

Plan

RESUME

INTRODUCTION

- 1. Historique des anti-vitamine K**
- 2. Apparition des anticoagulants oraux directs**
- 3. Adaptations posologiques**

MATERIEL ET METHODES

- 1. Patients**
- 2. Evaluation des pratiques**
- 3. Critères d'évaluation**
- 4. Statistiques**
- 5. Ethique**

RESULTATS

- 1. Données de patients**
 - 1.1. Généralités
 - 1.2. Tests de comparaison
 - 1.3. Analyse en sous-groupes par type d'AOD
 - 1.4. Etude des cas de sous-dosages
 - 1.5. Etude des cas de surdosages
- 2. Questionnaire auprès de médecins généralistes**
 - 2.1. Participation à l'étude
 - 2.2. Caractéristiques des participants
 - 2.3. Information sur les AOD
 - 2.4. Initiation d'un AOD en cabinet de médecine générale
 - 2.5. Craintes
 - 2.6. Surveillance
 - 2.7. Ajustement de dose
 - 2.8. Effets indésirables

DISCUSSION

- 1. Mésusages**
- 2. Surdosages**
- 3. Sous-dosages**
- 4. Limites**
- 5. Forces**

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

RESUME

Objectifs : Evaluer la proportion de patients recevant un mauvais dosage d'anticoagulant oral direct (AOD), puis étudier les possibles causes de ces mésusages.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive à Laval (Mayenne, France) entre mai 2018 et juillet 2019. Tout dossier de patient majeur traité par AOD arrivant aux urgences, quel que soit le motif d'admission et quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant, était recueilli. Un questionnaire a également été envoyé aux médecins généralistes du Maine et Loire, de Sarthe et de Mayenne. Le critère d'évaluation principal était la prévalence de patients traités par une dose inappropriée d'AOD. Nous avons ensuite analysé les facteurs pouvant expliquer la persistance d'un mésusage des AOD à plus de 5 ans de leur commercialisation.

Résultats : 120 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 80,6 ans. Le sex ratio homme/femme était de 0,79. 25% recevaient une posologie inadaptée : 14,2% une dose trop faible et 10,8% une dose trop forte. Dans le groupe sous-dosage, les patients étaient plus âgés ($p = 0,007$). Dans le groupe surdosage, la créatininémie était plus élevée ($p = 0,009$), la clairance selon Cockcroft était plus altérée ($p < 0,001$) et le score PRECISE-DAPT était plus élevé ($p = 0,016$). Il y a eu 24,5% de participation au questionnaire. La majorité des médecins se disaient insuffisamment informés sur les AOD et mal à l'aise pour manier leurs posologies, un tiers n'a jamais modifié de posologie d'AOD.

Conclusion : Nous confirmons dans notre travail un mésusage d'environ 25% comme dans de nombreux autres travaux. Ce mésusage est expliqué par une crainte des risques hémorragiques entraînant, en particulier chez les personnes âgées, un sous-dosage volontaire. Nous constatons également une méconnaissance des modalités d'adaptation posologique, entraînant au contraire des surdosages en particulier lorsque la fonction rénale se dégrade.

Nombreux sont les médecins généralistes se disant insuffisamment à l'aise avec les AOD à plus de 5 ans de leur commercialisation.

INTRODUCTION

1. Historique des anti-vitamine K

Les anti-vitamine K (AVK) - Warfarine, Fluindione et Acénocoumarol - ont obtenu leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) à partir des années 1970 en France. Leur efficacité est indéniable et ce sont désormais les traitements de référence des pathologies thromboemboliques [1]-[3]. En raison de leurs caractéristiques pharmacologiques complexes [4] et de leurs nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses [5], ils présentent une grande variabilité inter et intra-individuelle. De plus, leur délai d'action est de plusieurs jours et leur demi-vie de plusieurs heures (Tableau I). C'est pourquoi leur prescription doit s'associer à un monitoring régulier de l'International Normalized Ratio (INR) afin de limiter le risque thrombotique en cas de sous-dosage et le risque hémorragique en cas de surdosage [6]. En effet, à cause du risque hémorragique, les AVK restent la classe médicamenteuse la plus souvent responsable d'évènements iatrogènes graves [7].

Tableau I. Antivitamine K

Classe pharmacologique	Molécule	Nom commercial	Demi-vie
Coumariniques	Warfarine	Coumadine® 2 mg	35 à 45 heures
		Coumadine® 5 mg	
	Acénocoumarol	Minisintrom® 1 mg	8 à 11 heures
		Sintrom® 4 mg	
Indanedione	Fluindione	Préviscan® 20 mg	31 heures

Notons que la Fluindione n'est commercialisée qu'en France et au Luxembourg et que son utilisation en France est restreinte depuis fin 2018 à son renouvellement chez les patients bien

équilibrés. Il n'est plus autorisé de l'introduire en première intention du fait du risque d'atteintes immuno-allergiques [8].

2. Apparition des anticoagulants oraux directs

Face aux contraintes citées ci-dessus associées à la prescription d'AVK, de nouvelles molécules sont progressivement apparues : les anticoagulants oraux directs (AOD) avec un anti-IIa, le Dabigatran et deux anti-Xa, le Rivaroxaban et l'Apixaban. Ces traitements présentent plusieurs avantages par rapport aux AVK : efficacité immédiate, moins de surveillance biologique, moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires. Dans les années 2000, des études de phase III ont évalué les AOD par rapport aux AVK dans le traitement de la fibrillation atriale (FA) et de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (Tableau II). Elles confirmaient toutes la non-infériorité des AOD par rapport aux AVK dans ces indications. Il a également été montré qu'ils entraînaient moins de saignements intracrâniens et/ou moins de décès (mortalité toute cause) que les AVK[9], [10]. C'est ainsi que les recommandations et les pratiques ont progressivement évolué pour désormais considérer les AOD comme traitement de première intention[11]. En France, les AVK - principalement la Fluindione - semblent pour le moment être toujours majoritaires parmi les prescriptions d'anticoagulants oraux [12], mais les AOD sont au fil des années de plus en plus prescrits dans le monde[13]-[15].

Rappelons que dans le cadre d'une découverte de FA, il est indiqué d'introduire un traitement anticoagulant en cas de score CHA₂DS₂VASc ≥ 1 chez l'homme et ≥ 2 chez la femme.

Tableau II. Etudes de phase III, AOD versus Warfarine

	Etude	Méthodologie	Nombre de patients	Age moyen	Durée de suivi	TTR moyen	Résultats
FIBRILLATION ATRIALE							
Apixaban	ARISTOTLE (2011)[16]	Randomisée, double aveugle, multicentrique	18201	70 ans	1,8 ans	62,2%	Moins d'évènements thromboemboliques avec l'Apixaban, moins de saignements, taux de mortalité plus faible
Rivaroxaban	ROCKET-AF (2011)[17]	Randomisée, double aveugle, multicentrique	14264	73 ans	1,9 ans	55%	Rivaroxaban non-inférieur à la warfarine pour la prévention du risque thromboembolique. Pas de différence statistiquement significative pour le risque de saignement
Dabigatran	RELY (2009)[18]	Randomisée, ouverte, multicentrique	18113	71,5 ans	2 ans	64%	Dabigatran 110 mg : même taux d'évènements thromboemboliques mais moins de saignements majeurs que la warfarine Dabigatran 150 mg : moins d'évènements thromboemboliques mais même taux de saignements majeurs que la warfarine
MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE							
Apixaban	AMPLIFY (2013)[19]	Randomisée, double aveugle, multicentrique	5400	57 ans	6 mois	61%	Apixaban non inférieur pour le traitement de la MTEV, significativement moins de complications hémorragiques
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT (2010)[20]	Randomisée, ouverte	3449	56 ans	3, 6 ou 12 mois	57,7%	Rivaroxaban non inférieur pour le traitement de la TVP
	EINSTEIN-PE (2012)[21]	Randomisée, ouverte	4832	57,9 ans	3,6 ou 12 mois	62,7%	Rivaroxaban non inférieur pour le traitement de l'EP ; moins de saignements majeurs avec le rivaroxaban
Dabigatran	RE-COVER (2009)[22]	Randomisée, double aveugle	2564	55 ans	6 mois	60%	Dabigatran non inférieur pour le traitement de la MTEV
	RE-COVER II (2014)[23]	Randomisée, double aveugle	2589	54,7 ans	6 mois	56,9%	Dabigatran non inférieur pour le traitement de la MTEV ; moins de risque de saignement avec le dabigatran

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire

3. Adaptations posologiques

Pour chaque AOD, des critères précis déterminent la posologie adaptée. Ces critères sont fonction de l'âge, du poids, de la créatininémie ou de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault et parfois de certaines interactions médicamenteuses (Annexes 1, 2 et 3). Il est fréquent d'observer que ces critères ne sont pas toujours bien respectés, ce qui aboutit à de mauvaises adaptations posologiques avec en conséquence des sous-dosages ou des surdosages. Différentes études ont cherché à évaluer les risques liés à ces posologies inadéquates. Par exemple, Yao et al. ont montré que les situations de surdosages en AOD étaient, par rapport à un dosage approprié, associées à une augmentation significative du risque de saignement avec un risque thromboembolique identique et que les situations de sous-dosages étaient liées à une majoration du risque thromboembolique sans modification du risque hémorragique[24]. Steinberg et Al. ont quant à eux montré que le surdosage était associé à un risque augmenté de mortalité toute cause et que le sous-dosage était associé à une augmentation du risque d'hospitalisation. Les mésusages concernaient dans cette étude principalement les patients plus âgés, les femmes, les patients avec un score CHA₂DS₂VASc élevé et avec un score de risque hémorragique élevé[25].

Avec cette étude observationnelle, nous avons cherché à évaluer la proportion de patients recevant un mauvais dosage d'AOD, puis à analyser les facteurs pouvant expliquer la persistance du mésusage des AOD à plus de 5 ans de leur commercialisation.

MATERIEL ET METHODES

1. Patients

L'étude s'est déroulée au Centre Hospitalier de Laval (Mayenne, France) entre mai 2018 et juillet 2019. Chaque dossier de patient majeur traité par AOD arrivant aux urgences, quel que soit le motif d'admission et quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant, était recueilli prospectivement par les urgentistes.

Il s'agissait d'une étude non interventionnelle sur la prise en charge en routine des patients. Les traitements des patients étaient poursuivis pendant la durée de l'étude et pouvaient être modifiés par les médecins référents du patient sans remettre en cause sa participation à l'étude.

Les données recueillies étaient : le sexe, l'âge, le poids, la créatininémie, la clairance selon Cockcroft, les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'hypertension artérielle (HTA), de diabète, de pathologie artérielle périphérique, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance hépatocellulaire, les antécédents hémorragiques, les taux d'hémoglobine et de leucocytes, le nom de l'AOD prescrit et sa posologie, la prise associée ou non de traitements contre-indiqués ou non recommandés (antiagrégant plaquettaire, inhibiteurs de la P-gp comme le Vérapamil), la présence ou non d'une contre-indication au traitement par AOD (ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale).

Ces données étaient recueillies rétrospectivement à partir du dossier médical des patients du Centre Hospitalier de Laval sur le logiciel DxCare.

Les scores de risque thromboembolique CHADS et CHA₂DS₂VASc et les scores de risque hémorragique HAS-BLED et PRECISE-DAPT ont ainsi pu être calculés.

En fonction des données obtenues, il a été analysé si le patient recevait une dose appropriée, une dose trop faible ou trop importante d'anticoagulant. Les critères utilisés afin de déterminer si la posologie était adaptée ou non étaient ceux définis par la Haute Autorité de Santé (HAS), détaillés dans les annexes 1,2 et 3.

2. Evaluation des pratiques

Nous avons dans un second temps essayé de mieux comprendre pourquoi les posologies d'AOD n'étaient pas toujours adaptées en interrogeant les médecins généralistes maîtres de stage de Sarthe, de Maine-et-Loire et de Mayenne à l'aide d'un questionnaire (Annexe 4). Ce questionnaire a été réalisé sur le logiciel LimeSurvey Version 3.14.18 et a été adressé aux médecins généralistes par e-mail. Il a été envoyé à deux reprises, à un mois d'intervalle. Seules les réponses complètes ont été analysées. Les objectifs : évaluer si les médecins se sentent suffisamment informés sur les AOD depuis leur mise sur le marché, évaluer s'ils se sentent à l'aise pour manier ces traitements, évaluer leurs craintes quant aux risques thromboemboliques et hémorragiques, évaluer leur confiance en ces traitements par rapport aux AVK.

3. Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la prévalence de patients traités par une dose inappropriée d'AOD, en se référant aux recommandations validées par la HAS. Nous avons ensuite analysé les facteurs pouvant expliquer la persistance d'un mésusage des AOD à plus de 5 ans de leur commercialisation.

4. Statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 20 (SPSS Statistics 20.0, SPSS INC, Chicago, Illinois, USA).

Pour chaque variable quantitative, la moyenne avec son écart-type ont été calculés. Les variables qualitatives sont représentées sous forme de nombre avec pourcentage. Les tests utilisés afin de comparer les différents groupes étaient le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et le test du Chi-deux pour les variables qualitatives. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Il a dans un second temps été réalisé une analyse en sous-groupes par type d'AOD.

5. Ethique

Une déclaration auprès du Délégué à la Protection des Données de l'Université d'Angers a été faite.

RESULTATS

1. Données de patients

1.1. Généralités

Cent-vingt patients ont été inclus. Douze patients ont été exclus en raison d'un nombre insuffisant de données disponibles dans leur dossier médical.

L'âge moyen était de 80,6 ans. Soixante-sept (55,8%) patients étaient des femmes. Le sex ratio homme/femme était de 0,79.

Soixante-deux (51,7%) patients étaient traités par Apixaban, 46 (38,3%) par Rivaroxaban et 12 (10%) par Dabigatran.

Cent dix patients (91,7%) étaient traités pour une arythmie atriale, 10 patients (8,3%) pour une maladie thromboembolique veineuse, aucun patient n'était anticoagulé à visée préventive au décours d'une chirurgie de prothèse de genou ou de hanche.

Parmi tous les patients inclus, 90 patients recevaient le bon dosage (75%), 30 recevaient un dosage inadapté (25%). Parmi ces derniers, 17 étaient sous-dosés (14,2%) et 13 étaient surdosés (10,8%).

Toutes les caractéristiques des patients sont visibles dans le Tableau III.

Tableau III. Caractéristiques des patients

	Total (n = 120)	Dosage adapté (n = 90, 75%)	Sous-dosage (n = 17, 14,2%)	Surdosage (n = 13, 10,8%)	p-value
Age	80,64 ± 10,39	78,98 ± 10,87	85,59 ± 7,24*	84,15 ± 7,26	0,007
≥ 80 ans	72 (60%)	51 (56,7%)	14 (82,4%)*	7 (53,8%)	0,047
> 75 ans	90 (75%)	63 (70%)	15 (88,2%)	12 (92,3%)	0,088
65 – 75 ans	20 (16,7%)	17 (18,9%)	2 (11,8%)	1 (7,7%)	0,505
< 65 ans	10 (8,3%)	10 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0%)	0,162
Sexe					0,624
Femme	67 (55,8%)	48 (53,3%)	11 (64,7%)	8 (61,5%)	
Type d'AOD					0,364
Apixaban	62 (51,7%)	47 (52,2%)	10 (58,8%)	5 (38,5%)	
Rivaroxaban	46 (38,3%)	33 (36,7%)	5 (29,4%)	8 (61,5%)	
Dabigatran	12 (10%)	10 (11,1%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	
Poids	73,04 ± 16,53	74,06 ± 17,16	71,94 ± 8,93	67,46 ± 57,65	0,340
≤ 60 kgs	28 (23,3%)	21 (23,3%)	1 (5,9%)	6 (46,2%)	0,080
Créatininémie	96,12 ± 35,99	93,19 ± 30,69	86,06 ± 28,98	129,62 ± 57,65*	0,009
≥ 133 µmol/L	16 (13,3%)	10 (11,1%)	1 (5,9%)	5 (38,5%)*	0,009
Clairance selon Cockcroft	56,97 ± 28,48	61,16 ± 30,82	52,18 ± 11,47	34,23 ± 9,80*	< 0,001
≤ 50 mL/mn	59 (49,2%)	40 (44,4%)	6 (35,3%)	13 (100,0%)*	< 0,001
AVC	25 (20,8%)	21 (23,3%)	3 (17,6%)	1 (7,7%)	0,405
HTA	91 (75,8%)	70 (77,8%)	10 (58,8%)	11 (84,6%)	0,181
Diabète	25 (20,8%)	18 (20,0%)	5 (29,4%)	2 (15,4%)	0,597
Pathologie artérielle périphérique	46 (38,3%)	35 (38,9%)	6 (35,3%)	5 (38,5%)	0,962
Insuffisance cardiaque	28 (23,3%)	20 (22,2%)	6 (35,3%)	2 (15,4%)	0,390
Antécédent hémorragique	6 (5,0%)	5 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,562
Insuffisance hépatique	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
CHA ₂ DS ₂ VASC	4,26 ± 1,64	4,21 ± 1,65	4,47 ± 2,01	4,31 ± 1,11	0,956
CHADS ₂	2,41 ± 1,26	2,41 ± 1,29	2,53 ± 1,33	2,23 ± 1,01	0,827
PRECISE-DAPT	34,96 ± 13,88	33,06 ± 14,43	38,41 ± 7,44	43,62 ± 12,91*	0,016
HAS-BLED	2,08 ± 0,76	2,12 ± 0,80	1,88 ± 0,60	2,08 ± 0,64	0,387
Indication					0,297
FA	110 (91,7%)	82 (91,1%)	17 (100,0%)	11 (84,6%)	
MTEV	10 (8,3%)	8 (8,9%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	
Antiagrégant	16 (13,3%)	15 (16,7%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)	0,159
Vérapamil	1 (0,008%)	1 (0,01%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,170
Contre-indication	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

* : lorsque p < 0,05 versus dose adaptée

AOD : anticoagulant oral direct ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; FA : fibrillation atriale ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse

1.2. Tests de comparaison

Dans le groupe sous-dosage par rapport au groupe dosage adapté, les patients étaient plus âgés ($p = 0,007$) (Figure 1) et avaient plus souvent plus de 80 ans ($p = 0,047$).

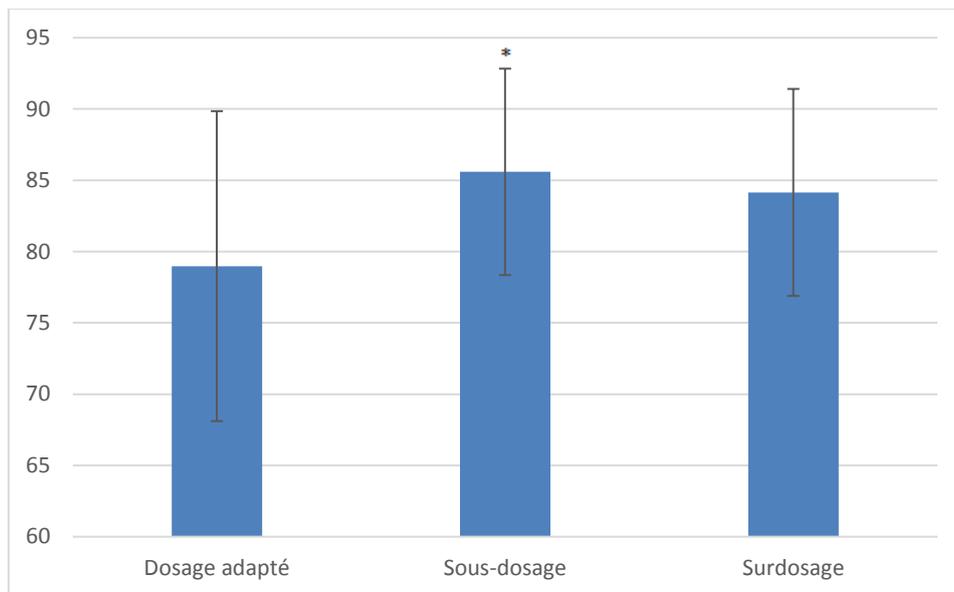


Figure 1. Moyennes d'âge selon les groupes (* : lorsque $p < 0,05$ versus dose adaptée)

Dans le groupe surdosage par rapport au groupe dosage adapté, la créatininémie était plus élevée ($p = 0,009$) (Figure 2), elle était plus souvent supérieure à $133 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,009$), la clairance selon Cockcroft était plus altérée ($p < 0,001$) (Figure 3) et elle était plus souvent inférieure à 50 mL/mn ($p < 0,001$). Le score PRECISE-DAPT était également plus élevé ($p = 0,016$) (Figure 4).

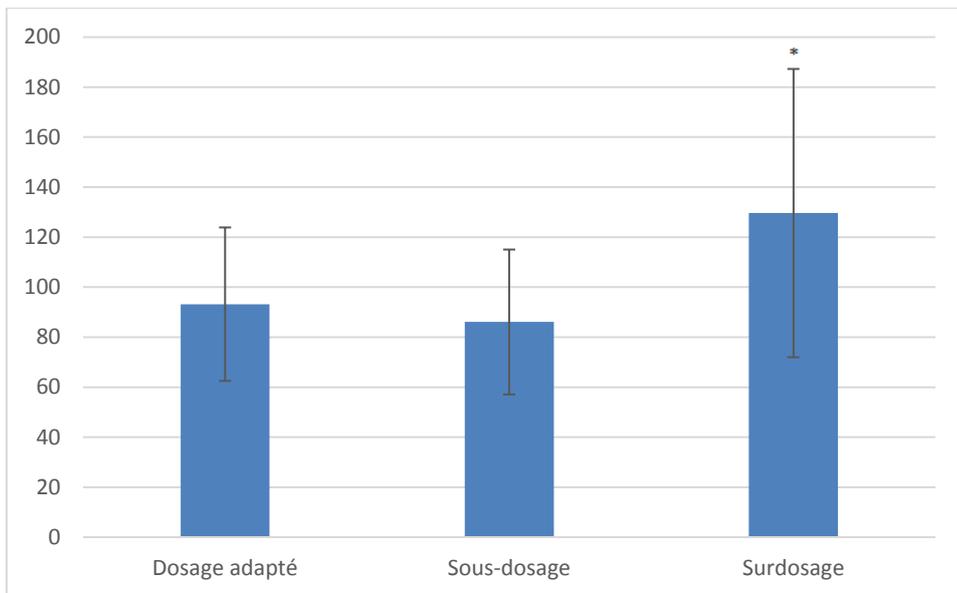


Figure 2. Créatinémie moyenne selon les groupes (* : lorsque $p < 0,05$ versus dose adaptée)

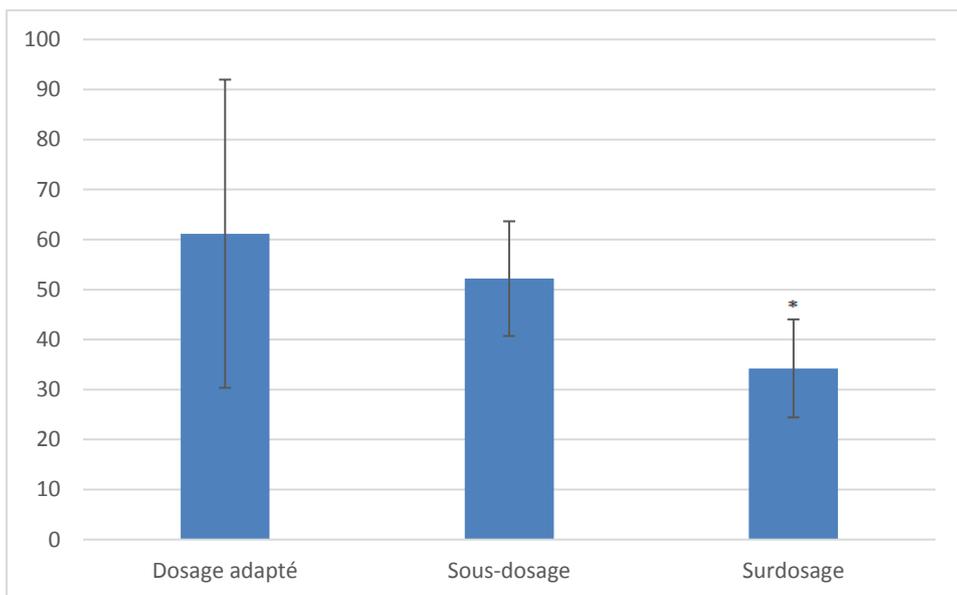


Figure 3. Clairance selon Cockcroft moyenne selon les groupes (* : lorsque $p < 0,05$ versus dose adaptée)

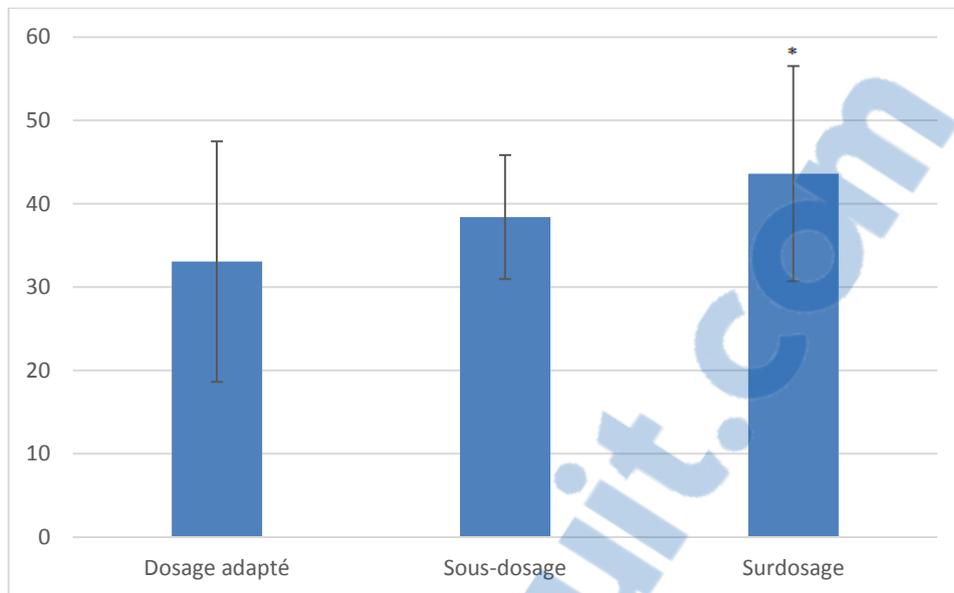


Figure 4. PRECISE-DAPT moyen selon les groupes (* : lorsque $p < 0,05$ versus dose adaptée)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes selon le type d'AOD prescrit (Figure 5).

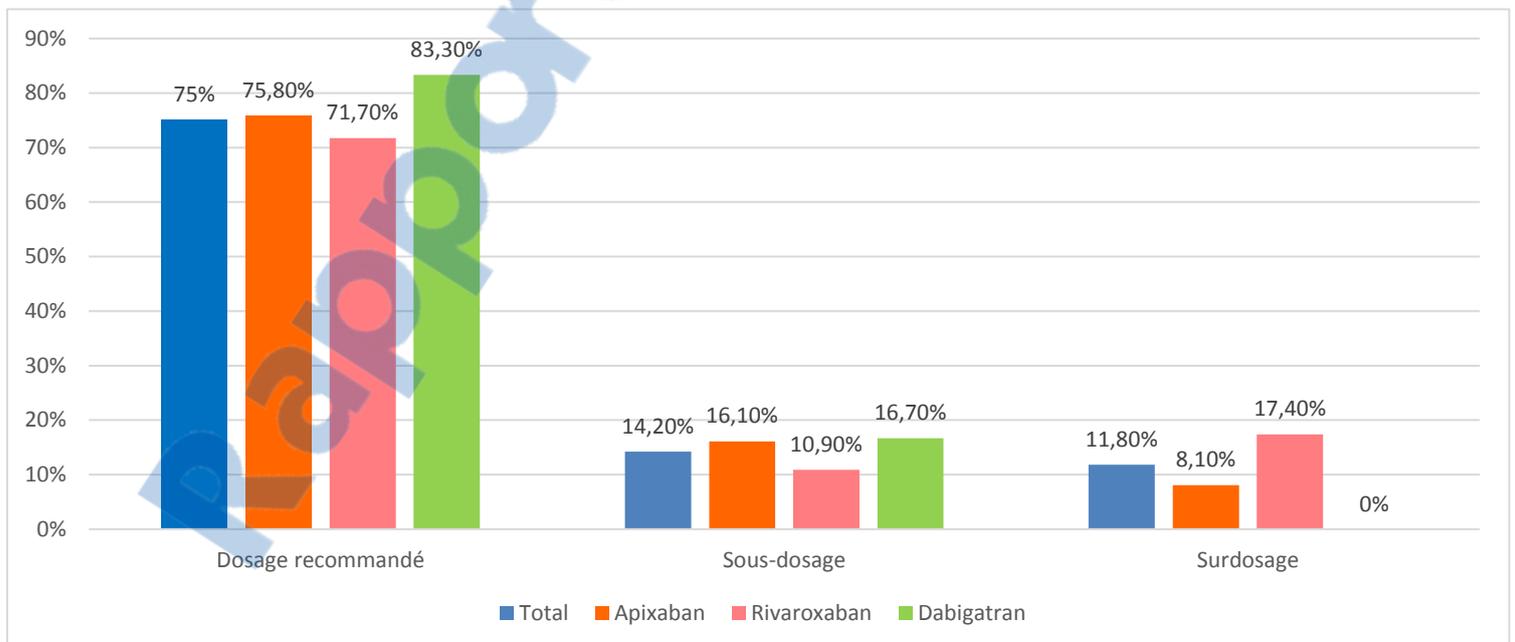


Figure 5. Dosage selon le type d'AOD

1.3. Analyse en sous-groupes par type d'AOD

Parmi les patients traités par Apixaban, dans le groupe sous-dosage, les patients avaient plus souvent un poids inférieur à 60 kgs ($p = 0,03$). Dans le groupe surdosage, la créatininémie était plus élevée ($p = 0,001$) et plus souvent supérieure à 133 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,001$), la clairance selon Cockcroft était plus basse ($p = 0,002$) et le score PRECISE-DAPT était plus élevé ($p = 0,004$).

Parmi les patients traités par Rivaroxaban, dans le groupe sous-dosage par rapport au groupe dosage adapté, les patients étaient plus âgés ($p = 0,014$) avec notamment plus de patients de plus de 80 ans ($p = 0,016$). On observait une plus mauvaise fonction rénale dans le groupe surdosage que dans le groupe dosage adapté avec une clairance selon Cockcroft plus basse ($p = 0,003$) et plus souvent inférieure à 50 mL/mn ($p = 0,001$).

Parmi les patients traités par Dabigatran, les patients avaient un poids plus souvent inférieur à 60 kgs dans le groupe sous-dosage que dans le groupe dosage adapté ($p = 0,02$).

1.4. Etude des cas de sous-dosages

Tableau IV. Etude des cas de sous-dosages

Patient	Explication
N° 5	Un épisode d'insuffisance rénale aigue ayant motivé une diminution de posologie sans réévaluation de la dose au décours
N° 16	Vit seul à domicile, chutes
N° 23	Patient âgé fragile polypathologique
N° 28	Patient psychotique atteint d'une maladie de Parkinson
N° 32	DMLA bilatérale sévère, albumine 29 g/L, asthénie, problème de maintien à domicile
N° 33	Pas d'explication trouvée (81 ans)
N° 46	Pas d'explication trouvée (94 ans)
N° 58	Gastrite, polypes coliques, anémie chronique, refuse les explorations
N° 68	Pas d'explication trouvée (89 ans)
N° 76	Adénocarcinome prostatique avec métastases osseuses et infiltration du plancher vésical
N° 85	Pose d'un stent nu avec biantiagrégation ayant motivé une diminution de dose de l'AOD, qui n'a pas été réévaluée à l'arrêt de la biantiagrégation
N° 91	Chutes
N° 98	Chutes
N° 100	Pas d'explication trouvée (91 ans, cancer prostatique mais sous hormonothérapie seule avec PSA effondrés)
N° 102	Démence sévère, problème de maintien à domicile
N° 114	A la limite des critères pour une diminution de dose
N° 117	Clairance selon Cockcroft 39,6 mL/mn avec bilan urologique et néphrologique en cours

Afin de mieux comprendre pourquoi certains patients recevaient un dosage inférieur à la dose recommandée, nous avons analysé les cas de sous-dosages (Tableau IV). Sept patients sur les 17 recensés (41,2%) présentaient des altérations des fonctions cognitives, étaient à risque



de chute et posaient le problème d'un maintien à domicile. Pour 4 patients (23,5%), nous n'avons pas mis en évidence d'explication à ce sous-dosage. Deux patients (11,8%) avaient des comorbidités les exposant à un risque hémorragique accru. Deux patients (11,8%) avaient nécessité une réduction de dose à un moment donné sans que la posologie ne soit réajustée depuis. Deux patients (11,8%) étaient à la limite des critères pour une diminution de dose.

1.5. Etude des cas de surdosages

Tableau V. Etude des cas de surdosages

Patient	Traitement	Explication
N° 8	Eliquis 5 mg x 2	89 ans ; 80 kgs ; créatininémie 138 µmol/L
N° 10	Xarelto 20 mg x 1	Cockcroft 36,3 mL/mn
N° 27	Xarelto 20 mg x 1	Cockcroft 20,9 mL/mn
N° 34	Eliquis 5 mg x 2	93 ans ; 86 kgs ; créatininémie 155 µmol/L
N° 43	Eliquis 5 mg x 2	79 ans ; 43 kgs ; créatininémie 133 µmol/L ; Cockcroft 20,5 mL/mn
N° 50	Xarelto 20 mg x 1	Cockcroft 41,2 mL/mn
N° 53	Xarelto 20 mg x 1	Cockcroft 46,7 mL/mn
N° 69	Xarelto 20 mg x 1	Cockcroft 42,3 mL/mn
N° 70	Eliquis 5 mg x 2	Cockcroft 26,1 mL/mn
N° 74	Xarelto 20 mg x 1	Cockcroft 40,5 mL/mn
N° 90	Xarelto 15 mg x 2	Embolie pulmonaire en 2018
N° 96	Xarelto 20 mg	Cockcroft 36,2 mL/mn
N° 120	Eliquis 5 mg x 2	98 ans ; 56 kgs ; créatinémie 120 µmol/L ; Cockcroft 20,3 mL/mn

Le tableau V répertorie les cas de surdosage relevés dans cette étude. On remarque que dans 12 cas sur 13 (92,3%) le surdosage est en lien avec une altération de la fonction rénale. Un patient (7,7%) reçoit la dose d'attaque du traitement de son embolie pulmonaire alors qu'il devrait recevoir une dose d'entretien.

2. Questionnaire auprès de médecins généralistes

2.1. Participation à l'étude

Sur 350 questionnaires envoyés, nous avons obtenu 86 réponses (24,5% de participation) dont 8 réponses partielles et 78 réponses complètes. Seules les réponses complètes ont été analysées.

2.2. Caractéristiques des participants

52,56% des répondants étaient des hommes. La moyenne d'âge était de 47,65 ans \pm 10,51.

L'année médiane de début d'activité professionnelle était 2000 (1990-2010).

2.3. Information sur les AOD

44,9% des participants disaient avoir été suffisamment informés lors de la mise sur le marché de ces traitements (Figure 6). 43,6% jugeaient insuffisante l'information qu'ils ont reçue. 11,5% disaient n'avoir reçu aucune information.

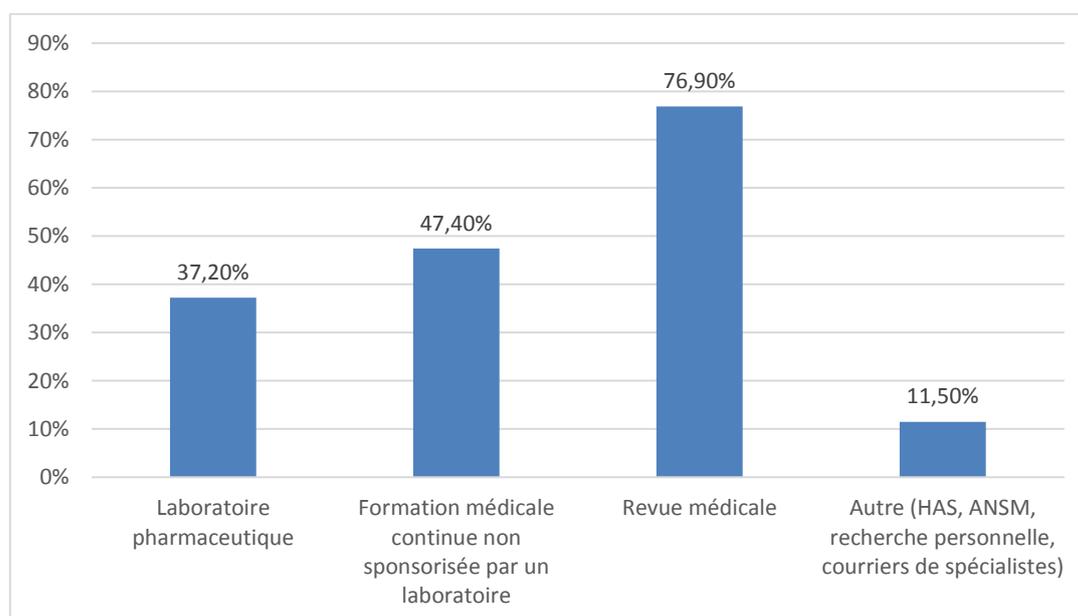


Figure 6. Si vous avez reçu une information sur ces traitements, par quel(s) moyen(s) était-ce ?

2.4. Initiation d'un AOD en cabinet de médecine générale

38,5% des participants disaient avoir régulièrement introduit un AOD et 47,4% disaient l'avoir fait rarement (Figure 7).

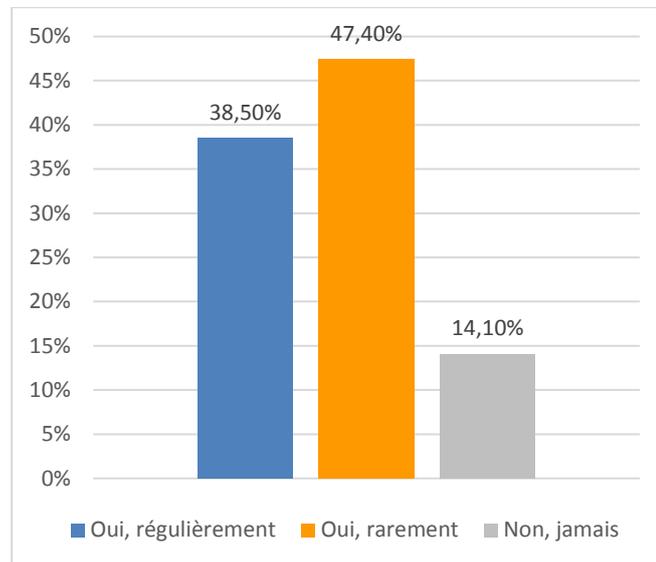


Figure 7. Avez-vous déjà initié un traitement par AOD en cabinet ?

Parmi eux, 74,3% ont initié un traitement par AOD de novo et 61,1% l'ont fait dans un contexte de relai d'un AVK.

Les indications ayant motivé l'introduction d'un AOD par ces médecins généralistes sont représentées sur la Figure 8.

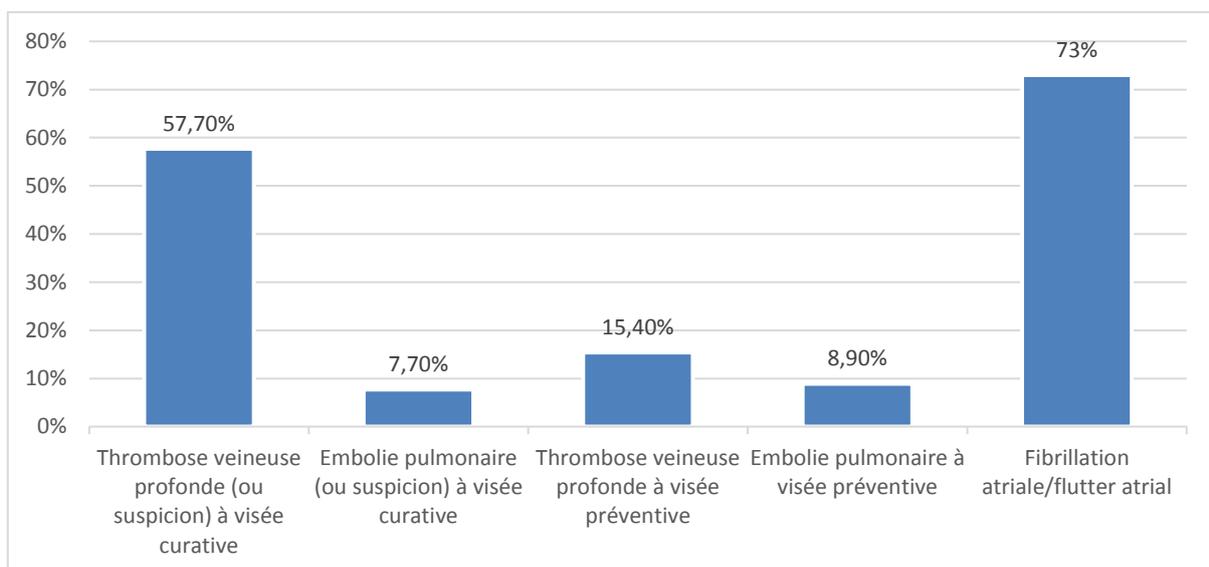


Figure 8. Si vous avez déjà initié un traitement par AOD, pour quelle(s) indication(s) était-ce ?

47,4% des médecins interrogés se disaient totalement à l'aise pour manier les posologies des AOD mais 39,8% se trouvaient insuffisamment à l'aise et 12,8% pas du tout à l'aise.

2.5. Craintes

Les craintes concernant les AOD semblaient prédominer sur le risque hémorragique, perçu comme plus important qu'avec les AVK pour plus de la moitié des participants à l'enquête (Figure 9).

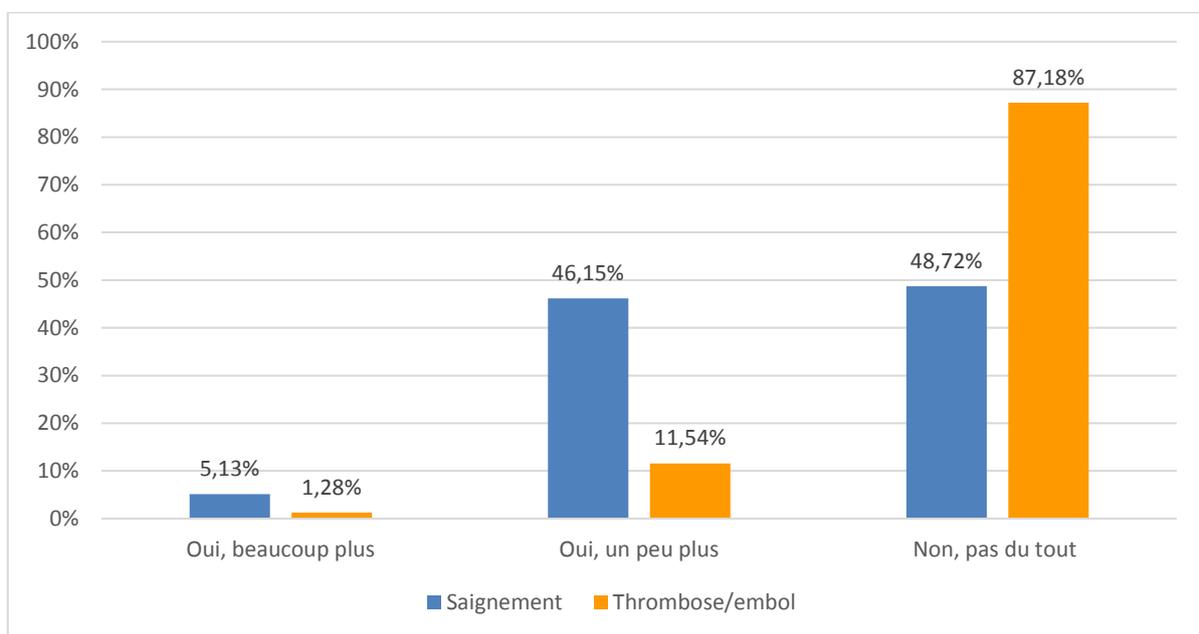


Figure 9. Craignez-vous plus le risque hémorragique ou thromboembolique avec les AOD qu'avec les AVK ?

2.6. Surveillance

76,92% des médecins interrogés disaient effectuer une surveillance clinico-biologique particulière chez leurs patients sous AOD (Figure 10).

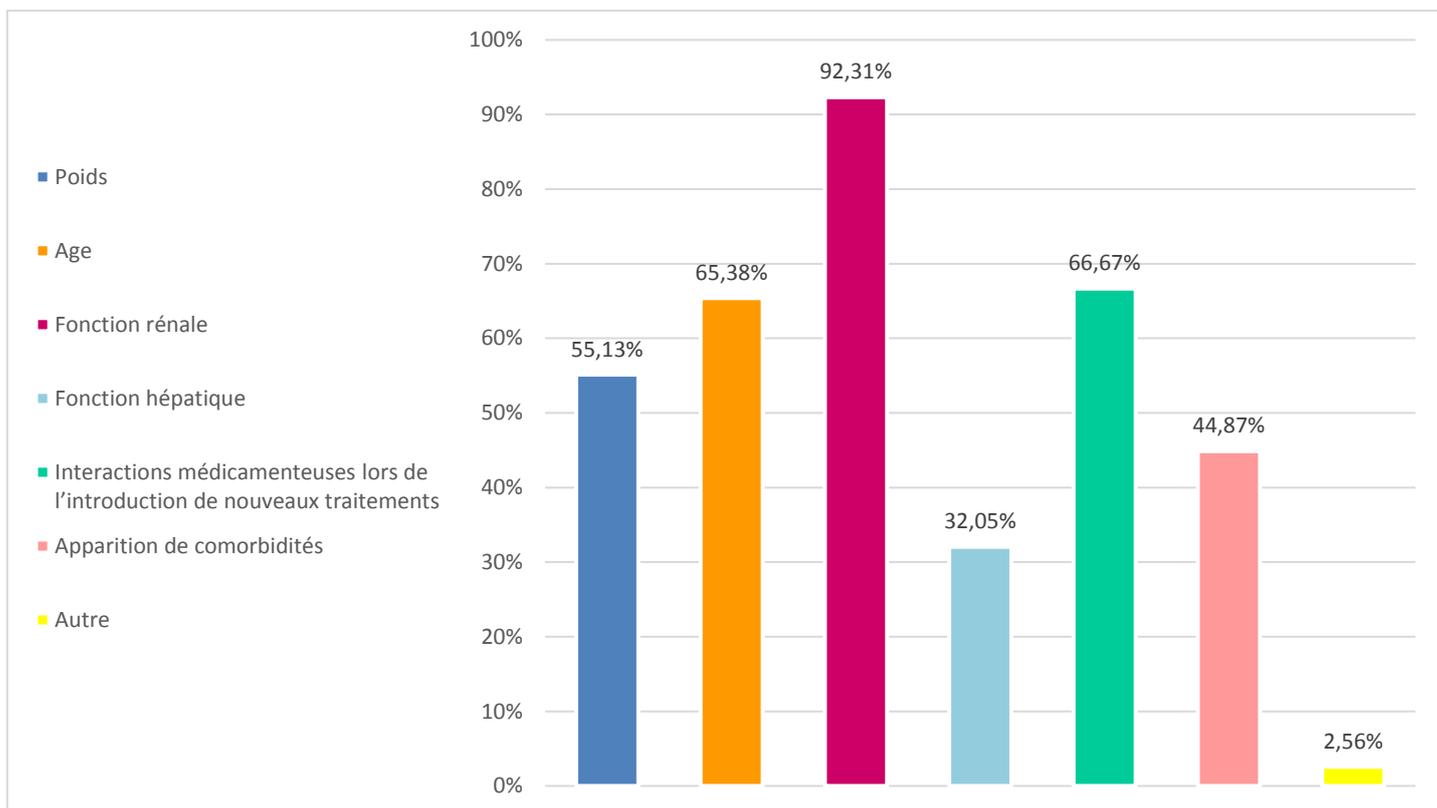


Figure 10. Si vous effectuez une surveillance clinico-biologique particulière, quel(s) paramètre(s) surveillez-vous ?

Dans la rubrique « Autre » ont été signalés les signes cliniques de saignement et l'observance.

2.7. Ajustement de dose

100% des médecins interrogés disaient n'avoir jamais prescrit de dose supérieure à la dose recommandée par crainte du risque thromboembolique.

En revanche, 71,79% d'entre eux disaient n'avoir jamais prescrit de dose inférieure à la dose recommandée par crainte du risque hémorragique. 25,64% disaient l'avoir fait rarement et 2,56% disaient le faire régulièrement.

34,62% des médecins ayant répondu au questionnaire disaient n'avoir jamais modifié des posologies d'AOD au cours du suivi de leurs patients ; 57,69% des médecins disaient l'avoir

déjà mais rarement fait ; 7,69% d'entre eux disaient l'avoir fait régulièrement. Les causes de ces aménagements de doses sont représentées sur la Figure 11.

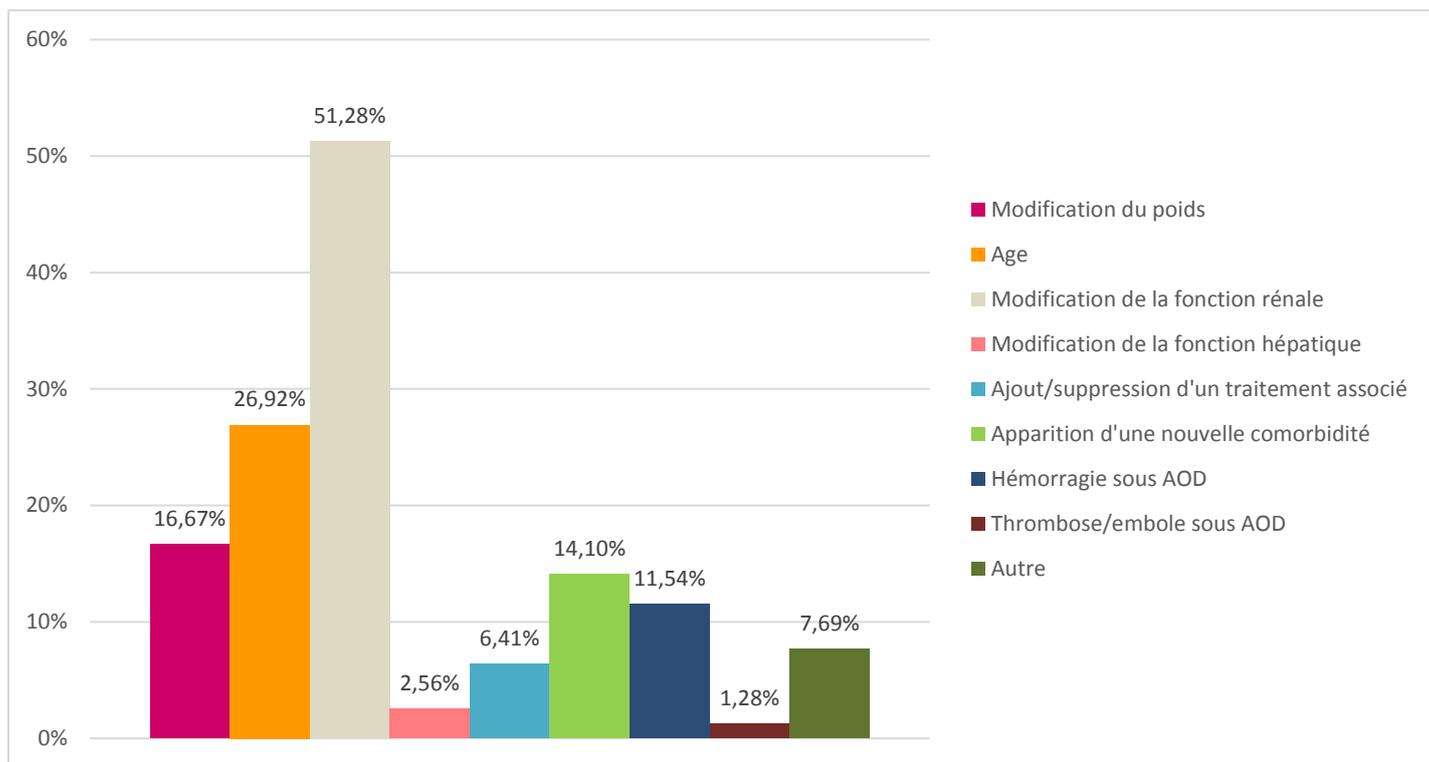


Figure 11. Si vous avez déjà modifié des posologies d'AOD au cours du suivi de vos patients, pour quelle(s) raison(s) était-ce ?

Dans la rubrique « Autre » on retrouvait : erreur de posologie initiale, modification de dosage dans le cadre du traitement curatif d'une embolie pulmonaire, demande du patient, crainte d'une récurrence d'embolie pulmonaire en attendant l'avis du spécialiste.

2.8. Effets indésirables

60,26% des médecins interrogés avaient déjà constaté des complications et/ou des effets indésirables imputables aux AOD (Figure 12).

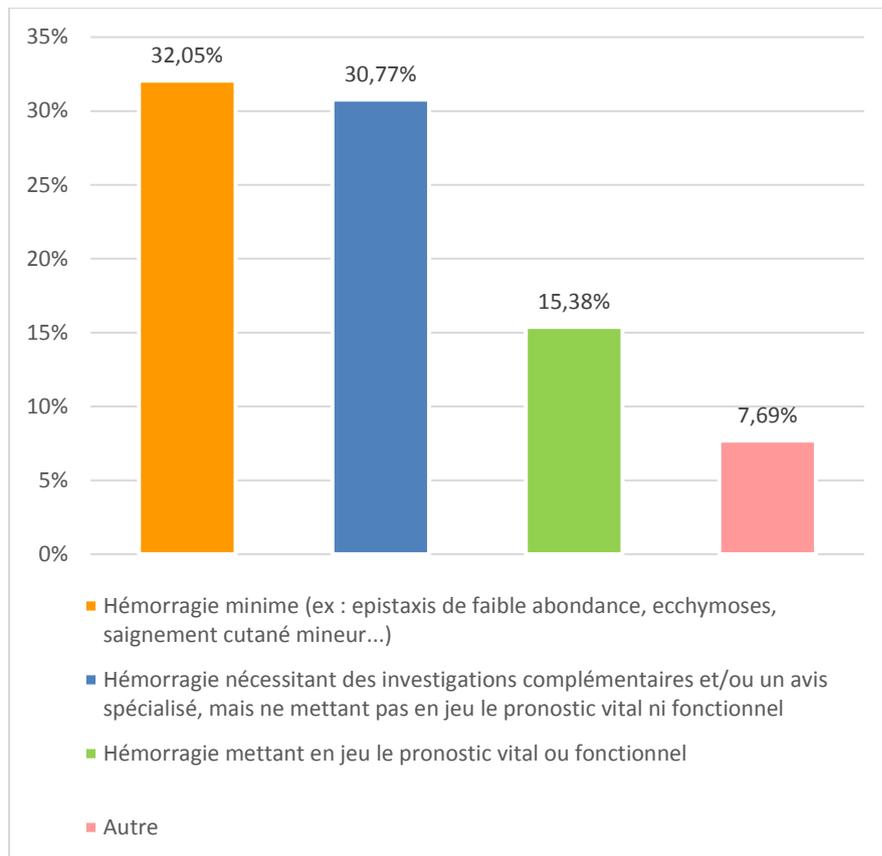


Figure 12. Si vous avez déjà constaté des complications avec les AOD, de quel type de complications s'agissait-il ?

Parmi les autres effets indésirables observés, il a été signalé à une reprise dans cette enquête une éruption cutanée et à deux reprises des troubles gastro-intestinaux à type de douleur abdominale (non en lien avec une hémorragie digestive).

DISCUSSION

Les AOD sont apparus rapidement sur le marché dès l'obtention de leurs AMM et peu de formations aux médecins prescripteurs ont été organisées. Plus de la moitié des médecins interrogés dans notre étude disaient avoir été insuffisamment ou pas du tout informés lors de l'arrivée des AOD. Une particularité de ces traitements est la nécessité d'adapter la dose prescrite au patient selon des critères définis pour chaque molécule : créatininémie, poids,

âge, clairance de la créatinine selon Cockcroft, fonction hépatique, etc. Il a donc progressivement été constaté des mésusages.

1. Mésusages

Dans cette étude, un quart de l'échantillon recevait une posologie inadaptée, 10,8% des patients recevant une dose supérieure à la dose recommandée et 14,2% des patients recevant une dose inférieure à la dose recommandée. Dans la littérature, il est observé que 15 à 35% des patients reçoivent une posologie inadaptée d'AOD, ce qui concorde avec les résultats que nous avons obtenus. Dans les études plus puissantes, avec un échantillon de patients plus important, il est retrouvé environ 15% de posologies inadaptées (Tableau VI).

2. Surdosages

Notre étude montre que la fonction rénale est moins bonne dans le groupe surdosage avec une significativité sur les quatre paramètres testés que sont la créatininémie, la créatininémie $\geq 133 \mu\text{mol/L}$, la clairance selon Cockcroft et la clairance selon Cockcroft $\leq 50 \text{ mL/mn}$.

On peut supposer que la surveillance de la fonction rénale est insuffisante, ne permettant pas d'ajuster les posologies en fonction, ou alors que les critères devant faire modifier les posologies d'AOD sont insuffisamment maîtrisés. Plus de la moitié des médecins interrogés dans notre étude se disaient insuffisamment ou pas du tout à l'aise pour manier les posologies des AOD. 34,62% n'ont jamais modifié le dosage prescrit à leurs patients. Près d'un quart ne faisaient pas de surveillance clinico-biologique systématique. Les AOD étant en partie à élimination rénale (Tableau VII), l'absence de surveillance biologique peut être responsable d'un surdosage en cas de dégradation de la fonction rénale, qui peut lui-même entraîner des conséquences graves voire mortelles[26], [27].

Tableau VI. Tableau comparatif des résultats d'études analysant le pourcentage de posologies inadaptées d'AOD

Etude	Objectifs de l'étude	Nombre de patients inclus	Pourcentage de dosage inadapté
« Off label-dosing of non-anti vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes : the ORBIT-AF II Registry », Steinberg et Al.[25]	Evaluer le pourcentage de patients traités pour une FA par AOD à doses non recommandées, et évaluer l'association entre mauvais dosages et conséquences en pratique clinique	5738 patients	13%
« Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation : a cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry », Ono et Al[13]	Evaluer les schémas de prescriptions d'AOD au Japon et évaluer les facteurs prédictifs de réduction de dose non standardisée	2452 patients	14,4%
« Flaws in anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation at hospital discharge », Kartas et Al.[28]	Evaluer les prescriptions d'anticoagulants chez les patients avec fibrillation atriale dans la vie réelle en sortie d'hospitalisation	734 patients	28,9%
« Assessment of novel oral anticoagulant use within a community teaching hospital », Alghadeer et Hornsby[29]	Objectif principal : déterminer le pourcentage de patients avec une posologie appropriée d'AOD	113 patients	20,3%
« Mise en place d'un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'AOD et intérêt de son application dans la pratique courante », Martin et Al.[30]	Evaluer la conformité des prescriptions aux règles d'utilisation des AOD	112 patients	34%

Tableau VII. Pharmacocinétique des AOD

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Action	Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-IIa
Délai d'action	Immédiat	Immédiat	Immédiat
Délai pic plasmatique	1-3h	2-4h	2h
Demi-vie	8-15h	9-13h	12-14h
Élimination rénale	25%	66%	80%

Andreu Cayuelas et Al. ont montré dans leur étude que la fonction rénale n'était surveillée selon les recommandations que dans 61% des cas. Les patients chez qui elle était le moins bien surveillée étaient plus âgés et avaient une moins bonne fonction rénale de base. Après un an de suivi, il était remarqué qu'une surveillance de la fonction rénale appropriée était associée à de meilleures adaptations posologiques de l'AOD[31].

Parmi les patients étudiés dans ce travail, nombreux sont ceux à avoir une fonction rénale altérée. En effet, la créatininémie moyenne est de 96,12 µmol/L et la clairance selon Cockcroft moyenne est de 56,97 mL/mn. La méthode de calcul de la clairance de la créatinine validée par la HAS pour les adaptations de dose des AOD est la méthode de Cockcroft et Gault.

Il a été notifié dans d'autres études qu'il existe une forte prévalence de patients présentant une altération de la fonction rénale au sein des patients atteints de FANV, ce qui semblerait être associé à une majoration du risque ischémique et du risque hémorragique[32], [33].

L'utilisation du score PRECISE-DAPT confirme, par son lien important avec la fonction rénale, que le risque hémorragique est plus important si la fonction rénale est altérée. Parmi les patients surdosés, ce score est significativement plus élevé.

Comparons désormais à la qualité de l'anticoagulation chez les patients traités par AVK. Pour étudier la gestion des AVK, un outil a été créé par Rosendaal et Al. : le Time in Therapeutic Range (TTR), ou temps passé dans la fenêtre thérapeutique de l'INR[34]. Il est convenu qu'un

TTR supérieur à 70% est assimilé à une bonne qualité d'anticoagulation. On constate que dans la plupart des études, le TTR est inférieur à 65%^{[35]–[37]}. Par ailleurs, Kartas et Al. ont montré dans leur étude que 50% des patients avaient un INR dans l'objectif cible et que 75% des patients sous AOD recevaient le bon dosage^[28]. Bien qu'il persiste des mésusages avec les AOD, leur utilisation semble donc de meilleure qualité que celle des AVK, qui restent bien souvent difficiles à manier pour que l'INR se stabilise dans les normes.

3. Sous-dosages

Contrairement aux AVK, il n'existe pour le moment pas d'antidote pour les AOD anti-Xa, alors que 90% des patients de notre étude sont traités par Apixaban ou Rivaroxaban. Ceci peut conduire les praticiens à sous-doser volontairement leurs patients par crainte du risque hémorragique.

Par ailleurs, notre étude montre que les patients sont significativement plus âgés dans le groupe sous dosage, avec une moyenne d'âge de 86,33 ans. Notons que la population de l'étude est relativement âgée avec une moyenne d'âge de 80,64 ans. Selon le dernier rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), en 2013, la moyenne d'âge des patients Français sous AOD était de 71,3 ans avec 30,3% de patients ayant 80 ans ou plus^[15]. Ceci s'explique en partie en raison de l'augmentation de la prévalence de la FA et de la MTEV avec l'âge. En effet, près de 70% des patients atteints de FA ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10% chez les plus de 80 ans^[38]. L'incidence annuelle de la MTEV serait quant à elle de 1/10 000 avant 40 ans contre 1/100 après 75 ans^[39].

Dans cette étude, l'analyse des cas de sous-dosages mettait en évidence que 41,2% des patients sous-dosés étaient fragilisés par des troubles cognitifs et/ou par des chutes à répétition. Il est fréquent de constater qu'au sein des populations âgées et fragiles les

anticoagulants sont sous-utilisés ou utilisés à des doses plus faibles, par crainte du risque hémorragique. Parmi les médecins généralistes interrogés via notre questionnaire, 25,64% d'entre eux disaient avoir déjà mais rarement prescrit une dose inférieure à la dose recommandée par crainte du risque hémorragique et 2,56% disaient le faire souvent. Il est vrai que les complications hémorragiques des traitements anticoagulants pris au long cours peuvent être graves voire létales, notamment chez les patients les plus âgés en raison de leur plus grand nombre de comorbidités, des éventuels antécédents et/ou facteurs de risque hémorragiques et du risque de chutes.

Henrard et Al. ont cherché à décrire l'évolution de la sous-utilisation de la prescription des anticoagulants chez les patients âgés de plus de 75 ans atteints de FA. Les anticoagulants (tous confondus) étaient sous utilisés dans 34% des cas, principalement chez les patients traités également par antiagrégants plaquettaires et chez les patients les plus âgés. Il semblerait que cette sous-consommation d'anticoagulants ait diminué depuis l'arrivée des AOD[40].

Pourtant il n'y a pas de signaux négatifs à l'utilisation des AOD comme le montre la méta-analyse récente de Malik et Al[41]. Elle cherchait à évaluer l'efficacité et la sûreté des AOD par rapport aux AVK chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant une FA. Cinq études contrôlées et randomisées ont été sélectionnées, ce qui représentait 27639 patients. Trois critères d'évaluation étaient analysés : la survenue d'AVC ou d'embol systémique, les hémorragies majeures et les hémorragies intracrâniennes. Les AOD par rapport aux AVK diminuaient significativement le risque ischémique. Il n'y avait pas de différence entre AOD et AVK concernant le risque d'hémorragie majeure. Tous les AOD excepté le Rivaroxaban diminuaient significativement le risque d'hémorragie intra-crânienne par rapport à la Warfarine. Une analyse a par la suite été réalisée pour chaque AOD. L'Apixaban et le Dabigatran avaient une meilleure efficacité que la Warfarine pour la prévention du risque

ischémique. L'Apixaban diminuait significativement le risque d'hémorragie majeure par rapport aux autres AOD. Le Rivaroxaban augmentait le risque d'hémorragie intra-crânienne par rapport aux autres AOD. Cette méta-analyse conclut donc à une meilleure efficacité et sûreté des AOD, et notamment de l'Apixaban, par rapport aux AVK chez les patients âgés de plus de 75 ans anticoagulés pour une FA.

La crainte du risque hémorragique semble donc prédominer chez les prescripteurs lorsque se pose la question de l'introduction d'un anticoagulant chez une personne âgée, et les bénéfices de ces traitements paraissent sous-estimés. D'ailleurs, plus de la moitié des participants à notre questionnaire disaient craindre davantage le risque hémorragique sous AOD que sous AVK.

Des scores ont été créés afin de permettre au prescripteur de mieux évaluer les risques ischémiques et hémorragiques. Citons principalement le score CHA₂DS₂VASC pour le risque ischémique et les scores HAS- BLED et HEMORR₂HAGES pour le risque hémorragique. Ils peuvent être un outil complémentaire mais sont en pratique souvent moins utiles dans les populations gériatriques, les personnes âgées étant généralement à haut risque ischémique et hémorragique.

Enfin, dans notre étude 11,8% des patients recevaient un dosage inférieur à la dose recommandée en raison d'un oubli de réajustement de posologie. Ceci pose à nouveau la question de la sensibilisation des médecins à ces traitements et à l'importance d'un bon ajustement posologique pour une efficacité maximale de l'anticoagulation. Peut-être que le prescripteur initial aurait ici un rôle afin d'accompagner au mieux le médecin traitant dans l'adaptation de dose en lui suggérant par exemple un schéma de surveillance et en rappelant les critères devant faire modifier la posologie.

4. Limites

Cette étude présente certaines limites. Tout d'abord, nous sélectionnions des patients consultant aux urgences, c'est-à-dire avec potentiellement plus de comorbidités ce qui peut occasionner un biais d'échantillonnage et expliquer l'âge élevé des patients dans notre travail. De plus, pour inclure des patients dans cette étude, nous dépendions des urgentistes qui devaient recueillir les étiquettes des patients éligibles à une inclusion. Nous pouvons faire l'hypothèse que les urgentistes pensaient plus à inclure un patient s'ils s'apercevaient que le dosage d'AOD était inadapté ce qui pourrait entraîner un biais de sélection. Ensuite, les données de patients étaient recueillies dans leur dossier informatisé du CH de Laval. Si des informations manquaient ou étaient erronées, cela pouvait être une source d'erreur. Par ailleurs, les questionnaires n'ont pu être envoyés qu'aux 350 médecins généralistes maîtres de stage en raison de difficultés à obtenir les adresses mail des autres médecins généralistes. Nous pouvons supposer que ceux qui ont répondu à l'enquête se sentaient plus concernés par cette question de mésusage des AOD : se sentaient-ils plus en difficultés avec ces traitements ? Ou étaient-ils particulièrement plus méfiants ? Enfin, la puissance de cette étude est relativement faible du fait qu'il s'agisse d'une étude observationnelle monocentrique, rétrospective, non randomisée avec un faible échantillon de patients et avec un faible nombre de réponses au questionnaire.

5. Forces

Cette étude présente tout d'abord un caractère unique. En effet, il ne semble pas exister d'autre étude quantitative associant étude de la prévalence des mésusages et analyse du rapport des médecins généralistes aux AOD. Par ailleurs, malgré sa puissance relativement

faible, cette étude semble avoir une bonne cohérence externe au vu des autres résultats retrouvés dans la littérature.

CONCLUSION

Les AOD sont de plus en plus utilisés à travers le monde et sont en majorité prescrits à la dose adéquate. Cependant, des mésusages persistent et semblent être en lien avec des paramètres qui pourraient être modifiables : meilleure information des professionnels de santé, meilleure sensibilisation à ces traitements, meilleure surveillance clinico-biologique.

Ce travail s'est attelé à interroger des médecins généralistes mais il pourrait être intéressant de le compléter en questionnant d'autres médecins spécialistes, hospitaliers ou non : gériatres, urgentistes, neurologues, cardiologues, gastro-entérologues, médecins de médecine polyvalente, etc. Il pourrait également être intéressant d'étudier le point de vue des patients : éducation thérapeutique suffisante ? Quid de l'observance ?

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Previscan. HAS, janvier 2018.
- [2] Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Coumadine. HAS, février 2012.
- [3] Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence - Sintrom. HAS, janvier 2018.
- [4] W. Ageno, A. S. Gallus, A. Wittkowsky, M. Crowther, E. M. Hylek, et G. Palareti, « Oral Anticoagulant Therapy », *Chest*, vol. 141, n° 2 Suppl, p. e44S-e88S, févr. 2012.
- [5] A. M. Holbrook *et al.*, « Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions », *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, n° 10, p. 1095-1106, mai 2005.
- [6] N. Oake, A. Jennings, A. J. Forster, D. Fergusson, S. Doucette, et C. van Walraven, « Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis », *CMAJ*, vol. 179, n° 3, p. 235-244, juill. 2008.
- [7] Agence Nationale de la Sécurité du Médicament. Bon usage des médicaments antivitamine K. ANSM, juillet 2012 .
- [8] « Traitement par antivitamines K (AVK): nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
- [9] T. B. Larsen, F. Skjøth, P. B. Nielsen, J. N. Kjældgaard, et G. Y. H. Lip, « Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study », *BMJ*, vol. 353, p. i3189, juin 2016.
- [10] C. T. Ruff *et al.*, « Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials », *The Lancet*, vol. 383, n° 9921, p. 955-962, mars 2014.
- [11] « Les anticoagulants oraux », *Haute Autorité de Santé*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux.
- [12] « FA : l'anticoagulation orale reste sous-optimale en France après l'introduction des AOD ». Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Fibrillation-atriale-anticoagulation-orale-sous-optimale-France-apres-introduction-AOD>.

- [13] T. Ono *et al.*, « Contemporary trend of reduced-dose non-vitamin K anticoagulants in Japanese patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of a multicenter outpatient registry », *Journal of Cardiology*, vol. 73, n° 1, p. 14-21, janv. 2019.
- [14] M. V. Huisman *et al.*, « Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II », *Am. J. Med.*, vol. 128, n° 12, p. 1306-1313.e1, déc. 2015.
- [15] « Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information>.
- [16] C. B. Granger *et al.*, « Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation », *New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 11, p. 981-992, sept. 2011.
- [17] M. R. Patel *et al.*, « Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation », *New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 10, p. 883-891, sept. 2011.
- [18] S. J. Connolly *et al.*, « Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation », *New England Journal of Medicine*, vol. 361, n° 12, p. 1139-1151, sept. 2009.
- [19] G. Agnelli *et al.*, « Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism », *New England Journal of Medicine*, vol. 369, n° 9, p. 799-808, août 2013.
- [20] T. E. Investigators, « Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism », *New England Journal of Medicine*, vol. 363, n° 26, p. 2499-2510, déc. 2010.
- [21] T. E.-P. Investigators, « Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism », *New England Journal of Medicine*, vol. 366, n° 14, p. 1287-1297, avr. 2012.
- [22] S. Schulman *et al.*, « Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism », *New England Journal of Medicine*, vol. 361, n° 24, p. 2342-2352, déc. 2009.
- [23] S. Schulman *et al.*, « Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis », *Circulation*, vol. 129, n° 7, p. 764-772, févr. 2014.
- [24] X. Yao, N. D. Shah, L. R. Sangaralingham, B. J. Gersh, et P. A. Noseworthy, « Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction », *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 69, n° 23, p. 2779-2790, juin 2017.
- [25] B. A. Steinberg *et al.*, « Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry », *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 68, n° 24, p. 2597-2604, déc. 2016.

- [26] J. K. Maddry, M. K. Amir, D. Sessions, et K. Heard, « Fatal dabigatran toxicity secondary to acute renal failure », *Am J Emerg Med*, vol. 31, n° 2, p. 462.e1-2, févr. 2013.
- [27] J. E. Freshour, J. Q. Hudson, A. B. Stevens, et A. S. Franks, « Epistaxis associated with dabigatran in an elderly patient with reduced creatinine clearance », *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 69, n° 14, p. 1184-1186, juill. 2012.
- [28] A. Kartas *et al.*, « Flaws in Anticoagulation Strategies in Patients With Atrial Fibrillation at Hospital Discharge », *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, p. 1074248418821712, janv. 2019.
- [29] S. Alghadeer et L. Hornsby, « Assessment of novel oral anticoagulant use within a community teaching hospital », *Saudi Pharm J*, vol. 25, n° 1, p. 93-98, janv. 2017.
- [30] S. Martin, A.-C. Desbuquois, C. Fessier, I. Dagrenat, et A.-M. Liebbe, « Mise en place d'un outil d'aide à l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticoagulants oraux directs et intérêt de son application dans la pratique courante », *Journal de Pharmacie Clinique*, vol. 33, n° 4, p. 179-187, déc. 2014.
- [31] J. M. Andreu Cayuelas *et al.*, « Kidney Function Monitoring and Non-vitamin K Oral Anticoagulant Dosage in Atrial Fibrillation », *Eur. J. Clin. Invest.*, févr. 2018.
- [32] N. M. Hawkins *et al.*, « Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 18, n° 9, p. 1162-1171, 2016.
- [33] S. Apostolakis, Y. Guo, D. A. Lane, H. Buller, et G. Y. H. Lip, « Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial », *Eur. Heart J.*, vol. 34, n° 46, p. 3572-3579, déc. 2013.
- [34] F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, F. J. van der Meer, et E. Briët, « A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy », *Thromb. Haemost.*, vol. 69, n° 3, p. 236-239, mars 1993.
- [35] W. L. Baker, D. A. Cios, S. D. Sander, et C. I. Coleman, « Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States », *J Manag Care Pharm*, vol. 15, n° 3, p. 244-252, avr. 2009.
- [36] G. J. del Zoppo et M. Eliasziw, « New Options in Anticoagulation for Atrial Fibrillation », *New England Journal of Medicine*, vol. 365, n° 10, p. 952-953, sept. 2011.
- [37] A. García-Sempere *et al.*, « Quality of INR control and switching to non-Vitamin K oral anticoagulants between women and men with atrial fibrillation treated with Vitamin K Antagonists in Spain. A population-based, real-world study », *PLoS ONE*, vol. 14, n° 2, p. e0211681, 2019.
- [38] Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soin - fibrillation atriale. HAS, février 2014.
- [39] « Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Prescription et surveillance des antithrombotiques » Collège des enseignants de pneumologie, 2018.

[40] S. Henrard, C. Vandenabeele, S. Marien, B. Boland, et O. Dalleur, « Underuse of Anticoagulation in Older Patients with Atrial Fibrillation and CHADS2 Score \geq 2: Are We Doing Better Since the Marketing of Direct Oral Anticoagulants? », *Drugs Aging*, vol. 34, n° 11, p. 841-850, 2017.

[41] A. H. Malik, S. Yandrapalli, W. S. Aronow, J. A. Panza, et H. A. Cooper, « Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age », *The American Journal of Cardiology*, vol. 123, n° 12, p. 2051-2057, juin 2019.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Moyenne d'âge selon les groupes	12
Figure 2 : Créatininémie moyenne selon les groupes	13
Figure 3 : Clairance selon Cockcroft moyenne selon les groupes.....	13
Figure 4 : PRECISE-DAPT moyen selon les groupes	14
Figure 5 : Dosage selon le type d'AOD.....	14
Figure 6 : Si vous avez reçu une information sur ces traitements, par quel(s) moyen(s) était-ce ?.....	18
Figure 7 : Avez-vous déjà initié un traitement par AOD au cabinet ?.....	19
Figure 8 : Si vous avez déjà initié un traitement par AOD, pour quelle(s) indication(s) était-ce ?.....	19
Figure 9 : Craignez-vous plus le risque hémorragique ou thromboembolique avec les AOD qu'avec les AVK ?.....	20
Figure 10 : Si vous effectuez une surveillance clinico-biologique particulière, quel(s) paramètre(s) surveillez-vous ?.....	21
Figure 11 : Si vous avez déjà modifié des posologies d'AOD au cours du suivi de vos patients, pour quelle(s) raison(s) était-ce ?.....	22
Figure 12 : Si vous avez déjà constaté des complications avec les AOD, de quel type de complication s'agissait-il ?	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Antivitamine K	3
Tableau II : Etudes de phase III, AOD versus Warfarine	5
Tableau III : Caractéristiques des patients	11
Tableau IV : Etude des cas de sous-dosages	16
Tableau V : Etude des cas de surdosages.....	17
Tableau VI : Tableau comparatif des résultats d'études analysant le pourcentage de posologies inadaptées d'AOD.....	25
Tableau VII : Pharmacocinétique des AOD	26

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	3
1. Historique des anti-vitamine K.....	3
2. Apparition des anticoagulants oraux directs	4
3. Adaptations posologiques	6
MATERIEL ET METHODES	7
1. Patients	7
2. Evaluation des pratiques.....	8
3. Critères d'évaluation.....	8
4. Statistiques	9
5. Ethique	9
RESULTATS.....	9
1. Données de patients	9
1.1. Généralités	9
1.2. Tests de comparaison.....	12
1.3. Analyse en sous-groupes par type d'AOD	15
1.4. Etude des cas de sous-dosages.....	16
1.5. Etude des cas de surdosages	17
2. Questionnaire auprès de médecins généralistes.....	18
2.1. Participation à l'étude.....	18
2.2. Caractéristiques des participants.....	18
2.3. Information sur les AOD	18
2.4. Initiation d'un AOD en cabinet de médecine générale	19
2.5. Craintes	20
2.6. Surveillance	20
2.7. Ajustement de dose	21
2.8. Effets indésirables.....	22
DISCUSSION	23
1. Méusages	24
2. Surdosages	24
3. Sous-dosages.....	27
4. Limites.....	30
5. Forces.....	30
CONCLUSION.....	31
BIBLIOGRAPHIE	32
LISTE DES FIGURES.....	36
LISTE DES TABLEAUX	37
TABLE DES MATIERES.....	38

ANNEXES

ANNEXE 1. Posologies des AOD dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique liés à la FANV

Dabigatran	Pleine dose : 150 mg x 2	
	Dose réduite : 110 mg x 2	<ul style="list-style-type: none"> - Si âge > 80 ans - Si prise concomitante de Vérapamil - A discuter si : <ul style="list-style-type: none"> o Age 75-80 ans o Clairance* 30-50 mL/mn o Gastrite, œsophagite, RGO o Autre pathologie avec risque de saignement modéré
	Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* < 30 mL/mn
Rivaroxaban	Pleine dose : 20 mg x 1	
	Dose réduite : 15 mg x 1	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* comprise entre 15 et 49 mL/mn
	Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* < 15 mL/mn - Si insuffisance hépatocellulaire avec coagulopathie
Apixaban	Pleine dose : 5 mg x 2	
	Dose réduite : 2,5 mg x 2	<ul style="list-style-type: none"> - Si au moins 2 critères parmi : <ul style="list-style-type: none"> o Age ≥ 80 ans o Créatininémie ≥ 133 µmol/L o Poids ≤ 60 kgs - Si clairance* comprise entre 15 et 29 mL/mn
	Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* < 15 mL/mn - Si insuffisance hépatocellulaire avec coagulopathie

* : clairance selon Cockcroft.

ANNEXE 2. Posologies des AOD dans la prise en charge de la MTEV

Dabigatran	Pleine dose : 150 mg x 2	<i>A ne démarrer qu'après un traitement par voie parentérale d'au moins 5 jours</i>
	Dose réduite : 110 mg x 2	<ul style="list-style-type: none"> - Si âge > 80 ans - Si prise concomitante de Vérapamil - A discuter si : <ul style="list-style-type: none"> o Age 75-80 ans o Clairance* 30-50 mL/mn o Gastrite, œsophagite, RGO o Autre pathologie avec risque de saignement modéré
	Contre-indication	- Si clairance* < 30 mL/mn
Rivaroxaban	Pleine dose du traitement curatif : 15 mg x 2 pendant 3 semaines puis 20 mg x 1	
	Dose réduite du traitement curatif : 15 mg x 2 pendant 3 semaines puis 15 mg x 1	- Si clairance* comprise entre 15 et 49 mL/mn
	Dose du traitement préventif d'entretien : 10 mg x 1 au long cours	
	Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* < 15 mL/mn - Si insuffisance hépatocellulaire avec coagulopathie
Apixaban	Pleine dose du traitement curatif : 10 mg x 2 pendant 7 jours puis 5 mg x 2	
	A utiliser avec précaution	<ul style="list-style-type: none"> - Si au moins 2 critères parmi : <ul style="list-style-type: none"> o Age ≥ 80 ans o Créatininémie ≥ 133 µmol/L o Poids ≤ 60 kgs - Si clairance* comprise entre 15 et 29 mL/mn
	Dose du traitement préventif d'entretien : 2,5 mg x 2 au long cours	-
	Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* < 15 mL/mn - Si insuffisance hépatocellulaire avec coagulopathie

* : clairance selon Cockcroft

ANNEXE 3. Posologie des AOD en prévention primaire des évènements thrombo-emboliques après
une chirurgie de prothèse totale de genou ou de prothèse totale de hanche

Dabigatran	Pleine dose : 110 mg à J0 puis 220 mg/jour en une prise à partir de J1	
	Dose réduite : 75 mg à J0 puis 150 mg/jour en une prise à partir de J1	<ul style="list-style-type: none"> - Si âge > 75 ans - Si prise concomitante de Vérapamil, d'Amiodarone ou de Quinidine - Si clairance* 30-50 mL/mn
	Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* < 30 mL/mn
	<i>Durée</i>	<i>Pendant 10 jours pour les prothèses de genou</i> <i>Pendant 28 à 35 jours pour les prothèses de hanche</i>
Apixaban	Pleine dose du traitement curatif : 2,5 mg x 2	
	Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - Si clairance* < 15 mL/mn - Si insuffisance hépatocellulaire avec coagulopathie
	<i>Durée</i>	<i>Pendant 10 à 14 jours pour les prothèses de genou</i> <i>Pendant 32 à 38 jours pour les prothèses de hanche</i>

* : clairance selon Cockcroft

ANNEXE 4. Questionnaire envoyé aux médecins généralistes maîtres de stage universitaires du

Maine-et-Loire, de la Sarthe et de la Mayenne.

- 1) Etes-vous ?
 - a) Une femme
 - b) Un homme
- 2) Quel âge avez-vous ?
- 3) En quelle année avez-vous commencé à exercer la médecine générale ?
- 4) Vous êtes-vous senti suffisamment informé(e) sur ces nouveaux traitements lors de leur mise sur le marché ?
 - a) Oui, totalement
 - b) Insuffisamment
 - c) Pas du tout
- 5) Si vous avez reçu une information sur ces traitements, par quel(s) moyen(s) était-ce ?
 - a) Laboratoire pharmaceutique
 - b) Formation médicale continue non sponsorisée par un laboratoire
 - c) Revue médicale
 - d) Autre :
- 6) Avez-vous déjà initié un traitement par AOD en cabinet ?
 - a) Oui, régulièrement
 - b) Oui, rarement
 - c) Non, jamais
- 7) Si oui, pour quelle(s) indication(s) ?
 - a) Thrombose veineuse profonde (ou suspicion) à visée curative
 - b) Embolie pulmonaire (ou suspicion) à visée curative
 - c) Thrombose veineuse profonde à visée préventive
 - d) Embolie pulmonaire à visée préventive
 - e) Fibrillation atriale/Flutter atrial
 - f) Autre :
- 8) Si oui, dans quel(s) contexte(s) ?
 - a) De novo
 - b) En relai d'un autre anticoagulant (héparine, AVK...)
- 9) Vous sentez vous à l'aise pour manier leurs différentes posologies ?
 - a) Oui, totalement
 - b) Insuffisamment
 - c) Pas du tout
- 10) Craignez-vous plus le risque de saignement avec les AOD qu'avec les AVK ?
 - a) Oui, beaucoup plus
 - b) Oui, un petit peu plus
 - c) Non, pas du tout
- 11) Craignez-vous plus le risque de thrombose/d'embolie avec les AOD qu'avec les AVK ?
 - a) Oui, beaucoup plus
 - b) Oui, un petit peu plus

- c) Non, pas du tout
- 12) Avez-vous déjà constaté des effets indésirables/complications imputables à un AOD ?
- a) Oui
 - b) Non
- 13) Si oui, laquelle/lesquelles ?
- 14) Effectuez-vous une surveillance clinico-biologique régulière particulière chez vos patients sous AOD ?
- a) Oui, systématiquement
 - b) Oui, parfois
 - c) Non, jamais
- 15) Si oui, laquelle/lesquelles ?
- a) Poids
 - b) Age
 - c) Fonction rénale
 - d) Fonction hépatique
 - e) Interactions médicamenteuses lors de l'introduction de nouveaux traitements
 - f) Apparition de comorbidités
 - g) Autre : ...
- 16) Avez-vous déjà prescrit une dose inférieure à la dose recommandée chez un(e) patient(e) par crainte du risque hémorragique ?
- a) Oui, régulièrement
 - b) Oui, rarement
 - c) Non, jamais
- 17) Avez-vous déjà prescrit une dose supérieure à la dose recommandée chez un(e) patient(e) par crainte de l'inefficacité du traitement/du risque thromboembolique ?
- a) Oui, régulièrement
 - b) Oui, rarement
 - c) Non, jamais
- 18) Avez-vous déjà modifié les posologies d'AOD lors du suivi de vos patients ?
- a) Oui, régulièrement
 - b) Oui, rarement
 - c) Non, jamais
- 19) Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?
- a) Modification du poids
 - b) Age
 - c) Modification de la fonction rénale
 - d) Modification de la fonction hépatique
 - e) Ajout/suppression d'un traitement associé
 - f) Apparition d'une nouvelle comorbidité
 - g) Autre :
- 20) Commentaires

Anticoagulants Oraux Directs : des recommandations de bonne pratique à la vie réelle

RÉSUMÉ

Objectifs : Evaluer la proportion de patients recevant un mauvais dosage d'anticoagulant oral direct (AOD), puis étudier les possibles causes de ces mésusages.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive à Laval (Mayenne, France) entre mai 2018 et juillet 2019. Tout dossier de patient majeur traité par AOD arrivant aux urgences, quel que soit le motif d'admission et quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant, était recueilli. Un questionnaire a également été envoyé aux médecins généralistes du Maine et Loire, de Sarthe et de Mayenne. Le critère d'évaluation principal était la prévalence de patients traités par une dose inappropriée d'AOD. Nous avons ensuite analysé les facteurs pouvant expliquer la persistance d'un mésusage des AOD à plus de 5 ans de leur commercialisation.

Résultats : 120 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 80,6 ans. Le sex ratio homme/femme était de 0,79. 25% recevaient une posologie inadaptée : 14,2% une dose trop faible et 10,8% une dose trop forte. Dans le groupe sous-dosage, les patients étaient plus âgés ($p = 0,007$). Dans le groupe surdosage, la créatininémie était plus élevée ($p = 0,009$), la clairance selon Cockcroft était plus altérée ($p < 0,001$) et le score PRECISE-DAPT était plus élevé ($p = 0,016$). Il y a eu 24,5% de participation au questionnaire. La majorité des médecins se disaient insuffisamment informés sur les AOD et mal à l'aise pour manier leurs posologies, un tiers n'a jamais modifié de posologie d'AOD.

Conclusion : Nous confirmons dans notre travail un mésusage d'environ 25% comme dans de nombreux autres travaux. Ce mésusage est expliqué par une crainte des risques hémorragiques entraînant, en particulier chez les personnes âgées, un sous-dosage volontaire. Nous constatons également une méconnaissance des modalités d'adaptation posologique, entraînant au contraire des surdosages en particulier lorsque la fonction rénale se dégrade. Nombreux sont les médecins généralistes se disant insuffisamment à l'aise avec les AOD à plus de 5 ans de leur commercialisation.

Mots-clés : Anticoagulants oraux directs ; adaptation posologique ; sous-dosage ; surdosage ; fibrillation atriale ; maladie thromboembolique veineuse

Direct Oral Anticoagulant : from recommendations for good practice to real life

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the prevalence of patients receiving an off-label direct oral anticoagulant (DOA) dose and to study the possible causes of these misuses.

Methods: We conducted an observational and descriptive study in Laval (Mayenne, France) between May 2018 and July 2019. We collected all medical files from patients older than 18, treated with DOA, who came to the emergency department whatever the admission cause and whatever the treatment indication. We also sent a questionnaire to general practitioners who were internship supervisors in Maine et Loire, Sarthe, and Mayenne. The primary criteria studied was the prevalence of patients treated with an off-label DOA dose. Then, we analyzed factors that may explain DOA misuses persistence after more than 5 years of commercialization.

Results: 120 patients were included. The average age was 80.6. The sex ratio of men/women was 0.79. 25% received an inadequate dose: 14.2% were overdosed, and 10.8% were underdosed. In the underdose group, patients were older ($p = 0.007$). In the overdose group, serum creatinine values were higher ($p = 0.009$), creatinine clearance with Cockcroft and Gault formula was lower ($p < 0.001$) and PRECISE-DAPT score was higher ($p = 0.016$). The survey participation rate was 24.5%. Most of the general practitioners found themselves not informed enough about DOA and uncomfortable using DOA and their different doses, a third never modified any DOA dose.

Conclusion: We confirm a misuse rate of around 25%, as found in many other works. This misuse is explained by a fear of the risk of bleeding generating, particularly with older patients, a voluntary underdosing. Moreover, we note a lack of knowledge about dosing adjustment generating overdosing, in particular when renal function deteriorates. Many general practitioners feel insufficiently comfortable with DOAs more than 5 years after their commercialization.

Keywords : Direct oral anticoagulant ; dosing adjustment ; underdosing ; overdosing ; atrial fibrillation ; acute venous thromboembolism