-indications.
- Les patients ayant un score de CHADS2VASC2 égal à 1, chez qui un traitement anticoagulant oral doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient.

L'apport majeur de ce score est de souligner l'importance du facteur « âge » par une pondération de 2 points au-delà de 75 ans. Les anticoagulants sont donc recommandés après 75 ans en cas de FA après évaluation du risque hémorragique.

1.6. Évaluation du risque hémorragique

Plusieurs scores ont été créés pour évaluer le risque hémorragique chez des malades traités ou candidats au traitement par AVK. Ces scores sont basés sur l'existence ou non de certains facteurs identifiés comme majorant le risque hémorragique. Le score HASBLED (20)(21)(24) a été corrélé à un risque majoré d'hémorragie intracrânienne lorsqu'il est supérieur à 3. C'est le score recommandé par la Société Européenne de Cardiologie dans l'évaluation du risque hémorragique d'un patient traité par AVK (19). Cependant, il a été établi dans une population dont l'âge moyen était de 66 ans. Ce score figure en [Annexe 3]. Le score HEMORR2HAGES (24) paraît plus adapté pour évaluer le risque hémorragique des personnes âgées sous AVK. En effet, la population étudiée était des personnes âgées en moyenne de 80 ans. Ce score figure en [Annexe 4]. Dans l'étude princeps de Gage, un score HEMORR2HAGES strictement supérieur à 3 était corrélé à un haut risque de saignement sous AVK (25). L'étude AMADEUS évoquait qu'un score supérieur à 1 était corrélé à une augmentation de la mortalité toute cause confondue (24).

En pratique clinique, la difficulté est liée aux patients présentant à la fois de nombreux facteurs de risque ischémiques mais également des facteurs de risque hémorragiques. Les critères de risque thrombotique sont en bonne partie communs aux critères de risque

hémorragique. Il faut donc bien évaluer le rapport bénéfice-risque à l'introduction du traitement et savoir en rediscuter au cours de la prise en charge. Les scores ne peuvent donc être qu'une aide à la décision thérapeutique. La décision de la mise en place d'un traitement anticoagulant devant rester une décision médicale argumentée. Chez le sujet âgé, il semble que le risque ischémique reste généralement plus lourd que le risque hémorragique à facteurs de risques égaux (21).

Les AVC sont donc la principale complication de la FA. Il ne faut cependant pas oublier qu'elle est associée à des comorbidités qui peuvent aggraver le pronostic. L'HTA, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance coronarienne, le diabète, les troubles cognitifs, les hospitalisations sont tant de facteurs qui associés à la FA majorent la morbi-mortalité de cette pathologie (2). On comprend donc tout l'intérêt d'étudier les différents traitements préventifs des accidents thromboemboliques en particulier chez le sujet âgé.

2. Les nouveaux anticoagulants oraux

2.1. Les AVK, leur utilisation chez le sujet âgé

Les traitements par AVK sont actuellement les anticoagulants oraux de référence. Leur efficacité dans la prévention primaire ou secondaire des AVC ischémiques et des embolies systémiques chez les patients atteints de FA a largement été démontrée (21). Ils ont également fait la preuve de leur efficacité en termes d'espérance de vie et de qualité de vie (26)(27). La prévalence de la FA augmente avec l'âge (28). La problématique du choix du traitement préventif thromboembolique chez les patients âgés se posera donc de plus en plus souvent. Jusqu'alors, il était recommandé d'utiliser une anticoagulation par AVK (INR cible entre 2 et 3) chez les patients porteurs d'une FA avec des facteurs de risque d'évènements thromboemboliques (29). Les traitements antiagrégants plaquettaires ont perdu du terrain dans la FA suite aux études négatives sur la diminution des évènements thromboemboliques concernant l'Aspirine (30) et le Clopidogrel (31)(32) versus AVK. L'étude BAFTA (n=973)

de 2007 atteste que la Warfarine réduit de manière significative le risque d'AVC et d'embolie systémique (risque relatif=0.48), sans augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne, comparée à l'acide acétylsalicylique, chez les sujets de plus de 75 ans (33). Cette étude relève également que l'âge seul ne doit pas être une contre-indication à l'anticoagulation (33).

Malgré leur indication incontestable et leur bénéfice, les AVK sont souvent sous-utilisés et sous-prescrits, en particulier chez le sujet âgé. Certaines études ont démontré que 40 à 50% des patients porteurs d'une FA et à risque d'accident thromboembolique ne sont pas traités par AVK (1)(34)(35). Les principales raisons relevées de sous-prescription sont : l'inconvénient et la contrainte des contrôles biologiques répétés (du fait d'une marge thérapeutique étroite nécessitant un monitoring biologique par contrôle de l'INR), la peur des accidents hémorragiques, la mauvaise observance thérapeutique (36)(37). Une autre raison serait une méconnaissance ou une sous-estimation du bénéfice du traitement préventif par AVK dans cette population âgée (38).

Les interactions alimentaires et médicamenteuses importantes entraînent une grande variabilité inter- et intra-individuelle des effets anticoagulants de la Warfarine. La conséquence en est la difficulté de maintenir un INR entre 2 et 3 (zone thérapeutique définie par les recommandations). Une étude met en avant que ce ratio est régulièrement en dehors de l'intervalle thérapeutique. Jusqu'à 60% des patients en FA seraient « mals » anticoagulés, majorant ainsi le risque d'accident ischémique et surtout hémorragique (21)(39). Chez le sujet âgé, il est relevé que maintenir un niveau stable et sûr d'anticoagulation sous Warfarine est particulièrement difficile du fait de la polymédication liée aux pathologies chroniques et à la fréquence de co-médications en cas d'évènements aigus (40).

L'étude ATRIA (1) atteste, qu'en l'absence de contre-indication, 60% des patients de 65 à 85 ans sont traités et seulement 35% des patients de plus de 85 ans. Une étude de 2007 évoque encore que dans la première année de prescription chez les sujets de plus de 80 ans, le traitement par AVK est stoppé chez 26% d'entre eux ; en mettant particulièrement en avant la peur du risque hémorragique (41).

Les AVK ont certains inconvénients, en particulier chez le sujet âgé : iatrogénie, interactions alimentaires et médicamenteuses, complexité de leur maniement (5). Ils sont grevés d'une iatrogénie fréquente marquée principalement par les complications hémorragiques (42).

Depuis longtemps, chercheurs et industries pharmaceutiques étudient donc très attentivement des molécules alternatives aux AVK, n'ayant pas leurs inconvénients.

2.2. L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux

Depuis 2012, de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont disponibles. Le Dabigatran (Pradaxa[®]) est un inhibiteur direct de la thrombine ; le Rivaroxaban (Xarelto[®]) et bientôt l'Apixaban (Eliquis[®]) sont des inhibiteurs du facteur X activé. L'Apixaban étant en cours d'obtention de l'AMM européenne, il ne sera pas pris en compte dans ce travail.

Ces traitements ont été développés afin de proposer une alternative plus sûre et plus simple aux AVK (40). Ils pourraient offrir des bénéfices et une facilité d'utilisation, d'autant plus chez le sujet âgé. Ils ont des profils pharmacologiques prévisibles, une fenêtre thérapeutique large, une rapidité d'action, une demi-vie courte, ils ne requièrent pas de surveillance biologique et se donnent à doses fixes (3).

La récente mise à jour des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (9) propose l'utilisation des nouveaux anticoagulants en première intention.

2.3. Caractéristiques générales et pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux (43)

La [Figure 5] reprend les caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux.

Après une absorption orale rapide (1 à 3 heures), les NACO agissent directement sur leur cible qu'ils inhibent de façon réversible. Leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entraînent beaucoup moins de variabilité intra- et interindividuelle que les AVK (44). Des populations à risque ont toutefois été identifiées. Il s'agit des sujets âgés, des patients insuffisants rénaux ou hépatiques et des patients de poids extrêmes. Certaines interactions médicamenteuses favorisent les modifications pharmacologiques des NACO et augmentent potentiellement le risque d'accident iatrogène (45).

2.3.1. Dabigatran

Le Dabigatran est un inhibiteur oral direct de la thrombine (46). Il se lie directement à la thrombine et bloque la conversion du fibrinogène en fibrine (47). Le Dabigatran etexilate est une prodrogue rapidement convertie par des estérases en sa substance active, le Dabigatran. C'est un inhibiteur spécifique, sélectif, compétitif, univalent et réversible de la thrombine (47). Sa demi-vie est d'environ 12 à 17 heures. Son métabolisme est hépatique mais indépendant du cytochrome P450. Le Dabigatran est un substrat de la Glycoprotéine P (P-gp). Les médicaments inhibiteurs ou inducteurs de la P-gp peuvent interférer avec la concentration plasmatique du Dabigatran. Quarante pour cent de la molécule sont éliminés par voie rénale, ce qui explique sa contre-indication en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Le Dabigatran est une molécule dialysable (6).

2.3.2. Rivaroxaban

Le Rivaroxaban est un inhibiteur oral direct du facteur X activé. Il agit directement sur sa cible et l'inhibe de façon réversible. Sa demi-vie est de 5 à 9 heures chez les sujets jeunes et plutôt de 11 à 13 heures chez les sujets âgés (48). La pharmacocinétique du Rivaroxaban est corrélée de manière étroite aux concentrations plasmatiques. Il n'y a donc que très peu de variabilités interindividuelles basées sur l'âge, le sexe et le poids corporel (49). Son métabolisme hépatique fait intervenir le cytochrome CYP3A4 et c'est également un substrat de la P-gp. Les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 ou de la P-gp peuvent donc interférer avec sa transformation (absorption ou élimination). Le Rivaroxaban a un double mode d'élimination. Un tiers est éliminé par voie rénale, le reste est métabolisé par voie hépatique et sera éliminé pour la moitié dans les urines et l'autre moitié dans les selles (49). Il est à noter que le Rivaroxaban est lié pour 92 à 95% à l'albumine (11). A des doses supra-thérapeutiques de 50mg ou plus de Rivaroxaban, et en raison de l'absorption limitée du produit, un effet de plafonnement sans augmentation supplémentaire de l'exposition plasmatique moyenne est attendu (11).

2.3.3. Chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé, les quelques études réalisées montrent qu'à dose égale, l'exposition au médicament (l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) est augmentée par rapport aux sujets plus jeunes (50)(51)(52). Les données sont limitées et il n'est pas bien établi si ces différences observées sont uniquement dues à la diminution de la fonction rénale souvent observée chez le patient âgé ou si d'autres mécanismes interviennent (5). Dans le cas du Dabigatran, il est montré une augmentation des concentrations plasmatiques avec peu de variation de la demi-vie, ce qui pourrait correspondre à une augmentation de la biodisponibilité chez les personnes âgées (50). Dans le cas du Rivaroxaban, on observe plutôt chez le sujet âgé une réduction de la clairance rénale du médicament mais sans savoir si elle répond à une réduction de l'excrétion rénale ou à une modification du métabolisme hépatique (51)(52).

Caractéristiques	DABIGATRAN	RIVAROXABAN
Pharmacodynamie	Anti – IIa	Anti – Xa
Biodisponibilité	6 %	80-90 %
T max (heure)	1,25 – 3	2 – 4
T ½ (heure)	12 – 14	9 – 13
Excrétion rénale	80 %	66 %

Anti – IIa : Inhibiteur du facteur II (Thrombine) activé

Anti – Xa : Inhibiteur du facteur X activé

T max correspond au temps en heure auquel la concentration maximale sanguine du produit est atteinte

T ½ correspond à la demi-vie en heure du produit

Figure 5 : Caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux. D'après (5).

2.4. DABIGATRAN (PRADAXA®)

L'efficacité du Dabigatran dans la prévention des évènements thromboemboliques chez les sujets porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire a été mise en évidence par un essai de phase III : « The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy » : RE-LY.

2.4.1. Description de l'étude RE-LY (6)(47)

L'étude RE-LY était un essai de non-infériorité de phase III, prospectif, randomisé, multicentrique, contrôlé ayant inclus 18113 patients, avec un suivi sur 2 ans. L'objectif de cette étude était de comparer deux doses fixes de Dabigatran (220 milligrammes par jour et 300 milligrammes par jour) à la Warfarine (INR stable entre 2 et 3) chez des patients porteurs d'une fibrillation auriculaire non valvulaire et à risque d'accident ischémique.

Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude RE-LY figurent en [Annexe 5].

Le critère principal d'efficacité étudié était la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique. Le critère de tolérance était la survenue d'hémorragie(s)

majeure(s). L'objectif de cette étude était de démontrer que l'efficacité et la tolérance des deux doses en aveugle (110mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour) de Dabigatran étaient non inférieures à celles de la Warfarine (INR entre 2 et 3) dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques (53).

2.4.2. Résultats

L'âge moyen des patients était de 71 ans. Quarante pour cent des patients avaient plus de 75 ans. Soixante-trois pour cent étaient des hommes. Le CHADS2 moyen était de 2,1 [Figure 6].

Caractéristiques	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine
Nombre	6015	6076	6022
Age moyen (ans)	71.4	71.5	71.6
Hommes (%)	64.3	63.2	63.3
Score CHADS2 (moyenne)	2.1	2.2	2.1
0-1 (%)	32.6	32.2	30.9
2 (%)	34.7	35.2	37.0
≥ 3 (%)	32.7	32.6	32.1
ATCD AVC/AIT	19.9	20.3	19.8
ATCD IDM	16.8	16.9	16.1
IC (%)	32.2	31.8	31.9
Aspirine (%)	40.0	38.7	40.6
Sans warfarine (%)	49.9	49.8	51.4

AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral / Accident Ischémique Transitoire ; IDM : Infarctus du Myocarde ; IC : Insuffisance Cardiaque

Figure 6 : Caractéristiques des patients lors de l'inclusion (RE-LY) (53).

Dans l'évaluation du critère principal, les résultats montraient que les deux doses fixes de Dabigatran (150mgx2/j et 110mgx2/j) avaient une non infériorité par rapport à la Warfarine avec respectivement 1.11, 1.53 et 1.69% d'évènements par an ($p < 0.001$). A la plus faible dose, 110mg deux fois par jour, le Dabigatran remplissait le critère de non-infériorité tandis

qu'à la dose de 150mg, on obtenait une supériorité (RR=0.66 ; p<0.001) comparé à la Warfarine [Figure 7].

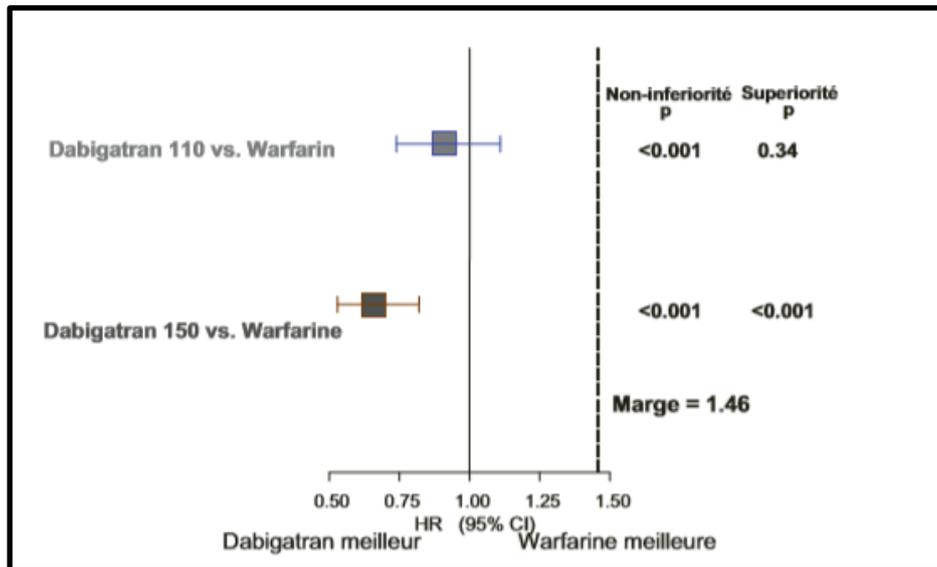


Figure 7 : Démonstration de la non-infériorité du Dabigatran 110mgx2/j et de sa supériorité à 150mgx2/j par rapport à la Warfarine (RE-LY) (53).

Le taux d'hémorragie majeure était moins important dans les groupes Dabigatran comparés à la Warfarine (3.36% par an dans le groupe Warfarine / 2.71% et 3.11% respectivement pour le Dabigatran 110mgx2/j et 150mgx2/j). Ce résultat était statistiquement non significatif pour le Dabigatran 150mg deux fois par jour.

Le taux d'hémorragie intracrânienne était plus élevé dans le groupe Warfarine (0.74%) comparé au groupe Dabigatran 110mg deux fois par jour (0.23%) et au groupe Dabigatran 150mg deux fois par jour (0.30%) de manière statistiquement significative (p<0.05).

L'incidence des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques était significativement inférieure sous Dabigatran (0.12% et 0.1% avec respectivement les doses de 110mgx2/j et 150mgx2/j) comparé à la Warfarine (0.38% par an avec $p < 0.001$) [Figure 8].

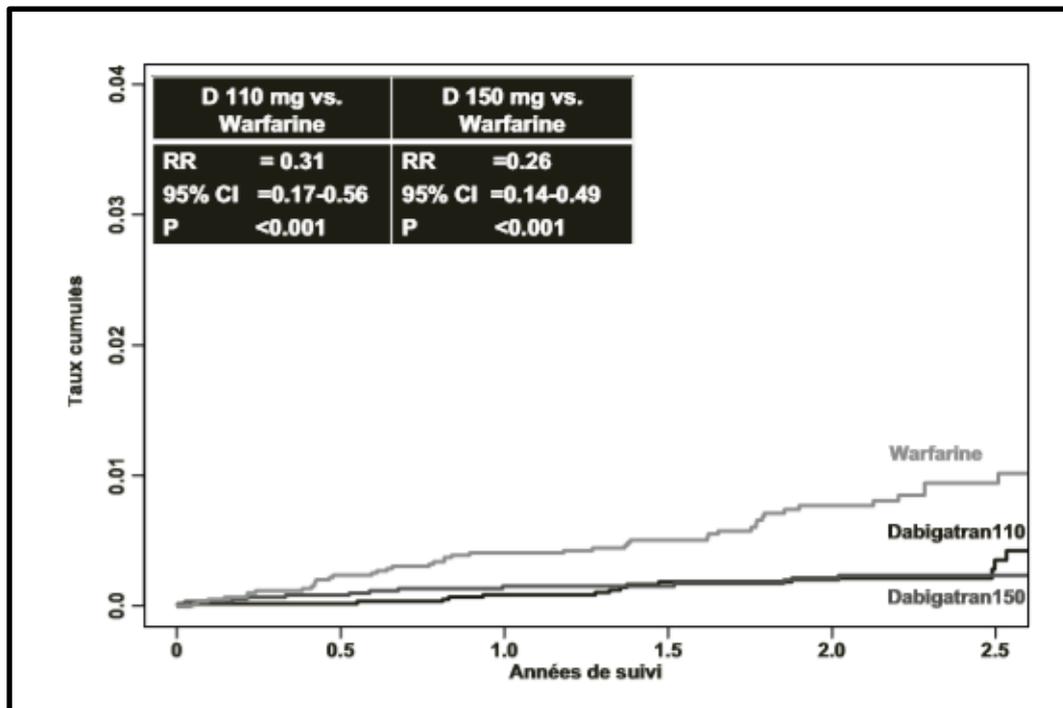


Figure 8 : Diminution significative des AVC hémorragiques dans les 2 groupes Dabigatran versus le groupe Warfarine (RE-LY) (53).

Il était relevé une augmentation du risque de saignement digestif sous Dabigatran 150mg deux fois par jour par rapport à la Warfarine (RR 1.50 ; $p < 0,001$). [Annexe 6] (54).

L'effet indésirable le plus marquant était la dyspepsie. L'explication donnée était la présence probable d'acide dans la gélule de Dabigatran (6).

De nombreuses interactions médicamenteuses ont été relevées ; en particulier avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp, par modification de la concentration plasmatique du Dabigatran (40). Certaines associations sont contre-indiquées et d'autres doivent se faire de manière prudente et en instaurant une surveillance particulière.

Cet essai clinique a permis de démontrer que le Dabigatran 150mg deux fois par jour avait une supériorité par rapport à la Warfarine en respectant le critère primaire (accident vasculaire cérébral et embolie systémique). Le Dabigatran 110mg deux fois par jour avait une supériorité dans le moindre risque d'hémorragie majeure.

2.4.3. Résultats cliniques des sous-groupes de sujets âgés de plus de 75 ans

Quatre-vingt-deux pour cent des patients avaient plus de 65 ans et 40% étaient âgés de plus de 75 ans. La réduction du risque thromboembolique reste similaire à celle observée avant 75 ans. Cependant, le risque d'hémorragie majeure augmente avec l'âge (après 75 ans, il semble être supérieur à celui des AVK avec la posologie de 150mg deux fois par jour et similaire à celui des AVK avec la posologie de 110mg deux fois par jour). La réduction du risque d'hémorragie cérébrale persiste sous Dabigatran après l'âge de 75 ans (2). Une analyse en sous-groupes relève que la dose préconisée chez les sujets de plus de 75 ans doit être de 110mg deux fois par jour. En effet, l'âge semble être un facteur de risque hémorragique par accumulation du produit et l'étude montre une augmentation significative du risque d'hémorragies sévères chez les plus de 75 ans, en particulier avec la dose de 150mg deux fois par jour. La RCP recommande effectivement de diminuer la posologie de Dabigatran à 110mg deux fois par jour chez les patients de plus de 80 ans ; cependant, elle laisse le libre choix au prescripteur pour les patients entre 75 et 80 ans en fonction du risque hémorragique (10). Ce sous-groupe évoque également la prudence de prescription chez les patients présentant une insuffisance rénale ou un faible poids (inférieur à 50Kgs). Chez ces patients, l'évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement ne doit pas être négligée (55).

2.5. RIVAROXABAN (XARELTO®)

L'efficacité du Rivaroxaban dans la prévention des évènements thromboemboliques chez les sujets porteurs d'une fibrillation atriale non valvulaire a été mise en évidence par un essai de phase III : « The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamine K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation » : ROCKET- AF.

2.5.1. Description de l'étude ROCKET-AF (7)

L'étude ROCKET-AF était un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, double placebo, ayant inclus 14264 patients. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité du Rivaroxaban par voie orale en une seule prise par jour (20mg par jour ou 15mg par jour), aux AVK (Warfarine avec INR entre 2 et 3) pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de FA non valvulaire. L'hypothèse principale testée était la non-infériorité du Rivaroxaban versus Warfarine dans la prévention des AVC ou des embolies systémiques.

Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ROCKET-AF figurent en [Annexe 7].

Le critère principal d'efficacité était un critère composite associant AVC (ischémiques ou hémorragiques) et embolies systémiques. Le critère principal de tolérance associait les évènements hémorragiques majeurs et les saignements non majeurs cliniquement pertinents. Les évènements hémorragiques au niveau du système nerveux central ont été classés dans la catégorie des AVC hémorragiques et inclus dans les critères principaux d'efficacité et de tolérance.

Concernant la posologie, les patients ayant une clairance de la créatinine > 50 ml/min ont reçu 20mg par jour de Rivaroxaban. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min), la dose de 15mg par jour a été choisie. Les patients ayant une clairance de la créatinine < 30ml/min ont été exclus de l'étude.

2.5.2. Résultats

L'âge moyen des patients inclus était de 73 ans (un quart des patients était âgé de 78 ans ou plus). Quarante pour cent étaient des femmes. Les patients présentaient de nombreuses comorbidités. Le score de CHADS2VASC2 moyen était de 3,5.

Dans l'analyse en intention de traiter, parmi l'ensemble des patients randomisés, les événements du critère principal d'efficacité sont survenus chez 269 patients du groupe Rivaroxaban (2.1% par an) et chez 306 patients du groupe Warfarine (2.4% par an) de manière statistiquement significative ($p < 0.001$) pour la non-infériorité. La démonstration de supériorité ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative ($p = 0.12$).

Concernant les saignements (hémorragies majeures et saignements non majeurs cliniquement pertinents), ils sont survenus chez 14.9% des patients du groupe Rivaroxaban et 14.5% des patients du groupe Warfarine ; sans différence statistiquement significative.

L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été significativement réduite dans le groupe Rivaroxaban par rapport au groupe Warfarine (0.5% versus 0.7% par an ; $p < 0.02$) [Figure 9].

Les événements hémorragiques majeurs au niveau d'un site gastro-intestinal sont survenus plus fréquemment dans le groupe Rivaroxaban [Figure 10].

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding [§]	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin \geq 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding [¶]	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Figure 9 : Taux d'évènements hémorragiques (ROCKET-AF) (7).

	Rivaroxaban (N=7111)	Warfarin (N=7125)
Major bleeding, no. (%)	395 (5.55)	386 (5.42)
Gastrointestinal (upper, lower, and rectal) [†]	224 (3.15)	154 (2.16)
Intracranial [‡]	55 (0.77)	84 (1.18)
Intraparenchymal [‡]	37 (0.52)	56 (0.79)
Non-traumatic [‡]	33 (0.46)	54 (1.76)
Traumatic	4 (0.06)	2 (0.03)

Figure 10 : Taux d'hémorragies majeures par site $p < 0.05$ (ROCKET-AF) (7).

2.5.3. Résultats cliniques des sous-groupes de sujets âgés de plus de 75 ans

Soixante-dix-sept pour cent des patients avaient plus de 65 ans et 38% étaient âgés de plus de 75 ans. L'effet du Rivaroxaban, comparé à celui de la Warfarine en termes d'efficacité et de tolérance a été homogène sur l'ensemble des sous-groupes analysés. Chez le sujet âgé de plus de 75 ans, il existe une perte de significativité statistique dans la réduction du risque d'hémorragie intracrânienne sous Rivaroxaban versus Warfarine. Aucune adaptation posologique n'est à prévoir chez le sujet âgé. Les doses doivent simplement être adaptées à la clairance de la créatinine selon Cockcroft (20mg par jour si clairance > 50ml/min – 15mg par jour si clairance entre 15 et 50ml/min) (7).

2.6. Chez le sujet âgé

Concernant le sujet âgé, aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez le sujet âgé. Peu de données sont disponibles à ce jour dans la littérature. Quelques articles nous donnent des pistes de réflexion en raisonnant sur le risque particulier du sujet âgé exposé à ce type de traitement.

Les études en sous-groupes des grands essais thérapeutiques mettaient globalement en avant l'absence de différence significative entre les plus et les moins de 75 ans. Concernant le Dabigatran, l'incidence des hémorragies majeures étaient similaires pour les 2 doses de Dabigatran, sans diminution du risque d'hémorragie majeure avec la dose de 110mg comme constaté dans la cohorte globale (3). Les deux doses de Dabigatran diminuaient de manière statistiquement significative le taux d'hémorragies intracrâniennes (3). Concernant le Rivaroxaban, le taux d'hémorragies majeures était similaire au taux relevé dans la cohorte globale.

Les nouveaux anticoagulants semblent prometteurs pour la prise en charge des malades âgés en FA non valvulaire, en particulier en raison du moindre risque d'hémorragie cérébrale. Les grands essais réalisés ont inclus de nombreux patients de plus de 75 ans et montrent que leur utilisation est possible. Toutefois, leur élimination rénale et l'absence de contrôle de leur

efficacité biologique sont des facteurs importants à prendre en compte pour leur prescription. L'absence de données et d'évaluation claire sur une population gériatrique ne permet pas d'extrapoler ces résultats sans questionnement. La réalisation d'études menées spécifiquement dans les populations de patients âgés fragiles (âge > 80 ans, insuffisant rénal) apparaît nécessaire pour évaluer leur tolérance en situation de « vie réelle » (2).

II. JUSTIFICATIF ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE

1. Justificatif de l'étude

Il est donc aujourd'hui établi que les nouveaux anticoagulants oraux ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA. Cependant, il existe incontestablement un manque de recul et de données scientifiques concernant le sujet âgé. Il nous a paru intéressant de relever un premier état des lieux des prescriptions chez les sujets âgés hospitalisés en gériatrie.

Nous formulons donc l'hypothèse qu'il existe un certain nombre de patients pour lesquels les prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux en gériatrie sont non-conformes aux recommandations des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) du Rivaroxaban et du Dabigatran ; et aux recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Parmi les prescriptions conformes aux textes précédents, nous formulons également l'hypothèse qu'il existe des imprudences de prescription (définies à partir de critères préétablis) chez les sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie.

2. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude a été de relever les prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux non conformes aux recommandations de l'ANSM et aux RCP du Dabigatran et du Rivaroxaban dans le cadre de la FA chez les sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie. L'objectif secondaire était de mettre en évidence, parmi les prescriptions conformes, des prescriptions paraissant imprudentes aux yeux des gériatres à travers les réserves des recommandations, les consensus et l'avis d'un comité d'experts local en juillet 2013.

III. MATÉRIEL ET MÉTHODE

CONCEPTION ET ORGANISATION DE L'ÉTUDE

1. Type d'étude

Cette étude organisée au sein du pôle de gériatrie du CHU de Nantes est une étude rétrospective, observationnelle, descriptive, non interventionnelle, monocentrique et non randomisée.

L'inclusion des patients s'est faite sur une période de 5 mois de mars à juillet 2013.

2. Description de la population étudiée

2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients de plus de 75 ans (hommes et femmes) hospitalisés en court séjour gériatrique (66 lits) ou soins de suites gériatriques (88 lits), au CHU de Nantes sous traitement par NACO (XARELTO[®] ou PRADAXA[®]) pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (traitement introduit avant ou pendant l'hospitalisation) ont été inclus dans l'étude.

2.2. Recueil des données

Les patients incluables ont été screenés à l'aide du logiciel de soins « Clinicom », intégré au CHU de Nantes, qui nous a permis de relever les patients sous NACO et de remplir notre base de données.

Ces données concernent les patients au cours de leur hospitalisation. Elles ont été recueillies après l'hospitalisation, à l'aide des courriers médicaux disponibles dans le logiciel de soins.

3. Variables étudiées - Description détaillée des paramètres d'évaluation

Les variables recueillies concernaient d'abord les caractéristiques démographiques des patients : âge et sexe. Le motif d'hospitalisation a également été pris en compte.

Le mode de vie a été relevé en prenant en compte la présence ou non d'un aidant, le type de structure (domicile personnel, foyer logement, EHPAD, USLD) et les aides physiques intervenant au domicile des patients (infirmière diplômée d'état).

L'autonomie du patient a été étudiée à travers l'échelle d'autonomie de Katz pour les activités de base de la vie quotidienne : ADL [Annexe 8] ; et l'échelle des activités instrumentales courantes de la vie quotidienne IADL [Annexe 9]. L'échelle ADL a été cotée sur 6 points et a été définie comme pathologique lorsqu'elle était strictement inférieure à 6. L'échelle IADL a été cotée sur 8 points et a été définie comme pathologique lorsqu'elle était strictement inférieure à 8 (56)(57). L'autonomie relevée à travers ces deux échelles était l'autonomie habituelle des patients, avant leur entrée en hospitalisation.

La créatininémie et le poids ont été renseignés afin de calculer la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Trois catégories de patients ont été définies selon la valeur du débit de filtration glomérulaire : absence d'insuffisance rénale si DFG > 50ml/min, insuffisance rénale modérée si DFG entre 30 et 49ml/min et insuffisance rénale sévère en cas de DFG <30ml/min. Cette classification a été faite en accord avec la classification des différents essais thérapeutiques des NACO (6)(7). La clairance de la créatinine a également été évaluée à travers la formule de calcul MDRD.

Le poids, l'albuminémie (par néphélométrie) et l'indice de masse corporelle ont été relevés afin de renseigner le profil nutritionnel des patients inclus. Une dénutrition grave a été définie par une albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L et un indice de masse corporelle inférieur à 18 d'après les recommandations de la haute autorité de santé et les données de la littérature (58)(59).

Concernant les caractéristiques du traitement par NACO, étaient renseignées :

- le nom du traitement anticoagulant (Dabigatran-PRADAXA[®] ou Rivaroxaban-XARELTO[®]).
- le moment d'introduction : avant ou pendant l'hospitalisation en service de gériatrie.
- le type de prescripteur : médecin traitant, cardiologue, gériatre, autre médecin spécialiste.
- le dosage et la posologie.
- l'indication.
- s'il y a eu un switch avec les AVK ou non ; et si oui pourquoi (irrégularité de l'INR, mauvaise compliance à la surveillance biologique ou autre raison mentionnée).

Les traitements associés fréquemment responsables d'interactions médicamenteuses étaient relevés (à partir des essais cliniques mais également des RCP et des recommandations de l'ANSM) (6)(7)(10)(11).

- Les traitements cardiotropes : amiodarone, dronedarone, vérapamil, antiagrégants plaquettaires, héparine, bêtabloquants, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, statines et digitaliques.
- Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS et IRSNA) devant la possibilité de majoration du risque hémorragique en cas d'association, en présence d'une lésion à risque hémorragique.
- Certains antibiotiques : clarithromycine, érythromycine et autres macrolides, rifampicine.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons, la quinidine, les antifongiques azolés, les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, la ciclosporine, le ritonavir.

Enfin le nombre total de médicaments pris par chaque patient a été relevé. Corollaire d'une polyopathie fréquente en pratique gériatrique, la polymédication est un facteur de risque hémorragique reconnu comme l'ont démontrées des études de cohortes notant une relation entre risque hémorragique et nombre de médicaments co-prescrits avec l'AVK (5). Dans la littérature, l'évaluation quantitative définit le nombre de médicaments. Le seuil varie selon les auteurs. Les uns considèrent que 3 médicaments ou plus répondent à cette définition. Ce chiffre est retenu comme valeur seuil dans le score ISAR (Instrument de Screening des Aînés à Risque) (60). Jorgensen considère que 5 médicaments ou plus correspondent à une polymédication (61). Nous nous référerons à cette dernière définition car c'est celle qui est la plus utilisée dans les études épidémiologiques. Elle représente le nombre pivot au-delà duquel les risques d'effets indésirables sont fortement accrus (62).

L'index de comorbidité de Charlson [Annexe 10] évaluait le fardeau de morbidité. Ce score compile plusieurs pathologies pondérées en fonction de leur impact sur la survie. Le score est une variable de 0 à 30. Le fardeau de morbidité sera donc considéré comme important pour un score de Charlson supérieur ou égal à 3 (comme défini dans la littérature) (63)(64).

Les antécédents des patients ont été renseignés afin de nous permettre de calculer les scores de CHADS₂VASC₂, HASBLED et HEMORR₂HAGES.

Le score de CHADS₂VASC₂ est le score de référence dans l'indication et le choix d'un traitement anticoagulant chez les patients porteurs d'une FA non valvulaire. Un score de CHADS₂VASC₂ supérieur ou égal à 2 implique une indication théorique à un traitement par anticoagulant (AVK ou NACO) d'après les dernières recommandations de l'ESC (9).

Les scores HASBLED et HEMORR₂HAGES [Annexe 3 – Annexe 4] ont montré leur efficacité scientifique dans l'évaluation du risque hémorragique d'un patient sous traitement anticoagulant par AVK (24). Ils ont été calculés afin de nous donner une indication sur ce risque hémorragique. Un patient a été considéré comme présentant un sur-risque hémorragique lorsque le score HASBLED était supérieur ou égal à 3 (9)(24) et/ou lorsque le score HEMORR₂HAGES était strictement supérieur à 3. Une étude de Gage de 2006 atteste en effet que les patients ayant un score HEMORR₂HAGES supérieur ou égal à 4 sont des patients à haut risque hémorragique (25). L'étude AMADEUS évoquait qu'un score

HEMORR2HAGES supérieur à 1 était associé à une augmentation de la mortalité toute cause confondue sans association significative à un sur-risque hémorragique (24).

D'autre part, nous avons relevé les antécédents pouvant être en lien avec des effets décrits dans les essais thérapeutiques des deux médicaments : antécédent de cardiopathie ischémique, pathologie digestive potentiellement hémorragique (reflux gastro-œsophagien, gastrite, œsophagite, antécédent d'ulcère gastroduodénal, antécédent d'hémorragie digestive, maladie ulcéreuse gastroduodénale évolutive), antécédent d'embolie systémique, insuffisance hépatique connue, un taux d'hémoglobine faisant suspecter une anémie non explorée (6)(7).

Les chutes récurrentes ont été relevées chez les patients. Elles ont été définies par l'existence d'au moins 2 chutes dans le mois précédant la prescription de NACO (65)(66)(67). D'après les références de la HAS, les antécédents de chute grave ont également été relevés : ostéoporose sous-jacente, antécédent de chute avec temps passé au sol supérieur à 1 heure, antécédent de traumatisme grave, isolement social, prise d'un traitement antithrombotique (68).

La démence fait partie des comorbidités et est attribuée à un risque augmenté de chutes et/ou de mauvaise observance en l'absence d'aidant (69). Le score du MMS (lorsqu'il était disponible) a été choisi pour évaluer la présence ou l'absence d'une démence modérée à sévère. Un score au MMS inférieur à 20/30 était considéré comme un critère de démence modérée à sévère d'après les recommandations de la HAS (70).

L'observance du traitement a été évaluée et définie à travers les critères suivants :

- La polymédication,
- Le lieu de vie (domicile ou structure médico-sociale),
- La présence ou non d'un aidant et/ou d'une infirmière à domicile pour la préparation et/ou l'aide à la prise des traitements,
- La présence d'un déficit visuel sévère,
- La présence d'une démence modérée à sévère.

4. Objectif principal : Évaluation de la non-conformité des prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux en gériatrie dans la fibrillation auriculaire

La non-conformité est définie par tout écart par rapport aux normes, pratiques, procédures ou réglementations.

4.1. Références ayant permis de définir les critères de non-conformité

La non-conformité des prescriptions de NACO (Rivaroxaban et Dabigatran) a été évaluée selon des critères basés uniquement sur les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) de 2012 (8)(10)(11).

4.2. Description des critères de prescriptions non-conformes

○ Prescription dans le cadre d'une contre-indication aux anticoagulants

Saignement actif, trouble de l'hémostase, lésion organique susceptible de saigner décrite dans les RCP (ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, hémorragie intracrânienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artério-veineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale), atteinte hépatique contre-indiquant un anticoagulant.

○ FA autre que non valvulaire, prothèse mécanique valvulaire

- **Insuffisance rénale contre-indiquant la prescription**

Clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min pour le Dabigatran et inférieure à 15 ml/min pour le Rivaroxaban selon la seule formule actuellement autorisée : Cockcroft.

- **Interactions médicamenteuses contre-indiquant le traitement**

Doses anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique de l'acide acétylsalicylique ; la phénylbutazone ; la prescription d'un autre anticoagulant sauf dans le cadre d'un relais NACO vers AVK. Concernant le Dabigatran, des contre-indications spécifiques existent : ciclosporine, tacrolimus, antifongiques azolés, dronédarone.

- **Non-respect du dosage**

Prescription d'une dose non conforme aux recommandations des RCP.

- **Non-respect de l'adaptation des doses dans certaines situations**

Concernant le Dabigatran, les doses doivent être adaptées (diminuées) chez les patients de plus de 80 ans et en cas d'association au vérapamil. Pour le Rivaroxaban, la dose doit être diminuée en cas de clairance entre 15 et 49 ml/min selon Cockcroft.

- D'autres critères de non-conformité classés dans la catégorie « autre ».

La prescription de nouveaux anticoagulants oraux a été évaluée de manière binaire « conforme / non conforme » selon les critères sus-cités. Dans un second temps, les motifs de prescription non-conformes ont pu être étudiés.

Critères de non-conformité

- Prescription dans le cadre d'une contre-indication aux anticoagulants
 - ✓ saignement actif
 - ✓ trouble de l'hémostase
 - ✓ lésion organique susceptible de saigner décrite dans les RCP
 - ✓ atteinte hépatique contre-indiquant un anticoagulant
- FA autre que non valvulaire, prothèse mécanique valvulaire
- Insuffisance rénale contre-indiquant la prescription
 - ✓ Dabigatran : clairance de la créatinine selon Cockroft inférieure à 30ml/min
 - ✓ Rivaroxaban : clairance de la créatinine selon Cockroft inférieure à 15ml/min
- Interactions médicamenteuses contre-indiquant le traitement
 - ✓ Doses anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique de l'acide acétylsalicylique
 - ✓ Phénylbutazone
 - ✓ Prescription d'un autre anticoagulant sauf dans le cadre d'un relais NACO vers AVK
 - ✓ Contre-indications spécifiques au Dabigatran : ciclosporine, tacrolimus, antifongiques azolés, dronédarone
- Non-respect ou non adaptation du dosage
 - ✓ Doses non conformes aux indications des RCP
 - ✓ Dabigatran : âge > 80 ans, association au vérapamil
 - ✓ Rivaroxaban : clairance selon Cockroft entre 15 et 49 ml/min
- Autres non-conformités

5. Objectif secondaire : Évaluation des prescriptions imprudentes de nouveaux anticoagulants oraux en gériatrie dans la fibrillation auriculaire

En tant que gériatres, il nous a paru nécessaire et intéressant de relever les prescriptions imprudentes de ces nouveaux médicaments. En effet, parmi les prescriptions conformes aux recommandations, certaines situations peuvent être discutées quant à leur pertinence dans des populations de sujets âgés fragiles.

Nous décrivons ici les références qui nous ont permis d'établir les critères de prescriptions imprudentes ; ainsi que nos critères d'imprudence en justifiant leur choix.

5.1. Références ayant permis de définir les critères de prescriptions imprudentes

- Validation d'un comité d'experts local du CHU de Nantes en juillet 2013. Le comité d'experts était composé du Professeur Gilles Berrut et du Docteur Pascal Chevalet (Gériatrie), du Docteur Catherine Ternisien (Laboratoire d'hémostase), du Docteur Dominique El Kouri (Urgences), du Docteur Jean-Pierre Gueffet (Cardiologie) et du Docteur Julien Mahé (Pharmacovigilance).
- Réserves stipulées dans les RCP et dans les recommandations de l'ANSM (8).
- Recommandations de l'EHRA (European Heart Rythm Association) de mai 2013 (71).
- Recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology) 2010 et de la mise à jour de 2012 axée sur la gestion de la fibrillation auriculaire (19)(72).
- Consensus d'experts de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie et de la Société Française de Cardiologie datant de juillet 2013 (2).

5.2. Description des critères de prescriptions imprudentes

○ **Switch d'un traitement par AVK vers un traitement par NACO sans indication**

Les indications de modification thérapeutique mentionnées dans les textes sus-cités sont un INR labile et/ou une compliance difficile à la surveillance biologique.

○ **La présence d'une pathologie digestive à risque hémorragique pour laquelle un traitement par AVK paraît plus sûr (6)(7)**

Il existe en effet un sur-risque d'hémorragie digestive dans les études en cas de traitement par NACO comparé à la Warfarine. Les pathologies digestives repérées comme étant à risque hémorragique sont : le reflux gastro-œsophagien, l'œsophagite, la gastrite, l'antécédent d'ulcère gastroduodénal, la maladie ulcéreuse gastroduodénale évolutive, l'antécédent d'hémorragie digestive.

○ **Une clairance de la créatinine selon Cockcroft entre 15 et 29 ml/min et un traitement par Rivaroxaban**

En effet, ces patients ont été exclus de l'étude ROCKET-AF, bien que les études de phase II aient montré que leur utilisation était possible dans cette population, et que l'AMM le permet. Le jury a néanmoins estimé que la littérature ne permet pas de valider l'utilisation du Rivaroxaban chez des patients ayant une clairance entre 15 et 29 ml/min selon Cockcroft.

○ **Une non diminution de doses dans certaines circonstances**

- Chez les patients âgés de 75 à 79 ans, en cas de prescription de Dabigatran, il a été retenu que l'association à au moins un facteur de risque hémorragique devait aboutir à une diminution de la posologie à 110mg deux fois par jour. Les facteurs de risque hémorragiques retenus sont une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50ml/min selon Cockcroft), un poids inférieur à 50Kgs, la présence d'une gastrite, d'une œsophagite ou d'un

reflux gastro-œsophagien, l'association à un traitement par amiodarone, un score HASBLED supérieur ou égal à 3.

- Concernant le Rivaroxaban, une diminution de dose à 15mg par jour est préconisée quand le score HASBLED est supérieur ou égal à 3.

Le score HASBLED est le score de risque hémorragique recommandé par les Sociétés Française et Européenne de Cardiologie (19). Le score HEMORR2HAGES qui a été étudié chez des personnes âgées en moyenne de 80 ans est plus approprié pour évaluer le risque hémorragique des patients âgés recevant des AVK (2). Cependant, aucune recommandation ou consensus n'évoque le score HEMORR2HAGES dans la prise en compte de l'évaluation du risque hémorragique chez les patients sous NACO, c'est pourquoi le jury ne l'a pas non plus pris en compte dans ce travail, en tant que critère de prescription imprudente.

- **La présence d'associations médicamenteuses majorant le risque hémorragique**

Concernant le Dabigatran, les médicaments suivants ont été relevés : clarithromycine, érythromycine, rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénitoïne, ritonavir, AINS, quinidine.

Concernant le Rivaroxaban, les médicaments suivants ont été relevés : rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénitoïne, ritonavir, antifongiques azolés, AINS, dronédarone, quinidine.

- **Une anémie non explorée**

Une anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé. Il a en effet été constaté, en particulier dans l'étude ROCKET-AF, une augmentation du taux d'anémie chez les patients traités par Rivaroxaban versus ceux traités par Warfarine (7).

- **Un âge supérieur à 90 ans**

Aucune donnée de la littérature ne concerne cette population. Cet âge extrême a donc été choisi, en accord avec le comité d'experts, afin d'alerter sur l'absence de données scientifiques, et donc le risque potentiel des traitements chez ces sujets très âgés.

- **Un poids inférieur à 40Kgs**

Sur le même principe, aucune étude n'a prise en compte des patients d'un tel poids, c'est pourquoi il nous a paru nécessaire de les intégrer dans les prescriptions imprudentes.

- **Une hypoalbuminémie documentée par néphélométrie ≤ 25 g/L**

Le comité d'experts a choisi de définir cette valeur d'albuminémie pour mettre en avant la gravité de la dénutrition. Selon une étude de 2010, il a été défini qu'une albuminémie inférieure à 25 g/L définissait une dénutrition grave (59). Il s'agit également de mettre en avant les cas extrêmes et d'évoquer les imprudences compte-tenu du peu de données bibliographiques à ce sujet. La forte liaison du Rivaroxaban à l'albumine expose à un risque hémorragique majoré en cas d'hypoalbuminémie sévère, ce qui a également motivé ce critère d'imprudence.

- **Une instabilité de la fonction rénale avec risque d'insuffisance rénale aigue**

Une instabilité de la fonction rénale avec risque d'insuffisance rénale aigue fait prendre le risque d'une accumulation du produit et donc d'une majoration du risque hémorragique. Il n'a pas été possible de définir clairement et scientifiquement la présence d'un risque d'insuffisance rénale aigue. Le risque d'insuffisance rénale aigüe a été défini (en accord avec le comité d'experts) par :

- la présence dans les antécédents du patient âgé de certaines pathologies pouvant être à risque d'insuffisance rénale aigue comme l'insuffisance cardiaque associée à une insuffisance rénale chronique ; ou la démence sévère.

- la connaissance d'au moins un épisode d'insuffisance rénale aigue dans les antécédents du patient nous a également fait suspecter un risque accru d'insuffisance rénale aigue.

Le risque d'insuffisance rénale aigue sera justifié au cas par cas.

- **La présence de chutes récurrentes et d'un score de CHADS2VASC2 strictement inférieur à 4**

En accord avec le comité d'experts et les données de la littérature, il a été défini que la présence de chutes récurrentes (au moins deux chutes dans le mois précédant la prescription) (65)(66)(67) et un score de CHADS2VASC2 strictement inférieur à 4 était une prescription imprudente. En se référant aux recommandations de l'ESC 2012, un score de CHADS2VASC2 strictement inférieur à 4 confère un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique de 1 à 4% par an en l'absence de traitement (9). L'étude de Gage de 2005 traitait du risque hémorragique intracrânien, sous Warfarine, chez le sujet à haut risque de chutes. Cette publication démontrait que le risque d'hémorragie intracrânienne (traumatique ou non) sous AVK était de 2.8% par an chez le patient à haut risque de chutes (73). Il nous a donc paru imprudent de prescrire un traitement par NACO chez des patients présentant des chutes récurrentes et un score CHADS2VASC2 < 4 avec a priori un risque d'hémorragie intracrânienne d'environ 3% pour une diminution faible, sous anticoagulant, des AVC ischémiques.

- **La prescription de Dabigatran chez un patient porteur d'une cardiopathie ischémique**

L'essai RE-LY a en effet mis en avant un sur-risque de cardiopathie ischémique chez les patients sous Dabigatran. Il nous a donc paru imprudent d'introduire du Dabigatran chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique documentée (6).

- **L'association à une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires plus d'un mois après un évènement ischémique coronarien**

- **L'association avec un antiagrégant plaquettaire plus d'un an après un évènement ischémique coronarien ou après un évènement ischémique non coronarien stabilisé**

Ces critères d'imprudence ont été définis en accord avec les recommandations de la Société Française de Cardiologie et l'avis du cardiologue de notre comité d'experts (19)(72)(71).

- **Un risque d'observance aléatoire du fait d'un environnement familial ou professionnel inadapté dans le cadre**

- d'une démence modérée à sévère définie par un MMS < 20/30 d'après les recommandations de la HAS (70).

- d'un déficit visuel sévère. Un déficit visuel sévère a été défini par la présence d'une atteinte visuelle bilatérale de type cataracte ou dégénérescence maculaire liée à l'âge, une cécité uni ou bilatérale ou toute autre cause mentionnée comme atteinte visuelle sévère dans les courriers d'hospitalisation.

Critères de prescriptions imprudentes

- Switch d'un traitement par AVK vers un traitement par NACO sans indication
- Pathologie digestive à risque hémorragique pour laquelle un AVK semble plus sûr
- Rivaroxaban et clairance de la créatinine selon Cockcroft entre 15 et 29 ml/min
- Non diminution de doses dans certaines circonstances
 - ✓ Dabigatran et âge entre 75 et 79 ans : association à au moins un facteur de risque suivant → poids < 50 Kgs, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, insuffisance rénale modérée, association à l'amiodarone, HASBLED ≥ 3
 - ✓ Rivaroxaban et HASBLED ≥ 3
- Associations médicamenteuses majorant le risque hémorragique
 - ✓ Dabigatran : clarithromycine, érythromycine, rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénitoïne, ritonavir, AINS, quinidine
 - ✓ Rivaroxaban : rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénitoïne, ritonavir, antifongiques azolés, AINS, dronédarone, quinidine
- Anémie non explorée
- Age supérieur à 90 ans
- Poids inférieur à 40 Kgs
- Instabilité de la fonction rénale avec risque d'insuffisance rénale aiguë
- Hypoalbuminémie documentée (en néphélométrie) ≤ 25 g/L
- Chutes récurrentes (≥ 2 chutes dans le mois précédant la prescription) et score de CHADS2VASC2 < 4
- Dabigatran et cardiopathie ischémique documentée
- Association avec une bithérapie d'AAP plus d'un mois après un évènement ischémique coronarien
- Association avec un AAP plus d'un an après un évènement ischémique coronarien ou après un évènement ischémique non coronarien stabilisé
- Risque d'observance aléatoire du fait d'un environnement familial ou professionnel inadapté dans le cadre
 - ✓ D'une démence modérée à sévère
 - ✓ D'un déficit visuel sévère

IV. RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

1.1. Caractéristiques démographiques des patients

Vingt-six patients ont été inclus dans l'étude.

Deux patients sont décédés au cours du recueil de données.

Quatre-vingt-un pour cent des patients étaient des femmes [Figure 11].

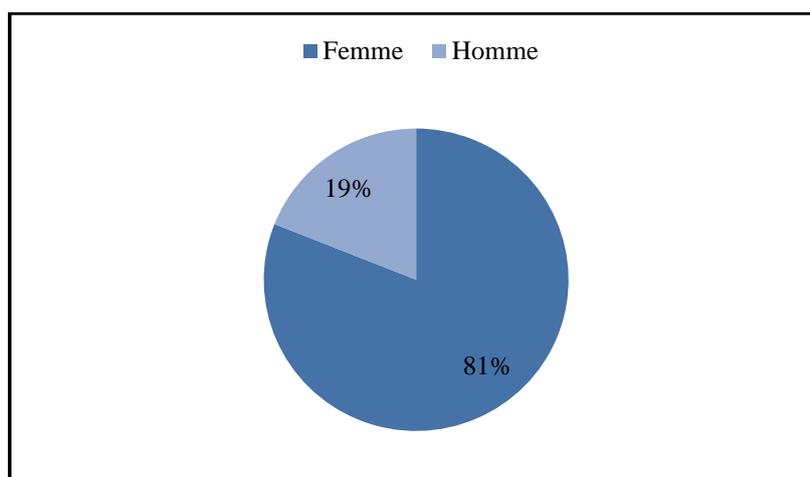


Figure 11 : Répartition des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon le sexe (n=26).

La moyenne d'âge des patients était de 86,4 ans pour un minimum de 76 ans et un maximum de 95 ans. Vingt-cinq pour cent des patients étaient âgés de plus de 90 ans ; 66,7% étaient âgés de 80 à 89 ans et 8,3% étaient âgés de 75 à 79 ans (n=26) [Figure 12].

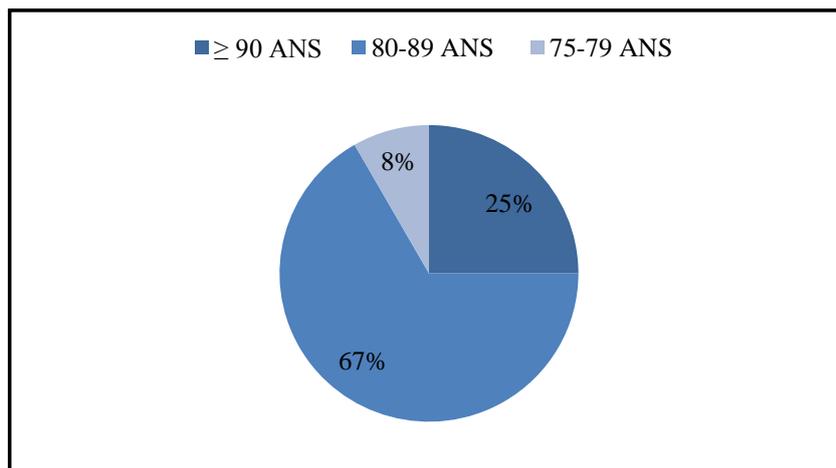


Figure 12 : Répartition des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur âge (n=26).

1.2. Evaluation nutritionnelle

Le profil nutritionnel des patients a été évalué à travers le poids, l'albuminémie et l'indice de masse corporelle (IMC).

1.2.1. Poids

Le poids moyen de nos patients était de 62,4Kgs (n=22). Le minimum était de 41Kgs et le maximum de 85Kgs. Quatorze pour cent des patients avaient un poids entre 41 et 49Kgs ; quatre-vingt-six pour cent des patients avaient un poids supérieur ou égal à 50Kgs (n=22). Aucun patient ne présentait un poids inférieur à 40Kgs [Figure 13].

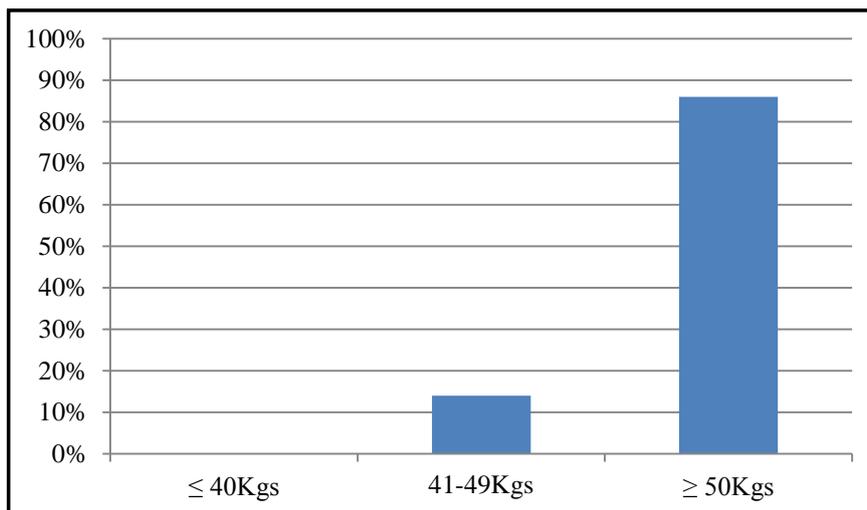


Figure 13 : Répartition des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur poids (n=22)

1.2.2. Albuminémie

Concernant l'albuminémie (n=24) notée en grammes par litre et mesurée par néphélométrie ; la moyenne était de 31 g/L pour un maximum de 38 g/L et un minimum de 21 g/L. Seize virgule sept pour cent des patients présentaient une dénutrition grave et avaient une albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L.

Hypoalbuminémie et syndrome inflammatoire

Parmi les 4 patients ayant présenté une albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L au moment du recueil de données, deux avaient un syndrome inflammatoire aigu associé. Pour un patient, la mesure de l'albuminémie n'a pas été réalisée au moment de l'introduction du traitement par NACO mais au cours de l'hospitalisation en gériatrie, sachant que le NACO avait été introduit par un autre médecin spécialiste, avant le passage en service de gériatrie. Pour le deuxième patient, le traitement par Rivaroxaban a été introduit dans un service de gériatrie au cours d'un épisode aigu avec syndrome inflammatoire marqué. Le recueil des données a permis de relever un contrôle de l'albuminémie à 2 mois de l'introduction, normalisé.

1.2.3. Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle n'a pas pu être pris en compte du fait d'un nombre trop important de données manquantes.

1.3. Fonction rénale

La fonction rénale des patients a été évaluée grâce à la formule de Cockcroft et Gault et la formule de MDRD. Selon Cockcroft, 30,5% des patients avaient une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 ml/min ; 65% avaient une clairance comprise entre 30 et 49 ml/min et 4,5% avaient une clairance inférieure à 30 ml/min (n=23). Selon MDRD, 91% des patients avaient une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 ml/min (n=22) ; aucun patient n'avait une clairance inférieure à 30ml/min selon MDRD [Figure 14].

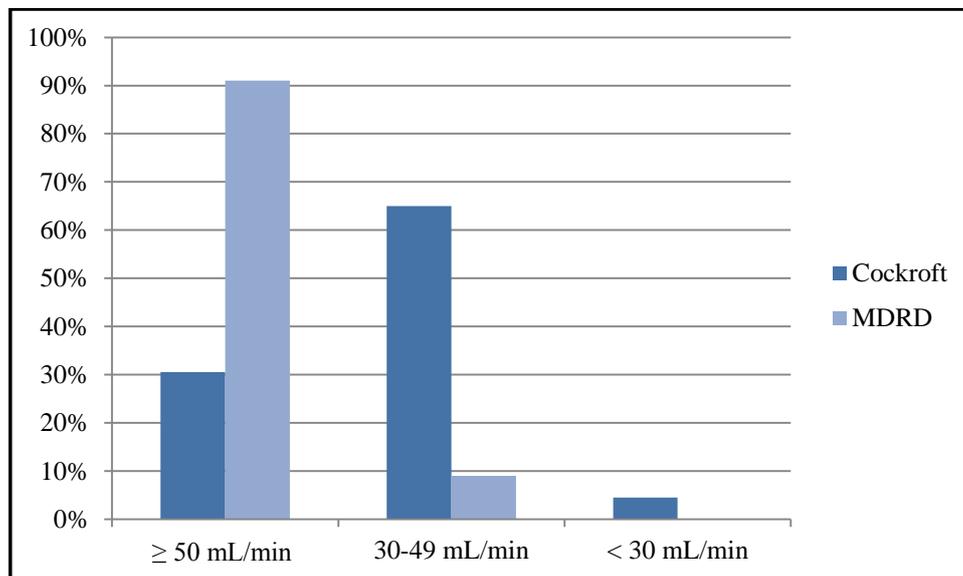


Figure 14 : Caractéristiques des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon la clairance de la créatinine : Cockcroft (n=23) et MDRD (n=22).

1.4. Mode de vie

(n=24)

Quatre-vingt-sept pour cent des patients vivaient à domicile ou en foyer logement. Une infirmière à domicile intervenait chez 45,8% d'entre eux. Vingt-cinq pour cent seulement des patients avaient un aidant à domicile. Douze virgule cinq pour cent des patients vivaient en EHPAD. Soixante-deux virgule cinq pour cent des patients bénéficiaient d'un pilulier pour la préparation et la délivrance des traitements, excluant ceux vivant en EHPAD [Figure 15].

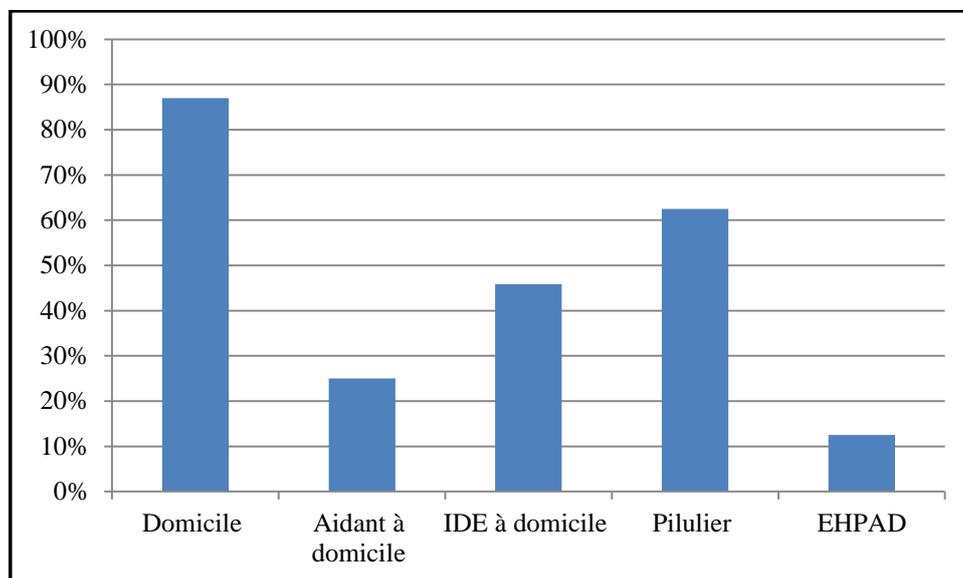


Figure 15 : Caractéristiques des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur mode de vie (n=24).

1.5. Autonomie

L'autonomie des patients a été évaluée à travers 2 échelles validées. L'ADL moyen était de 4,5 (n=24). Il a été identifié pathologique (<6) chez 50% des patients (n=24). L'IADL moyen était également de 4,5 (n=21). Il a été identifié pathologique (<8) chez 76,2% des patients (n=21) [Figure 16].

L'autonomie relevée à travers les échelles ADL et IADL était l'autonomie habituelle des patients et non celle au cours de l'hospitalisation.

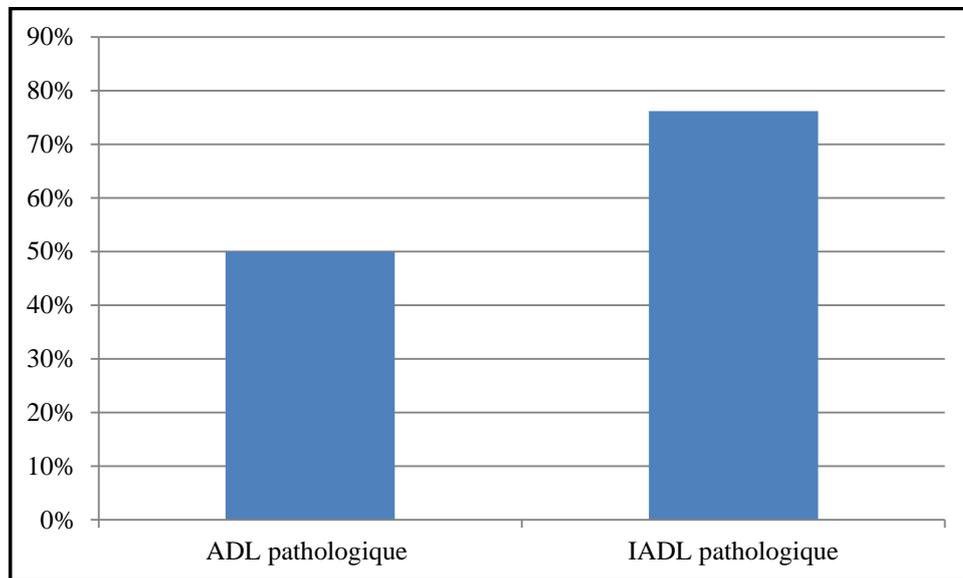


Figure 16 : Caractéristiques des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur autonomie : ADL (n=24) ; IADL (n=21).

1.6. Chutes

Les chutes récurrentes définies par la présence d'au moins 2 chutes dans le mois précédant la prescription de NACO ont été retrouvées chez 31,5% des patients (n=19).

Les antécédents de chutes graves ont été retrouvés chez 50% des patients (n=20).

1.7. Démence

Une démence modérée à sévère définie par un MMS inférieur à 20/30 a été mise en évidence chez 33,3% des patients (n=18).

1.8. Déficit visuel sévère

Un déficit visuel sévère a été retrouvé chez 50% des patients (n=18).

1.9. Autres antécédents contributifs

Vingt-trois pour cent des patients avaient présenté un AVC ischémique (n=26).

Aucun patient n'avait d'antécédent d'AVC hémorragique ou d'antécédent d'embolie systémique (n=26).

Quatre pour cent des patients avaient un antécédent d'hémorragie majeure ou d'hémorragie mineure (n=26).

Une pathologie digestive potentiellement hémorragique a été retrouvée chez 19,2% des patients (n=26). Deux patients avaient un antécédent de reflux gastroœsophagien, un patient avait un antécédent d'hémorragie digestive sous AVK, un patient avait un antécédent de gastrite et deux patients avaient un antécédent d'ulcère gastroduodéal.

Dix-neuf virgule deux pour cent des patients étaient porteurs d'une cardiopathie ischémique documentée (n=26).

L'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque ont été mises en avant chez 77% des patients (n=26). Soixante-six pour cent des patients avaient au moins un antécédent de décompensation cardiaque (n=26).

Huit pour cent des patients étaient diabétiques (n=26), 8% étaient porteurs d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (n=26), 11% étaient atteints de bronchite chronique obstructive (n=26) et 46% étaient porteurs d'une anémie non explorée (n=24). Seulement 3,8% des patients étaient porteurs d'une insuffisance hépatocellulaire (n=26).

[Figure 17].

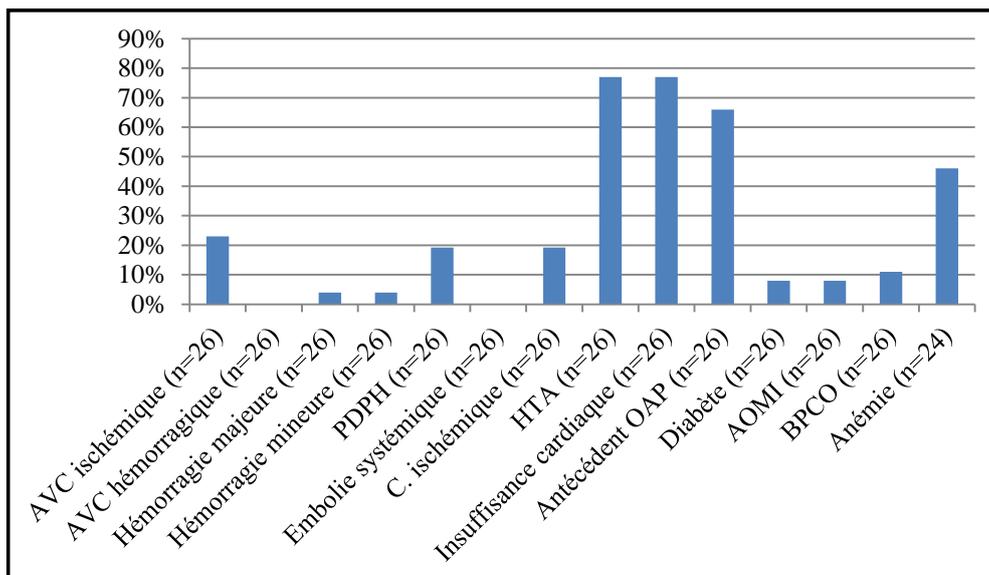


Figure 17 : Autres antécédents contributifs.

1.10. Comédications et interactions médicamenteuses

Le nombre moyen de médicaments par patient était de 8,25 (n=24). Les médicaments étaient principalement des cardiotropes avec par ordre de fréquence : les bêtabloquants (66,6%), les diurétiques (58%), l'amiodarone (29%), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (20,8%), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) (16,6%), les statines (16,8%), les antiagrégants plaquettaires (AAP) (12,5%), et enfin les digitaliques (4,2%). D'autres associations médicamenteuses sont à noter en particulier avec les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline (IRS) (20,8%) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (41,6%) [Figure 18].

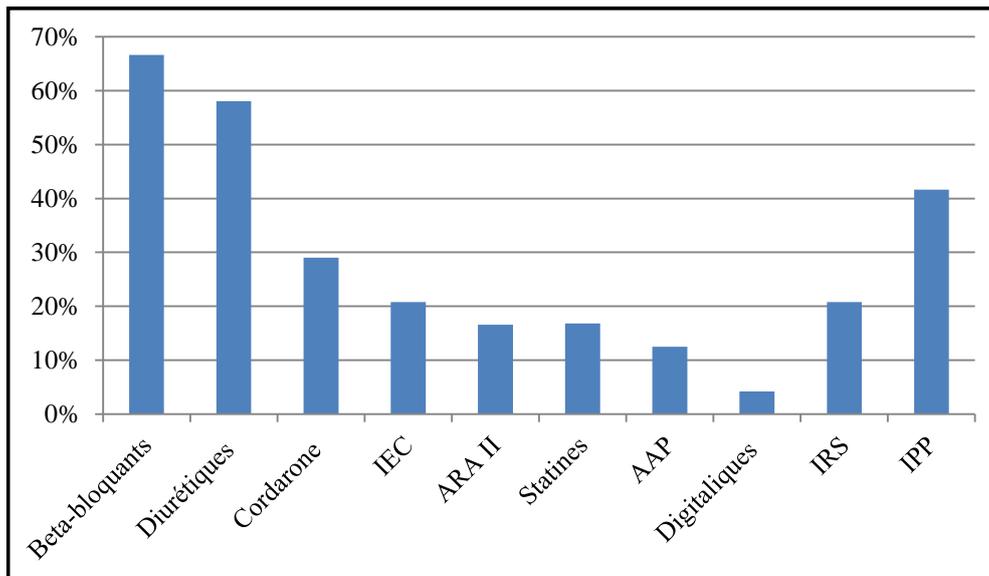


Figure 18 : Répartition des traitements associés aux nouveaux anticoagulants oraux.

2. Place des comorbidités

Les comorbidités ont été évaluées à travers l'indice de Charlson. Le fardeau de morbidité moyen des patients de notre étude était de 2,0 (n=26) pour un minimum de 0 et un maximum de 5. Le fardeau de morbidité a été considéré comme important et donc pathologique lorsqu'il était supérieur ou égal à 3 ; ce qui a concerné 27% des patients de notre étude (n=26).

3. Échelles de risque hémorragique et ischémique

Le score de CHADS2VASC2 (coté sur 9) moyen était de 5,1 pour un minimum de 3 et un maximum de 7. Quarante-huit pour cent des patients avaient un score de CHADS2VASC2 supérieur ou égal à 4 (n=26). Un seul patient avait un score de CHADS2VASC 2 inférieur à 4 (égal à 3) (n=26).

Le score HEMORR2HAGES moyen était de 2,4 pour un minimum de 1 et un maximum de 4. Douze virgule cinq pour cent des patients avaient un score de risque hémorragique HEMORR2HAGES haut défini comme étant strictement supérieur à 3 (n=24).

Le score HASBLED moyen était de 2,4 pour un minimum de 1 et un maximum de 5. Vingt-cinq pour cent des patients avaient un score hémorragique HASBLED haut défini comme étant supérieur ou égal à 3 (n=24).

[Figure 19]

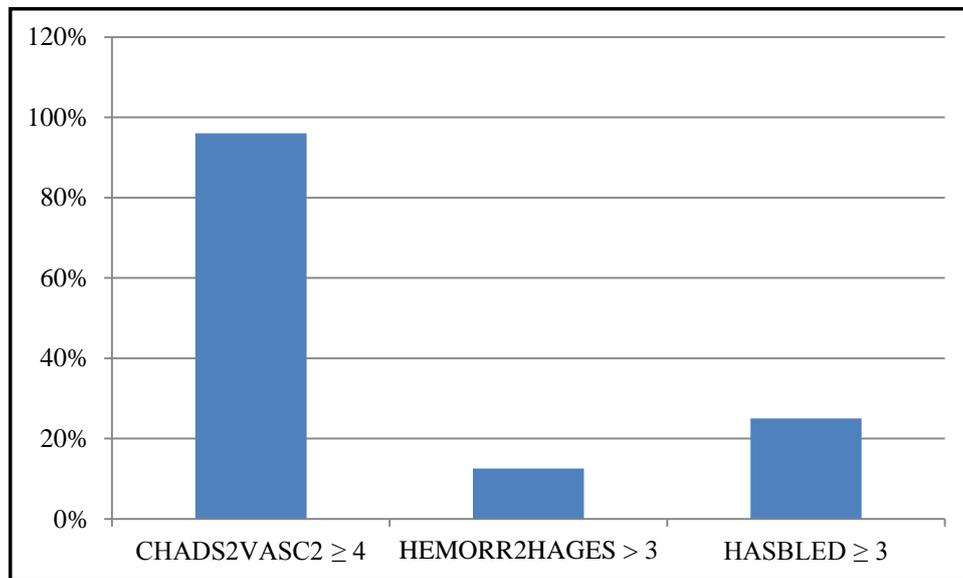


Figure 19 : Échelles de risque ischémique (CHADS2VASC2 n=26) et hémorragique (HEMORR2HAGES et HASBLED n=24) pathologiques dans une population de 26 patients sous nouveaux anticoagulants oraux.

4. Caractéristiques du traitement par nouveaux anticoagulants oraux

Concernant le type de traitement par NACO, 35% des patients étaient traités par du Rivaroxaban et 65% par du Dabigatran (n=26) [Figure 20].

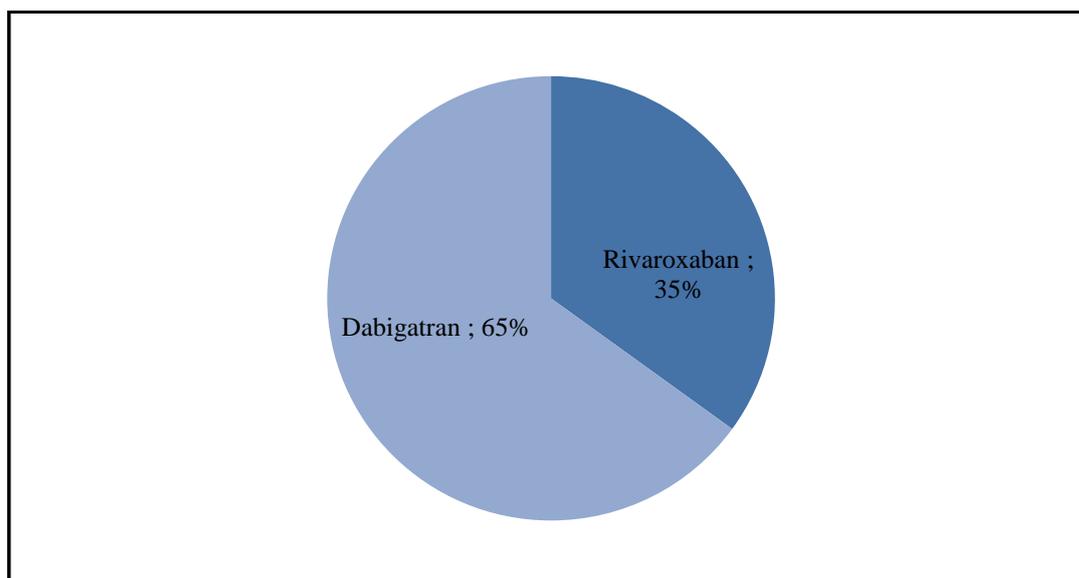


Figure 20 : Répartition des traitements par nouveaux anticoagulants oraux (n=26).

Trente-trois pour cent des prescriptions ont été initiées par un médecin traitant généraliste ; 43% par un médecin gériatre, 19% par un cardiologue et 5% par un autre médecin spécialiste hospitalier (n=21).

La prescription de NACO a été un switch du traitement par AVK chez 41,7% des patients. Les raisons relevées du switch sont soit une mauvaise compliance à la surveillance de l'INR, soit un INR labile sous AVK.

Toutes les prescriptions de NACO ont été faites dans le cadre d'une fibrillation auriculaire dont 58% de FA permanente (n=26). Aucune fibrillation auriculaire valvulaire n'a été relevée.

5. Prescriptions non-conformes

Parmi les 26 patients étudiés, 6 prescriptions se sont révélées être non-conformes aux recommandations des RCP et de l'ANSM, soit 23% des prescriptions [Figure 21].

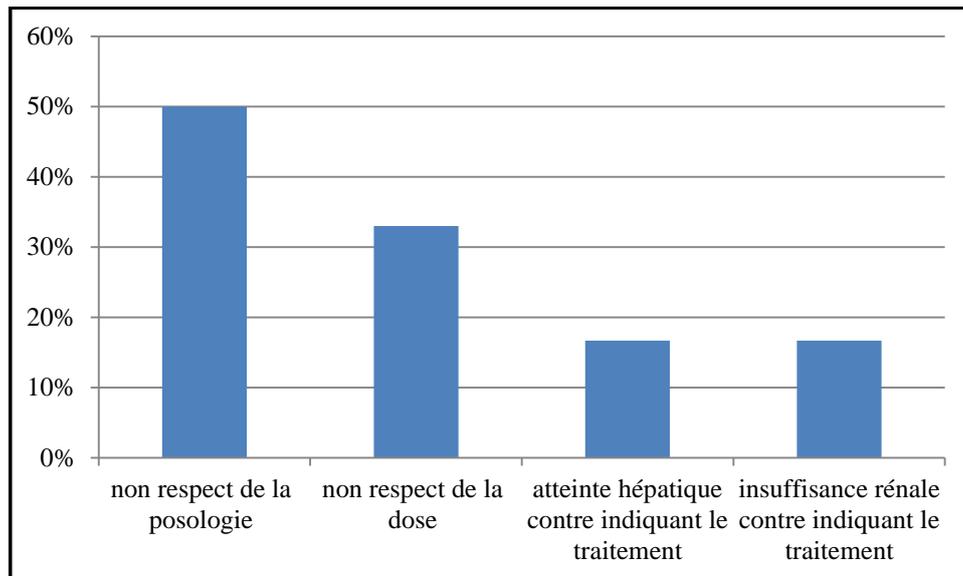


Figure 21 : Causes de non-conformité des prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux dans une population de 26 sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie.

5.1. Non-respect du dosage et/ou de la posologie

Concernant le Rivaroxaban, trois prescriptions ont été considérées comme non-conformes devant le non-respect de la dose du traitement. Les patients étaient traités par du Rivaroxaban et avaient une clairance de la créatinine selon Cockcroft supérieure à 50 ml/min. La dose recommandée est de 20mg par jour. Ces patients étaient traités par du Rivaroxaban à la posologie de 15mg par jour.

Concernant le Dabigatran, deux prescriptions étaient non-conformes devant le non-respect de la posologie de traitement recommandée. Un patient de plus de 80 ans était traité par du Dabigatran 150mg deux fois par jour alors que la posologie recommandée est de 110mg deux fois par jour au-delà de 80 ans. Un autre patient était traité par du Dabigatran 110mg par jour au lieu de 220mg par jour.

5.2. Atteinte hépatique contre-indiquant la prescription d'un anticoagulant

Une prescription a été relevée comme non-conforme devant la présence d'une atteinte hépatique contre indiquant la prescription d'un traitement anticoagulant. Il s'agissait d'une cirrhose avec carcinome hépatocellulaire, varices œsophagiennes et insuffisance hépatocellulaire (TP bas, foetor hépatique et stigmates cliniques d'insuffisance hépatocellulaire) chez un patient traité par du Dabigatran 110mg deux fois par jour.

5.3. Insuffisance rénale contre-indiquant la prescription

Un traitement par Dabigatran a été initié chez un patient ayant une clairance de la créatinine selon Cockcroft à 28ml/min au moment de la prescription.

Il est à noter que ce patient avait un deuxième critère de non-conformité avec un non-respect de la posologie de traitement recommandée ; il était traité par du Dabigatran 150mg deux fois par jour alors que la posologie recommandée est de 110 mg deux fois par jour au-delà de 80 ans.

5.4. Médecin prescripteur et devenir de la prescription

Cinq des six prescriptions non-conformes identifiées dans cette étude ont été initiées par un médecin gériatre. Une seule prescription non-conforme a été initiée par un autre médecin spécialiste.

Le patient traité par du Dabigatran 110mg par jour, dont la prescription avait été initiée par un autre médecin spécialiste, n'a pas eu de modification de posologie au cours de son hospitalisation en gériatrie.

Les prescriptions non-conformes par non-respect de la dose de Rivaroxaban selon la clairance de la créatinine n'ont pas été modifiées au cours de l'hospitalisation en gériatrie.

Les patients présentant une atteinte hépatique ou une insuffisance rénale sévère ont vu leur traitement stoppé au cours de l'hospitalisation en gériatrie.

6. Prescriptions imprudentes

Parmi les prescriptions conformes aux RCP et aux recommandations de l'ANSM, nous avons relevé des prescriptions imprudentes grâce à des critères prédéfinis.

Treize prescriptions ont été considérées comme imprudentes dans cette étude, parmi les 20 prescriptions conformes [Figure 22].

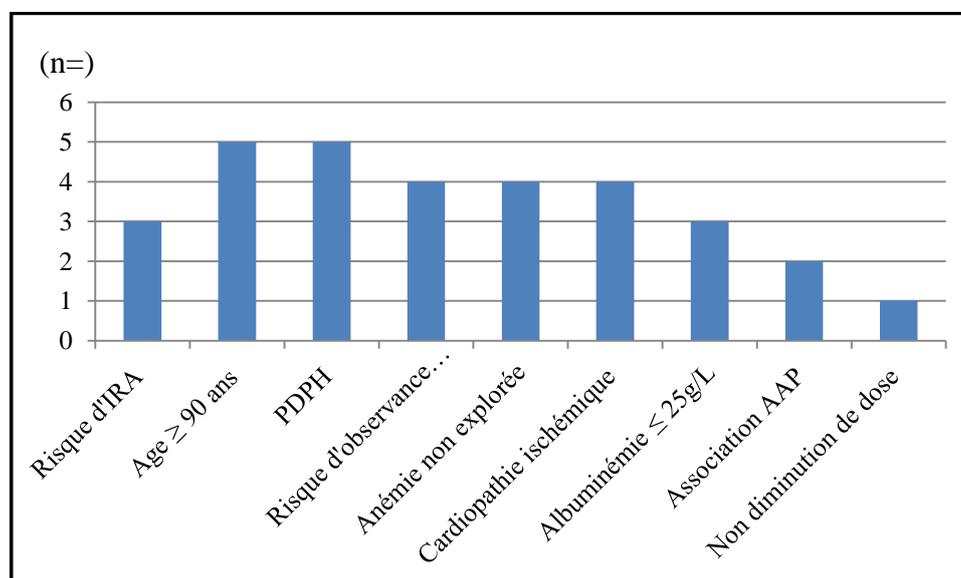


Figure 22 : Causes de prescriptions imprudentes de nouveaux anticoagulants oraux dans une population de 26 sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie.

6.1. Causes de prescriptions imprudentes

En moyenne, il existait 2,2 critères de prescriptions imprudentes par patient. Au minimum, il n'existait qu'un seul critère de prescription imprudente ; au maximum, il existait cinq critères de prescriptions imprudentes pour un même patient. Parmi les 17 prescriptions imprudentes, 8 prescriptions associaient plusieurs critères d'imprudence.

Les causes de prescriptions imprudentes, par ordre de fréquence étaient :

- l'âge supérieur ou égal à 90 ans (5 patients),
- la présence d'une pathologie digestive pour laquelle un AVK paraît plus sûr (5 patients). Il s'agissait du reflux gastro-œsophagien, d'une gastrite, d'un antécédent d'ulcère gastroduodénal et d'un antécédent d'hémorragie digestive basse sous AVK,
- la présence d'une anémie non explorée (4 patients),
- la prescription de Dabigatran chez un patient porteur d'une cardiopathie ischémique documentée (4 patients),
- une instabilité de la fonction rénale avec risque d'insuffisance rénale aiguë (3 patients). Deux patients avaient au moins un antécédent d'insuffisance rénale aiguë documentée. Un patient avait un antécédent d'insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale chronique modérée.
- une albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L (3 patients),
- le risque d'observance aléatoire du fait d'un environnement familial ou professionnel inadapté dans le cadre d'un déficit visuel sévère (3 patients),
- une association avec un antiagrégant plaquettaire plus d'un an après un événement ischémique coronarien ou après un événement ischémique non coronarien stabilisé (2 patients),

- le risque d'observance aléatoire du fait d'un environnement familial ou professionnel inadapté dans le cadre d'une démence modérée à sévère (1 patient)
- une non-diminution de dose en cas de prescription de Rivaroxaban et d'un score HASBLED supérieur ou égal à 3 (1 patient).

6.2. Médecin prescripteur et devenir de la prescription

Parmi les prescriptions imprudentes hospitalières, six ont été initiées par un médecin généraliste, trois par un service de gériatrie et trois par un cardiologue. Cinq données sont manquantes.

6.2.1. Prescription initiale par un médecin généraliste

Parmi les six prescriptions initiées par un médecin généraliste et définies comme imprudentes, quatre ont finalement été arrêtées au cours de l'hospitalisation en service de gériatrie. Les justifications d'arrêt ont été : une insuffisance rénale avérée ; une clairance de la créatinine « limite » ; une hémorragie digestive sous Dabigatran ; un âge extrême chez un patient fragile. Deux prescriptions imprudentes ont été maintenues. Les prescriptions maintenues étaient : un patient traité par du Rivaroxaban aux antécédents de reflux gastro-œsophagien et de démence modérée sans environnement familial ou professionnel adapté ; un patient sous Dabigatran avec un antécédent d'hémorragie digestive basse sous AVK.

Parmi les six prescriptions initiées par un médecin généraliste, et relevées imprudentes en service de gériatrie ; on estime que toutes étaient déjà imprudentes au moment de la prescription initiale.

6.2.2. Prescription initiale par un cardiologue

Parmi les prescriptions imprudentes et initiées par un cardiologue, toutes ont été maintenues en service de gériatrie. Un patient a été adressé vers son cardiologue à la sortie de l'hospitalisation pour discuter de l'indication du traitement par Dabigatran devant la présence de chutes et d'un score de CHADS2VASC2 égal à 4. Parmi les prescriptions initiées par un cardiologue, on estime que la prescription initiale était déjà imprudente dans les 3 cas. Les patients étaient tous traités par du Dabigatran. Un avait un antécédent de cardiopathie ischémique documentée ; un avait un risque d'observance aléatoire du fait d'un environnement familial ou professionnel inadapté dans le cadre d'un déficit visuel sévère ; un avait une albuminémie inférieure à 25 g/L.

6.2.3. Prescription initiale en gériatrie

Parmi les trois prescriptions imprudentes initiées en gériatrie, une seule a été maintenue, les deux autres ayant été stoppées au cours de l'hospitalisation durant laquelle le nouvel anticoagulant avait été introduit ; du fait d'une fonction rénale instable.

7. Décès

Deux patients sont décédés au cours du recueil de données. Les causes de décès identifiées sont un accident vasculaire cérébral ischémique massif et un choc cardiogénique. Les deux patients étaient traités par du Dabigatran 110mg deux fois par jour.

Les données concernant le médecin prescripteur ne sont pas renseignées.

Leur score de CHADS₂VASC₂ moyen était de 5,5.

Parmi ces deux patients, aucune prescription n'a été identifiée comme étant non-conforme.

Les prescriptions de Dabigatran chez ces 2 patients ont été intégrées aux prescriptions imprudentes. Un patient avait un antécédent de cardiopathie ischémique et l'autre avait un antécédent d'ulcère gastroduodénal.

Il est à noter le nombre important de données manquantes concernant ces patients.

V. DISCUSSION

Dans cette étude, 26 patients ont été inclus et étudiés. Nous avons identifié 23% de prescriptions non-conformes et 50% de prescriptions imprudentes parmi les prescriptions qui étaient conformes.

1. Les prescriptions non-conformes

La non-conformité des prescriptions a été établie grâce aux recommandations de l'ANSM et aux RCP du Rivaroxaban et du Dabigatran.

Trois paramètres interviennent dans notre étude comme menant à une prescription non-conforme. Il s'agit du non-respect de la posologie et/ou de la dose de traitement recommandée, la présence d'une atteinte hépatique contre-indiquant la prise d'un traitement anticoagulant et la présence d'une insuffisance rénale contre-indiquant la prescription de Dabigatran.

1.1. Non-respect de la posologie et/ou de la dose de traitement recommandée

Le non-respect de la posologie d'un traitement peut avoir des conséquences graves. Dans le cadre d'un traitement anticoagulant, ce mésusage peut entraîner un sur-risque hémorragique ou ischémique.

Les dosages et posologies des nouveaux anticoagulants oraux ont été définis et validés à travers de grands essais thérapeutiques (6)(7).

L'ANSM évoque que pour limiter la iatrogénie médicamenteuse chez les sujets âgés, en particulier en cas de traitement anticoagulant, il est indispensable de prendre en compte, avant toute prescription, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments ainsi que les données de pharmacovigilance (74). L'ensemble des paramètres

pharmacologiques est modifié au cours du vieillissement mais à des degrés divers selon les patients et avec des conséquences variables. Chez le sujet âgé, les modifications pharmacocinétiques (biodisponibilité, volume de distribution, métabolisme hépatique et élimination rénale) tendent à allonger la demi-vie d'élimination plasmatique et à augmenter les concentrations plasmatiques. L'adaptation posologique paraît donc indispensable afin de limiter au maximum le risque iatrogène de ces traitements (75).

Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, la posologie de Dabigatran recommandée est 110mg deux fois par jour. Il a en effet été considéré que l'âge supérieur à 80 ans était un facteur de risque hémorragique et les études en sous-groupes ont montré une augmentation du risque d'hémorragies majeures sous Dabigatran 150mg deux fois par jour chez les sujets de plus de 80 ans ; sachant que le taux d'hémorragies majeures était similaire à celui de la Warfarine sous Dabigatran 110mg deux fois par jour. Le RCP et les recommandations de l'ANSM s'accordent pour dire que la dose quotidienne de Dabigatran chez les patients âgés de plus de 80 ans doit être de 220mg, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population (8)(10).

1.2. Présence d'une atteinte hépatique contre-indiquant un traitement anticoagulant

Les hépatopathies sont fréquemment responsables de l'apparition d'anomalies de l'hémostase (76). L'insuffisance hépatocellulaire entraîne une diminution de la concentration sérique des facteurs de la coagulation (77). Une hépatopathie sévère CHILD B ou C ou une hépatopathie associée à un risque hémorragique augmenté de manière significative contre indique un traitement anticoagulant devant le sur-risque hémorragique encouru (78). La décision de débiter ou de continuer un traitement anticoagulant chez un patient présentant une insuffisance hépatique doit être prise en fonction du rapport bénéfice-risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations paraissant à risque chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire sont les lésions ulcéreuses gastroduodénales et les varices œsophagiennes. La fonction hépatique (Temps de Prothrombine – TP) devra être systématiquement évaluée avant de débiter un traitement anticoagulant et surveillée régulièrement.

1.3. Insuffisance rénale contre-indiquant la prescription

La prescription de Dabigatran chez un patient porteur d'une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine selon Cockcroft inférieure à 30ml/min expose à un sur-risque hémorragique non négligeable. Les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ont été systématiquement exclus des essais thérapeutiques. Il est clairement stipulé que le Dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (10).

Dans les grands essais thérapeutiques, c'est la formule de Cockcroft et Gault qui a été utilisée pour le calcul de la clairance de la créatinine des patients. C'est donc ce calcul qui doit être pris en compte au moment de la décision thérapeutique et au cours du suivi. On ne peut pas extrapoler les résultats de RE-LY et ROCKET-AF en utilisant le MDRD. Cette formule a tendance à surévaluer la fonction rénale (79) et son utilisation pourrait donc fausser l'évaluation du débit de filtration glomérulaire et majorer le risque hémorragique. Dans les RCP, les recommandations de l'ESC, de l'ANSM et le récent consensus de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie et la Société Française de Cardiologie, il est clairement recommandé d'utiliser la formule de Cockcroft pour l'évaluation et la surveillance de la fonction rénale des patients sous nouveaux anticoagulants oraux (2)(9)(10)(11)(19).

2. Les prescriptions imprudentes

En tant que gériatres, et compte-tenu de la spécificité de nos patients, il nous a paru nécessaire de discuter certaines imprudences liées à la prescription de nouveaux anticoagulants oraux. Il est établi que leur utilisation est possible. Le manque de données scientifiques chez les sujets âgés ainsi que le manque de recul face à ces nouvelles molécules doit mener à la prudence. Grâce aux réserves mentionnées dans la littérature, aux recommandations et consensus, et à la réflexion d'un comité d'experts local en juillet 2013, nous proposons des critères d'imprudence. Le but étant de proposer une réflexion sur le risque thérapeutique potentiel de ces traitements dans une population de sujets fragiles.

2.1. Instabilité de la fonction rénale et risque d'insuffisance rénale aigue

2.1.1. Généralités

La fonction rénale du patient, par calcul de la clairance de la créatinine, doit absolument être évaluée à l'introduction du traitement et surveillée de manière régulière afin d'adapter les posologies voire arrêter le traitement si besoin (8). La formule à utiliser est celle de Cockcroft et Gault car c'est celle-ci qui a été prise en compte dans les différents essais (2)(6)(7). La littérature s'accorde pour dire que chez le sujet âgé, les nouveaux anticoagulants oraux doivent être contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine selon Cockcroft inférieure à 30ml/min (2)(3)(5)(40). Les précautions à prendre selon la clairance de nos patients sont d'autant plus justifiées qu'il n'existe à ce jour pas d'antidote efficace en routine (5). En cas de prescription de nouveaux anticoagulants oraux chez un patient présentant une insuffisance rénale sévère, il existe un risque hémorragique important par accumulation du produit (10)(11). Le Dabigatran est le seul NACO dialysable (6)(50).

2.1.2. Risque hémorragique lié à l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale confère un sur-risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulant (80)(81). La difficulté de prise en charge des patients présentant une insuffisance rénale sévère réside donc dans l'évaluation précise du rapport bénéfice-risque du traitement.

Une étude de 2009 atteste que chez les patients de plus de 75 ans, une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine selon MDRD inférieure à 60ml/min/1.73m² est un facteur significatif de majoration du risque hémorragique chez les patients sous traitement anticoagulant pour une FA (82). D'après une autre étude, un antécédent d'insuffisance rénale aigue (ou d'insuffisance hépatocellulaire) était associé de manière statistiquement significative à un risque de saignement majeur sous traitement anticoagulant (82)(83).

2.1.3. Fonction rénale labile et risque hémorragique

Dans notre étude, trois patients avaient une fonction rénale estimée labile avec un risque d'insuffisance rénale aigue. Le risque d'insuffisance rénale aigue a été évalué de manière arbitraire devant l'absence de définition claire et scientifique. Les patients ayant un antécédent d'insuffisance rénale aigue ou une pathologie chronique à risque d'insuffisance rénale aigue ont été considérés comme des patients ayant une fonction rénale instable.

Chez des patients ayant une fonction rénale permettant la prescription initiale de NACO (> 30ml/min selon Cockcroft), il paraît nécessaire de bien prendre en compte les antécédents d'insuffisance rénale aigue et les comorbidités pouvant être considérées comme des facteurs de risque de décompensation de la fonction rénale. En effet, en cas de pathologie aigue, une insuffisance rénale aigue sous traitement par nouveaux anticoagulants oraux peut entraîner une accumulation du produit et donc accroître le risque hémorragique. Nous avons donc considéré que la prescription de nouveaux anticoagulants oraux chez des patients présentant une instabilité de la fonction rénale avec risque d'insuffisance rénale aigue était imprudente. Une bonne évaluation du rapport bénéfice-risque paraît indispensable.

Peu de données sont disponibles concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Compte-tenu de l'implication de l'insuffisance rénale à la fois comme facteur de risque ischémique et hémorragique, des essais portant sur les patients insuffisants rénaux paraîtraient nécessaires afin d'aider les praticiens à prendre leur décision (81).

De plus, il n'existe aucune donnée sur le risque hémorragique associé à l'insuffisance rénale aigue. La conduite à tenir en pratique peut être complexe à définir.

2.2. Age supérieur ou égal à 90 ans

Cinq de nos patients étaient âgés de plus de 90 ans. L'âge est un facteur de risque de saignement mais ne suffit pas à individualiser une population de sujets fragiles et ne doit pas mener à une sous-prescription (5). C'est seulement au-delà de 85 ans que l'âge apparaît comme facteur indépendant de risque hémorragique accru chez les patients traités par AVK.

Avant, l'avancée en âge confère un risque de saignement plus important sous AVK mais probablement plus lié aux comorbidités qu'au seul traitement anticoagulant (84). Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement chez le sujet très âgé. Nous ne disposons donc d'aucune donnée sur ce type de population. Il nous a donc paru important d'évoquer ici l'imprudence des prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux chez les patients âgés de plus de 90 ans devant : la majoration du risque hémorragique liée de manière indépendante à l'âge ; l'absence d'étude sur des sujets d'un âge extrême ; et l'absence de recul suffisant sur ces nouvelles molécules. Dans l'essai ROCKET-AF, 38% des patients étaient âgés de plus de 75 ans. Dans l'essai RE-LY, 40% des patients étaient âgés de plus de 75 ans. Aucune donnée n'est renseignée quant aux patients plus âgés. Le taux de patients âgés de plus de 85 ans par exemple n'est pas disponible dans les études publiées.

2.3. Pathologie digestive potentiellement hémorragique

Dans les grands essais cliniques, il a clairement été relevé que les NACO majoraient le risque d'hémorragies digestives comparés à la Warfarine (6)(7). Les pathologies digestives repérées comme potentiellement hémorragiques sont : le reflux gastro-œsophagien, l'œsophagite, la gastrite, l'antécédent d'ulcère gastroduodénal, la maladie ulcéreuse gastroduodénale évolutive, l'antécédent d'hémorragie digestive. Dans ce cadre-là, il nous paraît imprudent de prescrire un NACO compte-tenu des résultats des essais cliniques. Dans notre étude, quatre patients avaient une pathologie digestive potentiellement hémorragique. Parmi eux, un patient aux antécédents d'ulcère gastroduodénal a présenté une hémorragie digestive sévère sous Dabigatran. Une publication récente explique que les patients présentant une FA sont plus à risque de saignement gastro-intestinal (GI), même en l'absence de traitement anticoagulant (85). Concernant le Dabigatran, le taux d'hémorragies GI était de 1,85% versus 1,36% sous Warfarine ($p=0,002$). Concernant le Rivaroxaban, le taux d'hémorragies GI était de 2% versus 1,24% sous Warfarine (85). De nombreux case report ont été publiés concernant des cas d'hémorragies digestives graves sous NACO. Dans ces publications, les NACO étaient prescrits en dehors des recommandations ou à des posologies non recommandées, soulignant l'importance de l'éducation des médecins et des patients (85). Il est enfin relevé que pour

minimiser le risque d'effet indésirable digestif des NACO, il paraît indispensable de se référer aux recommandations et de bien évaluer le risque d'hémorragie digestive chez nos patients (85).

Les NACO majorent le risque d'hémorragie digestive comparés à la Warfarine. Il paraît donc nécessaire de bien rechercher dans les antécédents de nos patients les pathologies digestives à risque et de bien respecter les indications et les posologies recommandées afin de limiter au maximum les complications iatrogènes graves.

2.4. Cardiopathie ischémique et Dabigatran

Le taux d'infarctus du myocarde est plus important dans les groupes Dabigatran comparés à la Warfarine (6). Concernant ce risque d'augmentation de syndrome coronarien aigu sous Dabigatran, certains auteurs avancent l'hypothèse suivante : il semblerait qu'il existe une augmentation des paramètres inflammatoires sous inhibiteur direct de la thrombine. L'effet protecteur d'infarctus du myocarde de la Warfarine dans les études de prévention d'AVC chez des patients en arythmie a récemment été démontré. Ainsi, le sur-risque attribué au Dabigatran serait plus un défaut de protection coronarienne comparativement à la Warfarine. Le bénéfice du Dabigatran paraît donc indiscutable dans la prévention des AVC au cours de l'ACFA mais doit inciter à la prudence dans son utilisation chez des patients à haut risque coronarien (86)(87).

2.5. Albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L

Une albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L définit une dénutrition sévère (88). Le taux d'albumine sérique est un facteur de risque indépendant de mortalité toute cause confondue chez le sujet âgé (89). Les étiologies sont multiples et son dépistage dans une population gériatrique est indispensable afin de prévenir les complications qui en découlent. Dans notre étude, quatre patients avaient une albuminémie inférieure ou égale à 25 g/L. Ce dosage d'albumine a été fait au cours de l'hospitalisation donc au cours d'un épisode aigu ou subaigu.

Il a été relevé que parmi les quatre patients présentant une hypoalbuminémie sévère, deux avaient un syndrome inflammatoire aigu marqué. On peut donc logiquement discuter l'interprétation de cette hypoalbuminémie en tant que marqueur de l'état nutritionnel en contexte de pathologie aiguë. Il est défini qu'un syndrome inflammatoire biologique est associé à une diminution du taux d'albumine sérique. En période aiguë, le taux d'albumine n'est donc pas toujours interprétable comme un marqueur de dénutrition car les hypoalbuminémies inflammatoires sont fréquentes. Il paraît donc nécessaire, en cas de doute, de contrôler le taux à distance de l'épisode aigu afin d'évaluer au mieux l'état nutritionnel des patients ; et de pouvoir ainsi adapter la prise en charge thérapeutique. L'évaluation nutritionnelle pouvant faire intervenir d'autres marqueurs comme l'indice de masse corporelle, le poids et le MNA.

2.5.1. Hypoalbuminémie et risque hémorragique

Une étude de 2009 met en avant qu'une hypoalbuminémie (inférieure à 35 g/L) est un facteur de risque hémorragique significatif et indépendant chez des patients sous traitement anticoagulant pour une FA. Il est relevé que ce sont des hémorragies mineures (82).

Une autre publication évoque qu'une dénutrition est significativement associée à un risque d'accident iatrogène médicamenteux. La fraction libre des médicaments à forte affinité pour l'albumine est augmentée, ce qui majore leur toxicité et le risque d'accident iatrogène médicamenteux (90). Il est à noter que le Rivaroxaban est lié pour 95% à l'albumine (7). Le risque d'accident hémorragique chez des patients dénutris n'est donc pas à négliger. Le Dabigatran est lié à l'albumine pour 35%.

Dans notre étude, l'IMC et le MNA n'ont pas pu être retenus devant le trop grand nombre de données manquantes.

L'albuminémie inférieure à 25 g/L a été choisie comme marqueur de dénutrition sévère et associée à une prescription imprudente. Le risque d'accident iatrogène qui en découle est à

prendre en compte. La mortalité associée à la dénutrition sévère est également à envisager afin de limiter au maximum les prescriptions à risque.

La fluctuation de l'albumine au cours de pathologies aiguës pose des problèmes encore non résolus à ce jour, en particulier concernant l'adaptation de certaines thérapeutiques.

2.5.2. Poids inférieur à 40Kgs

Les patients ayant un poids inférieur à 40Kgs ont été définis comme des patients à risque de prescriptions imprudentes. Une étude relève que les IMC extrêmes majorent le risque d'hémorragie intracrânienne (91). Cependant, aucune étude spécifique n'a démontré une relation significative entre le risque hémorragique sous traitement anticoagulant et les patients de faible poids. Les recommandations et les RCP s'accordent tout de même pour dire qu'une prescription de nouveaux anticoagulants oraux chez des patients ayant un poids inférieur à 50Kgs doit se faire avec prudence et doit engager une surveillance particulière (8)(10)(11). De plus, l'absence d'études réalisées spécifiquement chez des sujets de poids extrêmes, doit nous amener à une prudence particulière en cas de prescription d'un traitement anticoagulant. Dans les études RE-LY et ROCKET-AF, peu de patients inclus avaient des poids faibles. ROCKET-AF a inclus 2,91% de patients ayant un $IMC \leq 25$. RE-LY n'a inclus que 2% de patients ayant un poids $\leq 50Kgs$.

2.6. Risque d'observance aléatoire du fait d'un environnement familial ou professionnel inadapté

Peu de travaux examinent spécifiquement l'observance médicamenteuse des personnes âgées (92). Les défauts d'observance thérapeutique sont responsables de modifications de la dose reçue pouvant aussi bien réduire le bénéfice que majorer le risque iatrogénique (92). Dans le cas de prise d'un traitement anticoagulant, on comprend que les conséquences puissent être graves.

2.6.1. Déficit visuel sévère

Un déficit visuel sévère peut être associé à la fois à un risque de mauvaise observance thérapeutique mais également à un risque de chutes.

2.6.1.1. Risque lié à l'observance thérapeutique

La prévalence des troubles visuels augmente chez les sujets âgés. Ils prédisposent à des difficultés dans les activités de la vie quotidienne, à une diminution de la qualité de vie et majorent la morbidité (chutes, troubles cognitifs, syndrome dépressif) (93). L'observance du traitement est une des clés dans l'optimisation de la prise en charge des patients (93). On peut cependant facilement évoquer le risque d'une mauvaise observance thérapeutique en cas de déficit visuel sévère.

Il est relevé que l'intervention de pharmaciens et/ou d'infirmiers permet d'améliorer l'observance thérapeutique (94). Le respect de l'observance vise à améliorer le rapport bénéfice-risque des traitements. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée doit s'accompagner d'une information de qualité et de la mise en place de moyens techniques et humains adaptés (92).

2.6.1.2. Risque lié aux chutes

Plusieurs études attestent que le déficit visuel est un facteur de risque indépendant de chute et de fracture (95)(96). La correction par la chirurgie ou par des verres correcteurs adaptés ne doit pas être négligée chez le sujet âgé, afin de prévenir au maximum le risque de chutes et les complications hémorragiques qui peuvent en découler chez les patients sous traitement anticoagulant.

Il est donc clairement relevé que la présence d'un déficit visuel sévère peut avoir des conséquences sur l'observance mais également sur le risque de chutes. Il paraît donc indispensable de dépister nos patients afin de limiter au maximum les risques thérapeutiques induits, en particulier en cas de traitement anticoagulant. Un interrogatoire bien mené et une consultation ophtalmologique systématique paraissent être intéressants en cas de prescription d'un traitement dont la bonne observance est primordiale. Une bonne évaluation de l'environnement est également nécessaire afin d'adapter les aides techniques et humaines.

2.6.2. Démence modérée à sévère

La démence est également souvent évoquée comme un facteur limitant la prescription d'un traitement anticoagulant. Dans notre étude, quatre patients seulement présentaient une démence modérée à sévère définie par un score au MMS < 20/30 (70).

2.6.2.1. Démence et risque hémorragique

Peu de données sont disponibles sur le lien entre démence et risque hémorragique sous AVK. Une étude de 2009 met en avant une mortalité plus importante chez les patients déments sous AVK. Cependant, il est impossible de conclure s'il existe un lien statistiquement significatif entre les deux (97).

2.6.2.2. Démence et risque de mauvaise observance thérapeutique

Il est primordial d'évaluer l'environnement d'un patient dément et de repérer un possible déclin cognitif pour ne pas laisser au patient la responsabilité d'un traitement par anticoagulant qu'il ne peut gérer correctement (5). La formation de l'entourage du patient à la gestion du traitement anticoagulant est centrée sur l'importance de l'observance en termes de prises médicamenteuses et de détection des complications hémorragiques. La demi-vie plus

courte des NACO et l'absence de monitoring biologique imposent une bonne observance thérapeutique et par conséquent une évaluation des fonctions cognitives (98).

Parmi les quatre patients de notre étude présentant une démence modérée à sévère, un seul vivait à domicile sans aidant ni intervenant(s) extérieur(s) pour la préparation et/ou la distribution des médicaments.

La présence d'une démence modérée à sévère ne doit donc pas être une contre-indication à la mise en route d'un traitement anticoagulant. Cependant, le risque d'observance aléatoire en l'absence d'aidant ou d'environnement adapté doit conduire à la prudence. Une évaluation gériatrique complète portant sur les fonctions cognitives mais également sur l'environnement du patient ne doit pas être négligée.

2.6.3. Autres facteurs pouvant être en lien avec un risque d'observance aléatoire

La posologie biquotidienne du Dabigatran peut entraîner une observance aléatoire du fait d'un schéma thérapeutique plus complexe que celui du Rivaroxaban, en particulier chez le sujet âgé isolé. Un schéma en une seule prise paraît plus adapté, en particulier chez les patients polymédiqués.

La présence d'une arthrose, en particulier au niveau des mains peut également être signalée comme un facteur de risque de mauvaise observance thérapeutique du fait des difficultés de manipulation des boîtes ou des gélules prescrites.

Il est donc clairement établi que l'évaluation de l'observance attendue chez nos patients âgés est indispensable. Une évaluation gériatrique globale est indispensable.

2.7. Chutes et prescription de nouveaux anticoagulants oraux

2.7.1. Définition

Dans notre étude, les chutes récurrentes ont été définies par la présence d'au moins 2 chutes dans le mois précédant la prescription de nouveaux anticoagulants oraux. Cette définition a été établie à travers différentes références de la littérature (65)(66)(67) et l'accord de notre comité d'experts.

2.7.2. Facteur limitant la prescription d'un traitement anticoagulant

Les chutes sont souvent évoquées comme un facteur limitant la prescription d'un traitement anticoagulant. L'hypothèse avancée est la majoration du risque hémorragique et en particulier le risque d'hémorragie intracrânienne (5).

L'étude de Gage de 2005 a étudié des patients dont la moyenne d'âge était de 80 ans. Il a été relevé, de manière statistiquement significative, que chez les patients sous AVK à haut risque de chute, le risque d'hémorragie intracrânienne était de 2,8% comparé aux patients qui n'étaient pas à haut risque de chutes (RR 1,1% $p < 0.0001$) (73).

Une étude de 2011 montre qu'un traitement par Warfarine est associé à une augmentation de la mortalité chez les patients chuteurs en particulier par majoration du risque d'hémorragie intracrânienne. Cependant, aucune association statistiquement significative n'est relevée entre la prise d'un traitement anticoagulant et la majoration du risque hémorragique chez les patients chuteurs. Cette étude met en avant la nécessité d'avoir un INR en zone thérapeutique afin d'avoir un meilleur équilibre entre risque ischémique et hémorragique (99).

Une autre étude de 2012 met en avant qu'il n'y a pas d'association significative après ajustement sur l'âge et le sexe du risque d'hémorragie majeure chez le patient sous

anticoagulation orale à haut risque de chute. Il apparaît que ce sont peut-être plus les comorbidités associées qui majorent le risque de chute et donc de saignement (100).

Il semble néanmoins établi qu'il existe une majoration du risque hémorragique sous traitement anticoagulant chez les patients âgés, polypathologiques et chuteurs. Cependant, il ne semble pas si évident que le risque de chute soit un facteur indépendant suffisant pour contre-indiquer un traitement anticoagulant chez le sujet âgé. Ces études s'accordent pour dire que le risque d'hémorragie intracrânienne chez un patient âgé chuteur ne doit pas être sous-estimé ni négligé ; cependant, le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique semble généralement plus important que le risque d'hémorragie intracrânienne (73)(99)(100).

2.7.3. Et dans notre étude ?

Dans notre étude, le critère d'imprudence était la présence d'un score de CHADS2VASC2 strictement inférieur à 4 et de chutes récurrentes. Aucun patient n'a présenté ce critère. Six patients étaient des chuteurs récurrents mais le score de CHADS était souvent largement supérieur à 4. Chez les patients à haut risque de chutes, l'étude de Gage évoque un risque d'hémorragie intracrânienne de 2.8% sous traitement par AVK (73). L'ESC expose un risque d'accident vasculaire cérébral ischémique de 1 à 4 % par an chez les patients ayant une FA et un score de CHADS2VASC2 strictement inférieur à 4 (9) . Ce critère d'imprudence a été choisi en raison des risques ischémique et hémorragique relativement comparables chez les patients ayant des chutes récurrentes et un score de CHADS2VASC2 strictement inférieur à 4 ; pouvant rendre discutable l'introduction d'un traitement anticoagulant, compte-tenu du faible bénéfice au regard du risque accru d'hémorragie intracrânienne.

Les chutes ne sont donc pas une contre-indication à la mise en route d'un traitement anticoagulant. Leur présence doit être recherchée de manière systématique afin de les prendre en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement. Le caractère fluctuant des chutes chez nos patients âgés peut rendre difficile leur intégration dans cette évaluation ; d'autant plus en contexte de pathologie aiguë ou subaiguë. La présence de chutes récurrentes au moment de la décision thérapeutique doit conduire à la prudence. Une évaluation

gériatrique globale doit être réalisée et un suivi peut être proposé afin de rediscuter de l'introduction d'un traitement à distance si nécessaire.

2.7.4. Une bonne évaluation du rapport bénéfice-risque est indispensable

L'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant est indispensable. Elle s'attache à définir d'une part le risque ischémique de la pathologie cardiaque et le risque hémorragique du traitement préventif. Face au contrôle du risque ischémique, le médecin redoute avant tout les conséquences hémorragiques de l'instauration d'un tel traitement au long cours (98). Le rapport bénéfice-risque doit être discuté à l'introduction du traitement et réévalué aussi souvent que nécessaire. Il existe des échelles d'évaluation validées permettant d'aider à définir le risque ischémique (score de CHADS2VASC2) et le risque hémorragique (HASBLED et HEMORR2HAGES) (9)(24). Cependant, une grande partie de cette évaluation est laissée à la libre appréciation du prescripteur ce qui en fait toute la difficulté. Les recommandations sont faites pour soigner des groupes homogènes de patients mais le médecin doit intégrer les singularités de son patient pour évaluer le rapport bénéfice-risque de chaque décision (98).

2.8. Interactions médicamenteuses

Les NACO ont des interactions médicamenteuses potentielles mais leur nombre est nettement moins important que celles des AVK. Parmi les molécules susceptibles d'interagir avec les NACO, peuvent être citées (5) :

- les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-glycoprotéine (rifampicine, amiodarone, quinidine, vérapamil, antifongiques azolés). Cette protéine de transport limite l'absorption du Dabigatran et du Rivaroxaban ; les interactions médicamenteuses majorent le risque d'accumulation du produit et donc le risque hémorragique.

- les médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (rifampicine, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, antifongiques azolés, ritonavir, érythromycine, clarithromycine) qui métabolise le Rivaroxaban.
- l'association à d'autres médicaments antithrombotiques majore le risque hémorragique.

Les associations médicamenteuses contre-indiquées sont clairement recensées par l'ANSM et les RCP. Cependant, l'attitude à adopter avec certains médicaments n'est pas bien précisée. Les RCP ne mentionnent souvent qu'une « prudence d'utilisation » ou une « association déconseillée », parfois difficile à interpréter (5).

Il est donc indispensable de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses contre-indiquées. Chez le sujet âgé, nous avons défini comme association médicamenteuse imprudente, toute association à un traitement susceptible de majorer le risque hémorragique. Nous avons en effet vu que de nombreux facteurs intervenaient dans la majoration du risque hémorragique chez le sujet âgé. Il paraît donc indispensable de ne pas négliger la connaissance des interactions médicamenteuses à risque chez des patients souvent polymédiqués.

A travers la littérature, les éléments qui paraissent les plus importants à l'heure actuelle dans l'évaluation du risque hémorragique chez le sujet âgé sous nouveaux anticoagulants oraux seraient la fonction rénale et les interactions médicamenteuses (3)(101).

3. Médecin prescripteur et prescription inadéquate

A travers cette étude descriptive, les résultats ont mis en avant que les prescriptions non-conformes et imprudentes sont initiées à la fois par les médecins généralistes, les cardiologues, les autres médecins spécialistes ou les gériatres.

On peut cependant pointer le fait que la quasi-totalité des prescriptions non-conformes ont été initiées par un service de gériatrie. La plupart des non-conformités étaient en lien avec un non-respect du dosage ou de la posologie recommandée ; avec une tendance spontanée à diminuer la dose recommandée alors que la fonction rénale permettait une dose maximale. Concernant les prescriptions chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques, la prise en charge a été révisée au cours de l'hospitalisation et les traitements arrêtés.

Il est important de relever qu'une prescription initiale inadéquate peut engendrer une prescription en gériatrie inadéquate avec absence de remise en cause. Cependant, la plupart des prescriptions non-conformes ou imprudentes, initiées en gériatrie ou par d'autres spécialistes ont été discutées dans un second temps avec révision de l'ordonnance et de la prescription ; en prenant en compte des critères tels que la dénutrition sévère, les chutes et le risque d'insuffisance rénale aigue.

4. Les médecins ont-ils des circonstances atténuantes ?

En tant que praticien, on peut logiquement se poser la question : les médecins ont-ils des circonstances atténuantes ? Nous avons pu voir à travers ce travail que malgré la présence de recommandations validées et de RCP, faciles d'accès, certaines prescriptions étaient non conformes.

4.1. La complexité des RCP, le manque de clarté des recommandations

De nombreux termes sont utilisés par les RCP et par l'ANSM. Ces textes de recommandations s'accordent concernant les contre-indications des traitements de manière claire. Toute la difficulté concerne les termes « non recommandé », « précautions d'emploi », « déconseillé ». Les situations auxquelles les médecins sont confrontés sont souvent des situations de non-recommandation ou précaution d'emploi. La prise de décision thérapeutique, dans des situations de vie réelle peut s'avérer complexe du fait du manque de clarté de certains termes. De plus, les recommandations et consensus sont des données susceptibles d'évoluer, ce qui tend à complexifier leur interprétation.

4.2. Le manque de recul sur ces nouveaux traitements

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ces produits est en cours depuis 2012 pour la fibrillation auriculaire. Nous n'avons donc que très peu de recul sur ces nouvelles molécules. Les données de pharmacovigilance sont de plus en plus nombreuses et les études concernant ces traitements sur des populations spécifiques se multiplient. Il semble que dans quelques années, nous aurons plus de connaissances sur ces molécules et les prescriptions n'en seront que facilitées. Actuellement, ils font l'objet d'un suivi au niveau européen dans le cadre des Plans de Gestion des Risques (PGR), et un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place au niveau national (8).

4.3. Le défaut d'information des médecins ?

Les recommandations de l'ANSM et les RCP sont des sources facilement accessibles via internet. On peut tout de même se demander si suffisamment de formations sont organisées afin de familiariser les médecins à ces nouvelles molécules, les alerter sur les risques potentiels et partager les premières expériences.

4.4. L'absence d'outils validés pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant

L'évaluation du rapport bénéfice-risque d'un traitement anticoagulant est une étape fondamentale dans la décision thérapeutique. Il existe des échelles validées permettant d'estimer le risque ischémique et le risque hémorragique. Cependant, l'appréciation générale est laissée au libre choix du prescripteur. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit être une décision médicale argumentée. Les recommandations sont faites pour soigner des groupes homogènes de patients mais le médecin doit intégrer les singularités de son patient pour évaluer le rapport bénéfice-risque de chaque décision (98). Toute la difficulté de cette évaluation réside donc dans l'absence d'outils validés permettant de prendre la décision. Cela impose au prescripteur une bonne connaissance des produits, de leur indication et contre-indication mais également une bonne connaissance des recommandations. Recommandations qui peuvent parfois être difficiles à interpréter. Il n'y a donc pas de bonne ou mauvaise décision. Concernant le sujet âgé, il faut quelle que soit la situation, faire une évaluation gériatrique globale en prenant en compte les comorbidités, les médicaments co-prescrits, les fonctions cognitives, l'environnement, l'état nutritionnel... afin de proposer une prise en charge thérapeutique la plus adaptée et la plus raisonnable possible.

5. Le risque spécifique des nouveaux anticoagulants oraux

Les nouveaux anticoagulants oraux paraissent donc être une alternative intéressante aux AVK. Cependant, on peut s'interroger sur le risque spécifique de ces traitements.

5.1. La multiplication des prescriptions

De plus en plus de médecins prescrivent des nouveaux anticoagulants oraux. Cette utilisation est légitime car recommandée par la Société Européenne de Cardiologie au même titre que les AVK. Cependant, la multiplication des prescriptions sur des populations de sujets à risque, en particulier des sujets âgés, doit appeler à la prudence devant l'absence de recul suffisant de ces molécules et l'absence d'études spécifiques réalisées sur cette population.

5.2. Une facilité de prescription, un risque de mésusage

L'ANSM alerte sur le risque thérapeutique des nouveaux anticoagulants oraux compte-tenu de leur facilité d'emploi (8). Il existe un risque potentiel de mésusage en raison :

- de leur nouveauté,
- des dosages différents en fonction des indications en traitement prophylactique ou curatif,
- de leur schéma d'administration en une ou deux prises quotidiennes,
- de l'absence de surveillance biologique,
- de l'élargissement possible des indications compte-tenu de la facilité d'emploi des médicaments.

Il font l'objet d'un suivi au niveau européen dans le cadre des Plans de Gestion des Risques (PGR), et un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place au niveau national (8).

5.3. La multiplication des produits

Actuellement, seuls deux nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles en France. Le Dabigatran et le Rivaroxaban. Très prochainement, l'Apixaban (autre inhibiteur du facteur X activé) devrait bénéficier d'une AMM européenne. Des études sont actuellement en cours pour le développement de nouvelles molécules. La multiplication des produits implique une multiplication des RCP et de leur complexité pouvant aboutir à un mésusage.

5.4. Un risque de confusion chez les prescripteurs

La multiplication des produits, les dosages différents en fonction des différentes indications, les schémas d'administration différents de chaque produit peuvent évidemment entraîner une confusion chez le prescripteur et un risque thérapeutique pour les patients.

5.5. Un risque de banalisation

Corollaire de leur facilité de prescription, de la multiplication des prescriptions et des produits, de l'absence de monitoring biologique et de l'effet de « nouveauté » ; il existe un risque de banalisation de ces traitements. De nouveau, il paraît nécessaire d'alerter sur l'utilisation de ces molécules dans des populations de sujets fragiles, âgés, en l'absence d'une bonne connaissance des recommandations afin de limiter au maximum le risque thérapeutique induit par ces médicaments.

6. Limites de l'étude

Cette étude n'a regroupé qu'un très faible nombre de patients (n=26) et n'a pas permis de mettre en avant de lien statistiquement significatif entre des prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux non-conformes ou imprudentes et les variables étudiées.

Compte-tenu du recueil rétrospectif des données à l'aide des courriers médicaux des patients, il faut signaler un nombre important de données manquantes dans notre base de données.

CONCLUSION

Les nouveaux anticoagulants oraux (Dabigatran et Rivaroxaban) occupent une place à part entière dans la prise en charge thérapeutique de la fibrillation auriculaire. De grands essais thérapeutiques ayant inclus des sujets de plus de 75 ans ont montré que leur utilisation est possible en milieu gériatrique. Cependant, leur prescription en situation de vie réelle ne peut pas se faire sans questionnement.

Sur un faible échantillon de patients (n=26) ayant constitué notre étude, nous avons démontré qu'il existait des prescriptions non conformes aux recommandations de l'ANSM et aux RCP. Ce premier état des lieux évoque une connaissance encore insuffisante des praticiens avec un risque thérapeutique induit pour les patients. Les recommandations de l'ESC 2010 et 2012, les recommandations de l'EHRA 2013 et le récent consensus de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie et de la Société Française de Cardiologie fournissent toutes les données nécessaires à une bonne utilisation des NACO. Cependant, ces données sont évolutives et la multiplication des textes et de leur complexité peuvent rendre leur interprétation parfois difficile.

En tant que gériatres, nous avons proposé des critères de prescriptions imprudentes avec pour objectif d'alerter sur le risque thérapeutique potentiel de ces molécules non monitorables chez des sujets âgés fragiles et dont les fonctions d'organe sont « fluctuantes ».

L'évaluation régulière de la fonction rénale par calcul de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et la bonne connaissance des interactions médicamenteuses à risque semblent être les facteurs permettant de limiter au mieux le sur-risque hémorragique.

Comme pour les AVK, une bonne approche du rapport bénéfice-risque ne doit pas être négligée et doit être intégrée à une évaluation gériatologique globale (risque de chutes, bilan nutritionnel, évaluation cognitive et environnementale...) afin de prendre en compte la spécificité de nos patients.

Les AVK ont encore leur indication en gériatrie, notamment en cas d'insuffisance rénale, de pathologie digestive potentiellement hémorragique ou encore en cas d'associations médicamenteuses à risque.

Des études menées spécifiquement chez le sujet âgé devront être réalisées afin d'avoir des références et des données scientifiques significatives.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge d'après différentes études.	13
Figure 2 : Prévalence de la FA en fonction de l'âge et du sexe.....	13
Figure 3 : Risque d'AVC attribuable à la FA en pourcentage.....	15
Figure 4 : Score de CHADS2VASC2	16
Figure 5 : Caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux	23
Figure 6 : Caractéristiques des patients lors de l'inclusion (RE-LY).....	24
Figure 7 : Démonstration de la non-infériorité du dabigatran 110mgx2/j et de sa supériorité à 150mgx2/j par rapport à la warfarine (RE-LY).....	25
Figure 8 : Diminution significative des AVC hémorragiques dans les 2 groupes dabigatran versus le groupe warfarine (RE-LY).....	26
Figure 9 : Taux d'évènements hémorragiques (ROCKET-AF).....	30
Figure 10 : Taux d'hémorragies majeures par site p<0.05 (ROCKET-AF).....	30
Figure 11 : Répartition des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon le sexe (n=26).	49
Figure 12 : Répartition des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur âge (n=26).	50
Figure 13 : Répartition des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur poids (n=22).....	51
Figure 14 : Caractéristiques des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon la clairance de la créatinine : Cockroft (n=23) et MDRD (n=22).	52
Figure 15 : Caractéristiques des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur mode de vie (n=24).	53
Figure 16 : Caractéristiques des patients sous nouveaux anticoagulants oraux selon leur autonomie : ADL (n=24) ; IADL (n=21).	54
Figure 17 : Autres antécédents contributifs.....	56
Figure 18 : Répartition des traitements associés aux nouveaux anticoagulants oraux.....	57
Figure 19 : Echelles de risque ischémique (CHADS2VASC2 n=26) et hémorragique (HEMORR2HAGES et HASBLED n=24) pathologiques dans une population de 26 patients sous nouveaux anticoagulants oraux.	58

Figure 20 : Répartition des traitements par nouveaux anticoagulants oraux (n=26).	59
Figure 21 : Causes de non-conformité des prescriptions de nouveaux anticoagulants oraux dans une population de 26 sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie.	60
Figure 22 : Causes de prescriptions imprudentes de nouveaux anticoagulants oraux dans une population de 26 sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie.....	62

BIBLIOGRAPHIE

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 9 mai 2001;285(18):2370- 2375.
2. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, et al. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis.* mai 2013;106(5):303- 323.
3. Deedwania PC. New Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* avr 2013;126(4):289- 296.
4. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 15 mars 2011;57(11):e101- 198.
5. Lafuente-Lafuente C, Pautas É, Belmin J. [Anticoagulation of older patients: what is new?]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. févr 2013;42(2):187- 196.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 17 sept 2009;361(12):1139- 1151.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 8 sept 2011;365(10):883- 891.
8. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. Rapport thématique. juillet 2012 [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf
9. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* oct 2012;14(10):1385- 1413.

10. Laboratoire Boehringer. Résumé des caractéristiques du produit. PRADAXA[®] [Internet]. [cité 1 août 2013]. Disponible sur: http://www.boehringer-ingenheim.fr/content/dam/internet/opu/fr_FR/documents/produits/AT/pradaxa_-_ct-5528.pdf
11. Laboratoire Bayer. Résumé des caractéristiques du produit. XARELTO[®] [Internet]. [cité 1 août 2013]. Disponible sur: http://81.93.3.45/www_espace-bsp_fr/produits/at/xarelto10_at_20090121.pdf
12. HAS - Fibrillation Auriculaire. juillet 2007 [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf
13. Tilly-Gentric A. [Anticoagulation in permanent atrial fibrillation after 75 years of age]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. oct 2002;23(10):834- 839.
14. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 28 févr 2009;373(9665):739- 745.
15. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. févr 2011;104(2):115- 124.
16. Chen R-L, Balami JS, Esiri MM, Chen L-K, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol*. mai 2010;6(5):256- 265.
17. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 16 oct 1998;82(8A):2N- 9N.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ*. août 1991;22(8):983- 988.
19. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. oct 2010;31(19):2369- 2429.
20. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. juin 2012;33(12):1500- 1510.
21. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. déc 2012;11(12):1066- 1081.

22. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. févr 2010;137(2):263- 272.
23. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. juin 2012;107(6):1172- 1179.
24. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 28 août 2012;60(9):861- 867.
25. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. mars 2006;151(3):713- 719.
26. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA J Am Med Assoc*. 26 nov 2003;290(20):2685- 2692.
27. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 11 sept 2003;349(11):1019- 1026.
28. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1 août 1994;74(3):236- 241.
29. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol*. 9 avr 2012;
30. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Koudstaal PJ, Connolly S. Oral anticoagulants vs. aspirin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: the verdict is in. *Card Electrophysiol Rev*. déc 2003;7(4):374- 378.
31. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 10 juin 2006;367(9526):1903- 1912.

32. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 14 mai 2009;360(20):2066- 2078.
33. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 11 août 2007;370(9586):493- 503.
34. Reynolds MR, Shah J, Essebag V, Olshansky B, Friedman PA, Hadjis T, et al. Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. *Am J Cardiol.* 15 févr 2006;97(4):538- 543.
35. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med.* 10 janv 2000;160(1):41- 46.
36. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke J Cereb Circ.* avr 2000;31(4):822- 827.
37. Deplanque D, Leys D, Parnetti L, Schmidt R, Ferro J, De Reuck J, et al. Stroke prevention and atrial fibrillation: reasons leading to an inappropriate management. Main results of the SAFE II study. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2004;57(6):798- 806.
38. Monette J, Gurwitz JH, Rochon PA, Avorn J. Physician attitudes concerning warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: results of a survey of long-term care practitioners. *J Am Geriatr Soc.* sept 1997;45(9):1060- 1065.
39. Fornari LS, Calderaro D, Nassar IB, Lauretti C, Nakamura L, Bagnatori R, et al. Misuse of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients: frequent, pervasive and persistent. *J Thromb Thrombolysis.* févr 2007;23(1):65- 71.
40. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res.* févr 2012;129(2):107- 115.
41. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 29 mai 2007;115(21):2689- 2696.
42. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ.* 15 avr 2000;320(7241):1036.
43. Harenberg J, Kraemer R. Measurement of the new anticoagulants. *Thromb Res.* avr 2012;129 Suppl 1:S106- 113.
44. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther.* avr 2011;130(1):46- 58.

45. Delavenne X. Améliorations pharmacologiques apportées par les nouveaux anticoagulants oraux Presse Med (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.06.008>
46. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 18 sept 2010;376(9745):975- 983.
47. Ma TKW, Yan BP, Lam Y-Y. Dabigatran etexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice? A review of clinical data. *Pharmacol Ther*. févr 2011;129(2):185- 194.
48. Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*. oct 2008;24(10):2757- 2765.
49. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. mars 2010;159(3):340- 347.e1.
50. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(1):47- 59.
51. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. févr 2007;47(2):218- 226.
52. Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet*. oct 2011;50(10):675- 686.
53. Le Heuzey J-Y, Marijon E, Otmani A, Lepillier A, Waintraub X, Lavergne T, et al. [Perspectives in cardiology: evidence of efficacy in atrial fibrillation and hopes in acute coronary syndrome]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation*. sept 2009;28(9 Suppl):S34- 38.
54. HAS. Commission de transparence février 2012 [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf
55. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 1 mars 2012;366(9):864- 866.

56. Roehrig B, Hoeffken K, Pientka L, Wedding U. How many and which items of activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) are necessary for screening. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2007;62(2):164- 171.
57. Millán-Calenti JC, Tubío J, Pita-Fernández S, González-Abraldes I, Lorenzo T, Fernández-Arruty T, et al. Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Arch Gerontol Geriatr.* mai 2010;50(3):306- 310.
58. HAS. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007 [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf
59. Pechu et al. Dosage de l'albumine sérique [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: http://www.jle.com/e-docs/00/04/57/89/vers_alt/VersionPDF.pdf
60. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trépanier S, Verdon J, Ardman O. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc.* oct 1999;47(10):1229- 1237.
61. Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svärdsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* sept 2001;35(9):1004- 1009.
62. Pire V, Fournier A Schoevaerds D, Spinewine A, Swine CH. Polymédication chez le sujet âgé [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.farm.ucl.ac.be/Full-texts-FARM/Pire-2009-1.pdf>
63. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, Guidoni CM, de Lyra Júnior DP, Pilger D, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* déc 2012;68(12):1667- 1676.
64. Menzin J, White LA, Friedman M, Nichols C, Menzin J, Hoesche J, et al. Factors associated with failure to correct the international normalised ratio following fresh frozen plasma administration among patients treated for warfarin-related major bleeding. An analysis of electronic health records. *Thromb Haemost.* avr 2012;107(4):662- 672.
65. Tinetti ME, Doucette J, Claus E, Marottoli R. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *J Am Geriatr Soc.* nov 1995;43(11):1214- 1221.
66. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA J Am Med Assoc.* 12 mai 1989;261(18):2663- 2668.
67. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 29 déc 1988;319(26):1701- 1707.
68. HAS. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. 2009 [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_recommandations.pdf

69. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med.* 14 juill 2003;163(13):1580- 1586.
70. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées. Décembre 2011 [Internet]. [cité 25 juill 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf
71. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* mai 2013;15(5):625- 651.
72. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* oct 2012;14(10):1385- 1413.
73. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* juin 2005;118(6):612- 617.
74. AFSSAPS. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005 [Internet]. [cité 3 août 2013]. Disponible sur: http://www.cnsa.fr/IMG/pdf/iatogenie_medicamenteuse.pdf
75. Ferchichi S, Antoine V. [Appropriate drug prescribing in the elderly]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* août 2004;25(8):582- 590.
76. Denninger MH. Exploration de l'hémostase dans les maladies du foie [Internet]. [cité 3 août 2013]. Disponible sur: http://ac.els-cdn.com/S1773035X06804971/1-s2.0-S1773035X06804971-main.pdf?_tid=038913f4-fc3a-11e2-ad10-00000aacb35d&acdnat=1375533867_ca3b87a29760f4011c22fde180def33f
77. Société Française de Gastro-Entérologie. Recommandations sur l'insuffisance hépatocellulaire [Internet]. [cité 3 août 2013]. Disponible sur: http://www.snfge.asso.fr/02-Connaitre-maladie/0F-foie-et-voie/faq/foie_insuffisance.pdf

78. Mazolla L, Angellilo A, Kern C, Livio F, et al. Utilisation des nouveaux anticoagulants oraux [Internet]. [cité 3 août 2013]. Disponible sur: http://www.chuv.ch/ang/ang_utilisation_nv_x_anticoagulants.pdf
79. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2 oct 2012;157(7):471- 481.
80. Marinigh R, Lane DA, Lip GYH. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 22 mars 2011;57(12):1339- 1348.
81. Ahmad Y, Lip GYH. Preventing stroke and systemic embolism in renal patients with atrial fibrillation: focus on anticoagulation. *Contrib Nephrol.* 2013;179:81- 91.
82. Abdelhafiz AH, Myint MP, Tayek JA, Wheeldon NM. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis. *Clin Ther.* juill 2009;31(7):1534- 1539.
83. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* avr 2005;149(4):650- 656.
84. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med.* 14 juill 2003;163(13):1580- 1586.
85. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc.* août 2013;78(2):227- 239.
86. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 12 mars 2012;172(5):397- 402.
87. Doraiswamy VA, Slepian MJ, Gesheff MG, Tantry US, Gurbel PA. Potential role of oral anticoagulants in the treatment of patients with coronary artery disease: focus on dabigatran. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 22 août 2013;
88. HAS. *Dénutrition_rap_2006_09_25__14_20_46_269.pdf* [Internet]. [cité 4 août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denutrition_rap_2006_09_25__14_20_46_269.pdf
89. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA J Am Med Assoc.* 5 oct 1994;272(13):1036- 1042.

90. Cecile M, Seux V, Pauly V, Tassy S, Reynaud-Levy O, Dalco O, et al. [Adverse drug events in hospitalized elderly patients in a geriatric medicine unit: study of prevalence and risk factors]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. mai 2009;30(5):393- 400.
91. Biffi A, Cortellini L, Nearnberg CM, Ayres AM, Schwab K, Gilson AJ, et al. Body mass index and etiology of intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. sept 2011;42(9):2526- 2530.
92. De Decker L, Gouraud A, Berrut G. [Adherence and persistence in elderly subjects]. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. mars 2011;9(1):29- 38.
93. McCann RM, Jackson AJ, Stevenson M, Dempster M, McElnay JC, Cupples ME. Help needed in medication self-management for people with visual impairment: case-control study. *Br J Gen Pr J R Coll Gen Pr*. août 2012;62(601):e530- 537.
94. Lee VW, Pang KK, Hui KC, Kwok JC, Leung SL, Yu DSF, et al. Medication adherence: Is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int*. 3 mars 2013;
95. Abdelhafiz AH, Austin CA. Visual factors should be assessed in older people presenting with falls or hip fracture. *Age Ageing*. janv 2003;32(1):26- 30.
96. Lord SR, Dayhew J. Visual risk factors for falls in older people. *J Am Geriatr Soc*. mai 2001;49(5):508- 515.
97. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*. juin 2009;7(3):159- 166.
98. Taieb J. [Which anticoagulation therapy in old atrial fibrillation patients?]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. juin 2013;42(6 Pt 1):1015- 1018.
99. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J*. févr 2011;161(2):241 - 246.
100. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. août 2012;125(8):773- 778.
101. Yates SW. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a focus on the older patient. *Int J Gen Med*. 2013;6:167- 180.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de risque ischémique : CHADS2 (19)

Facteur de risque	Score
Nul	0
C Congestive Heart Failure (Insuffisance cardiaque)	1
H Hypertension	1
A Âge > 75	1
D Diabète mellitus	1
S2 Stroke (Accident vasculaire cérébral / Ischémie cérébrale transitoire)	2

Annexe 2 : Risque annuel d'AVC selon le score de CHADS2VASC2 (9)

CHA ₂ DS ₂ -VASC score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Annexe 3 : Score de risque hémorragique HASBLED (9)

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Annexe 4 : Score de risque hémorragique HEMORR₂HAGES (24)

HEMORR₂HAGES	
Hepatic or Renal disease	1
Ethanol abuse	1
Malignancy	1
Older Age (>75 yrs)	1
Reduced platelet number or function	1
Rebleeding	2
Hypertension	1
Anaemia	1
Genetic factors	1
Excessive fall risk	1
Stroke	1

Annexe 5 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude RE-LY (6)

Critères d'inclusion :

- FA documentée sur un ECG au moment de l'inclusion ou dans les 6 mois ayant précédé l'inclusion.
- ET au moins un des critères suivants :
 - Antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique
 - Fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40%
 - Insuffisance cardiaque NYHA stade II
 - Un âge d'au moins 75 ans
 - ou un âge entre 65 et 74 ans associé à un diabète, une hypertension artérielle, une cardiopathie ischémique.

Critères d'exclusion :

- valvulopathie sévère
- antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique dans les 14 jours ou dans les 6 mois précédents l'inclusion
- condition qui augmente le risque hémorragique
- clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min
- insuffisance hépatocellulaire
- grossesse

Annexe 6 : Taux d'incidence des hémorragies gastro-intestinales dans l'étude RE-LY (6)

	D110 x2 (n = 6 015)	D150 x2 (n = 6 076)	Warfarine (n = 6 022)	D110 x2 versus Warfarine	D150 x2 versus Warfarine
Toute hémorragie gastro-intestinale	600 (9,9)	681 (11,2)	452 (7,5)	1,35 [1,19 ; 1,53] p < 0,0001	1,52 [1,35 ; 1,72] p < 0,0001
Hémorragie majeure gastro-intestinale	134 (2,2)	186 (3,1)	125 (2,1)	1,07 [0,84 ; 1,36] p = 0,6002	1,47 [1,17 ; 1,85] p = 0,0008
Menaçant le pronostic vital	67 (1,1)	94 (1,5)	57 (0,9)	1,17 [0,82 ; 1,67] p = 0,3839	1,62 [1,17 ; 2,26] p = 0,0038

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) ; HR, IC₉₅ % et p calculés par un modèle de Cox

Annexe 7 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ROCKET-AF (7)

Subjects must satisfy the following criteria to be enrolled in the study:

- Men or women aged ≥ 18 years with non-valvular atrial fibrillation
- Atrial fibrillation must be documented by ECG evidence (e.g., 12-lead ECG, rhythm strip, Holter, pacemaker interrogation) within 30 days before randomization. In addition, subjects must have medical evidence of atrial fibrillation within 1 year before and at least one day before the qualifying ECG evidence. This could be obtained from a notation in the subject's record (e.g., medical chart, hospital discharge summary).
- Subjects with newly diagnosed atrial fibrillation are eligible provided that:
 - there is evidence that the atrial fibrillation is non-valvular
 - cardioversion is not planned
 - there is ECG evidence on 2 occasions 24 hours apart demonstrating atrial fibrillation
- History of prior ischemic stroke, TIA or non-CNS systemic embolism believed to be cardioembolic in origin or has 2 or more of the following risk factors:
 - Heart failure and/or left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$
 - Hypertension (defined as use of antihypertensive medications within 6 months before the screening visit or persistent systolic blood pressure above 140 mmHg or diastolic blood pressure above 90 mmHg)
 - Age ≥ 75 years
 - Diabetes mellitus (defined as a history of type 1 or type 2 diabetes mellitus or use of antidiabetic medications within 6 months before screening visit)
- Female subjects must be postmenopausal (for at least 2 years), surgically sterile, abstinent, or, if sexually active, be practicing an effective method of birth control (e.g., prescription oral contraceptives, contraceptive injections, intrauterine device, double-barrier method, contraceptive patch, male partner sterilization) before entry and throughout the study; and, for those of childbearing potential, have a negative serum β -hCG pregnancy test at screening.

- Subjects must have signed an informed consent document indicating that they understand the purpose of and procedures required for the study and are willing to participate in the study
- In order to participate in the optional pharmacogenomic component, subjects must have signed the informed consent for DNA research document indicating willingness to participate in the pharmacogenomics component of the study (where local regulations permit)

Exclusion Criteria

Potential subjects who meet any of the following criteria will be excluded from participating in the study:

Cardiac-Related Conditions

- Hemodynamically significant mitral valve stenosis
- Prosthetic heart valve (annuloplasty with or without prosthetic ring, commissurotomy and/or valvuloplasty are permitted)
- Planned cardioversion (electrical or pharmacological)
- Transient atrial fibrillation caused by a reversible disorder (e.g., thyrotoxicosis, PE, recent surgery, MI)
- Known presence of atrial myxoma or left ventricular thrombus
- Active endocarditis

Annexe 8 : Echelle d'autonomie des activités de la vie quotidienne – Indice de Katz – ADL

Activités	Définition d'une activité indépendante	Indépendant	
		Oui	Non
Soins corporels	Ne reçoit pas d'aide ou ne reçoit de l'aide uniquement pour se laver une partie du corps		
Habillement	Peut s'habiller sans aide à l'exception de laçer ses souliers		
Toilette	Se rend aux toilettes, utilise les toilettes, arrange ses vêtements et retourne sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur, un bassin ou un urinal pendant la nuit)		
Transfert	Se met au lit et se lève du lit et de la chaise sans aide (peut utiliser une canne ou un déambulateur)		
Continence	Contrôle fécal et urinaire complet (sans accidents occasionnels)		
Alimentation	Se nourrit sans aide (sauf pour couper la viande ou pour beurrer du pain)		

Annexe 9 : Echelle des activités instrumentales de la vie quotidienne – Test de Lawton – IADL

		Femmes	Hommes
1. Téléphone	Utilise le téléphone de sa propre initiative, compose le numéro	1	1
	Compose quelques numéros connus	1	1
	Décroche mais ne compose pas seul	1	1
	N'utilise pas le téléphone	0	0
2. Faire les courses	Achète seul la majorité des produits nécessaires	1	1
	Fait peu de courses	0	0
	Nécessite un accompagnement lors des courses	0	0
	Incapable de faire ses courses	0	0
3. Faire la cuisine	Prévoit et cuisine les repas seul		1
	Cuit les repas après préparation par une tierce personne		0
	Fait la cuisine mais ne tient pas compte des régimes imposés		0
	Nécessite des repas préparés et servis		0
4. Ménage	S'occupe du ménage de façon autonome		1
	Fait seul des tâches ménagères légères		1
	Fait les travaux légers mais de façon insuffisante		1
	Nécessite de l'aide pour les travaux ménagers		1
	Nécessite de l'aide pour les travaux ménagers quotidiens		0
5. Linge	Lave tout son linge seul		1
	Lave le petit linge		1
	Tout le linge doit être lavé à l'extérieur		0
6. Transport	Utilise les moyens de transport de manière autonome	1	1
	Commande et utilise seul un taxi	1	1
	Utilise les transports publics avec une personne accompagnante	0	0
	Parcours limités en voiture, en étant accompagné	0	0
	Ne voyage pas	0	0
7. Médicaments	Prend ses médicaments correctement et de façon responsable	1	1
	Prend correctement les médicaments préparés	0	0
	Ne peut pas prendre les médicaments correctement	0	0
8. Argent	Règle ses affaires financières de façon autonome	1	1
	Règle ses dépenses quotidiennes, aide pour les virements et dépôts	1	1
	N'est plus capable de se servir de l'argent	0	0

Annexe 10 : Index de comorbidité de Charlon

Pondération	Maladie présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale (créat. > 30 mg/L)
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
	Leucémie
	Lymphome
3	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

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

**ÉVALUATION DE LA NON-CONFORMITÉ DES PRESCRIPTIONS DE
NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (DABIGATRAN ET RIVAROXABAN)
DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE CHEZ LES PATIENTS AGÉS DE PLUS
DE 75 ANS HOSPITALISÉS EN GERIATRIE.**

Introduction. Les nouveaux anticoagulants oraux (Dabigatran et Rivaroxaban) occupent une place à part entière dans la prise en charge thérapeutique de la fibrillation auriculaire. Des essais thérapeutiques ayant inclus des sujets de plus de 75 ans ont montré que leur utilisation est possible en milieu gériatrique.

Matériel et Méthode. A travers les RCP du Dabigatran et du Rivaroxaban et les recommandations de l'ANSM, ont été établis des critères de prescriptions non-conformes. Nous avons également proposé des critères de prescriptions imprudentes à travers les réserves des RCP et des recommandations, les récents consensus et la réflexion d'un comité d'experts local. L'objectif était d'alerter sur le risque thérapeutique potentiel de ces molécules non monitorables chez des sujets âgés fragiles et dont les fonctions d'organe sont « fluctuantes ».

Résultats. Sur un faible échantillon de patients ayant constitué notre étude (n=26), nous avons démontré qu'il existait 23% de prescriptions non conformes. Parmi les prescriptions conformes, il existait 50% de prescriptions imprudentes.

Discussion. Les données des recommandations sont évolutives ; la multiplication des textes et de leur complexité peuvent rendre leur interprétation difficile et mener à une prescription non-conforme. L'évaluation de la fonction rénale selon Cockcroft et la bonne connaissance des interactions médicamenteuses semblent être les facteurs permettant de limiter au mieux le sur-risque hémorragique. Une bonne approche du rapport bénéfice-risque ne doit pas être négligée et doit être intégrée à une évaluation gériatrique globale.

MOTS CLÉS : NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX, FIBRILLATION AURICULAIRE, NON-CONFORMITÉ, IMPRUDENCE, SUJET AGÉ