

**ANNEE 2022**

N°

**DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS VERSUS VITAMIN K ANTAGONISTS IN INDIVIDUALS AGED 80  
YEARS AND OLDER: OVERVIEW IN 2021  
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS VERSUS ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K CHEZ LES  
PERSONNES ÂGÉES DE 80 ANS ET PLUS : ETAT DES LIEUX EN 2021**

**THESE**  
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 12 octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par AZZOUG Chana

Née le 04/11/1993

A Saint-Etienne

## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

**ANNEE 2022**

N°

**DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS VERSUS VITAMIN K ANTAGONISTS IN INDIVIDUALS AGED 80  
YEARS AND OLDER: OVERVIEW IN 2021  
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS VERSUS ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K CHEZ LES PERSONNES  
ÂGÉES DE 80 ANS ET PLUS : APERÇU EN 2021**

**THESE**  
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 12 octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par AZZOUG Chana

Née le 04/11/1993

à Saint-Etienne

Année Universitaire 2022-2023  
au 1<sup>er</sup> **Septembre 2022**

**Doyen :**  
Assesseurs :

**M. Marc MAYNADIÉ**  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
Mme Laurence DUVILLARD

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	<b>BEDANE</b>	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Moncef	<b>BERHOUMA</b>	Neurochirurgie
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN (WILSON)</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Philippe	<b>KADHEL</b>	Gynécologie-obstétrique

M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
(Retraite au 1 <sup>er</sup> Novembre 2022)			
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	<b>SIMON</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	<b>TRUC</b>	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/11/2021 au 31/10/2024)
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Julie	<b>BARBERET</b>	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	<b>BASMACIYAN</b>	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
(Disponibilité)			
M.	Guillaume	<b>BELTRAMO</b>	Pneumologie
M.	Mathieu	<b>BLOT</b>	Maladies infectieuses
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	<b>DERANGERE</b>	Histologie
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	David	<b>GUILLIER</b>	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	<b>MARIET</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	<b>MARTZ</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	<b>MOUILLOT</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>PUTOT</b>	Gériatrie
(Disponibilité pour convenances personnelles)			
Mme	Claire	<b>TINEL</b>	Néphrologie
M.	Antonio	<b>VITOBELLO</b>	Génétique
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

**PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES**

M.	Ludwig Serge	<b>AHO GLELE</b>	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	<b>AHOSSI</b>	Odontologie
M.	Jacques	<b>BEURAIN</b>	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	<b>PINOIT</b>	Pédopsychiatrie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	Katia	<b>MAZALOVIC</b>	Médecine Générale
Mme	Claire	<b>ZABAWA</b>	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jérôme	<b>BEAUGRAND</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Benoît	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Alexandre	<b>DELESVAUX</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale

M.	Olivier	<b>MAIZIERES</b>	Médecine Générale
Mme	Ludivine	<b>ROSSIN</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

### **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVRARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
----	----------	---------------------	---------

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme	Amélie	<b>CRANSAC</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **COMPOSITION DU JURY**

Président : Pr MANCKOUNDIA Cyriaque Patrick (PU-PH)

Membres : Pr BOULIN Mathieu (PU-PH)  
Dr PUTOT Alain (MCU-PH)  
Dr DE MAISTRE Emmanuel (PH)



## 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."*

## DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Patrick MANCKOUNDIA, vous me faites l'honneur de présider et diriger ma thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien et votre patience tout au long de ce travail. Je vous remercie également pour votre investissement et vos efforts afin d'offrir aux internes de gériatrie une formation de qualité.

A Monsieur le Professeur Mathieu BOULIN, vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury et de juger mon travail au travers de votre expérience de pharmacien clinique. En espérant voir l'alliance entre la gériatrie et la pharmacie clinique se développer d'autant plus.

A Monsieur le Dr Emmanuel DE MAISTRE, vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury. Malgré mon changement de cap vers la gériatrie je garde d'excellents souvenirs du laboratoire d'hémostase et de vos enseignements tant sur la partie technique que sur la partie validation.

A Monsieur le Dr Alain PUTOT, c'est un véritable honneur de te compter parmi mon jury de thèse. Un immense merci pour l'énergie que tu mets dans la formation des internes, pour chaque visite au D1, plus riches les unes que les autres.

Aux équipes médicales de chaque service où j'ai pu grandir tant sur le plan professionnel que sur le plan humain, à mes chef(fe)s qui m'ont transmis avec patience leur savoir et leur passion, tout particulièrement l'équipe de Médecine Gériatrique Aigue d'AUXERRE (médecine 5) qui restera à jamais celle qui à poser les fondations de ma pratique future, à l'équipe de pneumologie de Paray Le Monial, à l'équipe de D1 et de l'EHPAD de Champmaillot avec lesquelles j'ai tant apprécié de travailler, à l'équipe du 4AC des Charpennes et à l'équipe de Néphrologie de Chalon Sur Saône, que je remercie infiniment pour ce stage.

Aux équipes paramédicales de chaque service où je suis passée, pour m'avoir totalement intégrée.

A mes co-internes de Gériatrie,

Aux belles rencontres, et toutes les amitiés que j'ai développé tout le long de ces quatre ans, en biologie, à Auxerre, à Paray et en particulier à Champmaillot et Chalon.

A mes amies et proches de longue date, que notre amitié dure toujours.

Aux membres de ma famille,

A mon père, pour ton soutien sans faille, sans lequel je ne serais probablement là où j'en suis aujourd'hui.

A ma mère, pour ta présence, tes encouragements et ta confiance. Merci d'être là.



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



A mon frère, merci d'être mon petit frère.

A la petite Hana, née 2 mois un peu trop tôt, faisant la joie de ses parents et de toute sa famille, en espérant te voir rapidement.

A mon grand-père, parti trop tôt dans les suites d'un TC grave sous anticoagulant.

## Table des matières

TABLE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	11
INTRODUCTION EN FRANÇAIS.....	12
INTRODUCTION .....	14
METHOD .....	15
1. Study Design .....	15
2. Subjects .....	15
3. Collected Data .....	15
4. Statistical Analysis .....	16
RESULTS.....	17
DISCUSSION .....	21
CONCLUSION .....	26
CONCLUSION EN FRANÇAIS.....	26
ABSTRACT .....	27
RESUME .....	27
REFERENCES .....	30

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Table 1</b> .....	18
<b>Table 2.</b> .....	20
<b>Table 3</b> .....	21

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AF: Atrial Fibrillation  
AO : Anticoagulants Oraux  
AOD: Anticoagulant Oraux Direct  
AVK: Antagoniste de la Vitamine K  
DOAC: Direct Oral Anticoagulants  
EMA: European Medicines Agency  
ESC: European Society of Cardiology  
FA: Fibrillation Auriculaire  
FANV: FA Non Valvulaire  
GP: General Practitioner  
INR: International Normalized Ratio  
MSA: Mutualité Sociale Agricole de Bourgogne  
MTEV: Maladie Thromboembolique Veineuse  
NVAF: Non-Valvular Atrial Fibrillation  
PPI: Proton Pump Inhibitors  
RCD: Registered Chronic Disease  
VKA: Vitamin K Antagonist  
VTE: Veinous Thromboembolism

## INTRODUCTION EN FRANÇAIS

Nous vivons dans une société vieillissante, la part des personnes âgées de 75 ans et plus ne cesse d'augmenter et a atteint 9,2% de la population française en 2018 (1). L'augmentation de la proportion de personnes âgées est également observée dans le monde entier (2). L'un des principaux facteurs de cette tendance est la baisse de la fécondité mais c'est surtout dû à l'augmentation de l'espérance de vie. Concernant l'espérance de vie au-delà de 65 ans, sur les 27 pays de l'Union Européenne, la France se classe au premier rang pour les femmes et les hommes, cependant le score pour les années en bonne santé est moins favorable puisque la France n'arrive qu'en 12ème position pour les femmes et en 15ème position pour les hommes (3). Les accidents cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les personnes âgées entraînent un taux plus élevé d'invalidité à long terme et de dépendance (4, 5). L'âge est un facteur de risque important d'accident vasculaire cérébral et de maladie thromboembolique mais aussi d'hémorragie, en particulier chez les personnes âgées fragiles.

Puisqu'il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique, il est essentiel d'utiliser des traitements efficaces mais aussi sûrs. Le traitement préventif ou curatif de plusieurs maladies cardiovasculaires nécessite une anticoagulation. Il existe deux principaux types de traitements anticoagulants oraux parmi lesquels on retrouve les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD) (6).

L'effet anticoagulant des AVK est obtenu par l'inhibition de la sous-unité 1 du complexe époxyde-réductase de la vitamine K dans le foie (7). Les AVK sont utilisés chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire (FA) et de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) depuis les années 1940 (8,9). En France, les AVK les plus utilisés sont la fluindione, la warfarine et plus rarement l'acénocoumarol (10).

En 2008, quatre AOD sont apparus sur le marché européen après avoir été approuvés par les autorités sanitaires pour le traitement de la FA non valvulaire (FANV) et de la MTEV. Les AOD inhibent directement des facteurs de coagulation spécifiques. Le dabigatran inhibe la thrombine (facteur IIa), tandis que l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban (non utilisé en France) inhibent le facteur X activé (Xa) (11).

Les AOD et les AVK ont des indications similaires : prévention de l'AVC dans la FA (12), traitement curatif de la MTEV, prévention de la récurrence de la MTEV (13).

Mais ils ont aussi des indications spécifiques ; les AOD ne sont pas recommandés dans la FA valvulaire alors qu'ils sont spécifiquement indiqués dans la prévention de la MTEV après une chirurgie pour une prothèse totale de la hanche ou du genou (13).

Les AVK sont spécifiquement recommandés dans la prévention des complications thromboemboliques en cas de FA valvulaire mitrale, de prothèse valvulaire cardiaque, d'infarctus du myocarde avec risque embolique ou de traitement de la thrombose chez les patients atteints du syndrome des anti-phospholipides (14).

Depuis 2016, la Société européenne de cardiologie (ESC) et l'European Heart Rhythm Association recommandent, en l'absence de contre-indication, d'utiliser les AOD plutôt que les AVK lorsqu'il y a un besoin d'anticoagulation orale chez les patients ayant un diagnostic de FANV (15) car bien que ces deux traitements soient au moins aussi efficaces (16), le risque de saignement majeur est réduit avec les AOD (17). De même, les AOD ont montré une efficacité comparable et un risque hémorragique significativement plus faible que la warfarine chez les patients présentant une MTEV symptomatique aiguë (18). Au cours des premières années, les AOD étaient peu utilisés dans la population âgée, comme l'a montré Manckoundia et al., en 2017 (19). Cette dernière étude avait comparé les taux de prescription des AOD et des AVK chez les personnes âgées ambulatoires et avait montré une réticence des prescripteurs vis-à-vis de nouvelles molécules, les AOD étant moins prescrits que les AVK. Les patients âgés n'étaient donc pas traités de la même manière que les plus jeunes. Cette attitude pourrait s'expliquer par le manque de recul et donc la prudence des prescripteurs dans cette population plutôt fragile et aussi par l'absence d'antidote.

Cette attitude prudente dans la prescription des AOD nous a conduit à réaliser une nouvelle étude, 4 ans plus tard, sur le même design, afin de savoir si les pratiques des médecins avaient évolué vers une augmentation de la prescription des AOD. D'autant plus que l'ESC a une nouvelle fois confirmé, dans ses dernières recommandations (20) la place en première intention des AOD dans le traitement de la FANV.

## INTRODUCTION

Living in an aging society, the part of people aged 75 years and older keeps increasing and reached 9.2% of the French population, in 2018 [1]. The increase of the rate of older individuals can also be seen worldwide [2]. One of the main factors on this trend is the decline in fertility. It is also and above all due to the increase in life expectancy. As for life expectancy above age 65, out of the 27 European Union's countries, France ranks first for both women and men, although the score for healthy years is less favorable as France is only in 12<sup>th</sup> position for women and 15<sup>th</sup> position for men [3]. Cardiovascular and cerebrovascular events in older persons result in a higher rate of long-term disability and dependence [4,5]. Age is a significant risk factor for stroke and thromboembolism but also for bleeding, particularly in frail older adults.

As those complications are a major public health issue, it is essential to use effective but also safe treatments. Preventive or curative treatment of several cardiovascular diseases requires anticoagulation. There are two main types of oral anticoagulation treatments among them vitamin K antagonists (VKAs) and direct oral anticoagulants (DOACs) [6]. The anticoagulant effect of VKAs is achieved by the inhibition of the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 in the liver [7]. VKAs have been used in patients with atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolism (VTE) since the 1940s [8,9]. In France, the VKA widely used are fluindione, warfarin and more rarely acenocoumarol [10]. In 2008, four DOACs appeared in the European market as they were approved by health authorities for the treatment of non-valvular AF (NVAf) and VTE. DOACs directly inhibit specific coagulation factors. Dabigatran inhibits thrombin (factor IIa), whereas apixaban, rivaroxaban and edoxaban (not used in France) inhibit activated factor X (Xa) [11].

DOACs and VKAs have similar indications among them stroke's prevention in AF [12], VTE's curative treatment and prevention of VTE recurrence [13]. But, they also have specificities. DOACs are not recommended in valvular AF, while they are specifically indicated in the prevention of VTE after surgery for total hip or knee prosthesis [13]. VKAs are recommended in the prevention of thromboembolic complications in mitral valvular AF, heart valve prosthesis, myocardial infarction with embolic risk or thrombosis' treatment of antiphospholipid syndrome [14]. Since 2016, the European Society of Cardiology (ESC) and the European Heart Rhythm Association recommended, in the absence of contraindication, the use of DOACs rather than VKAs when there is a need for oral anticoagulation in patients with diagnosed NVAf [15]. Indeed, these two treatments are at least equally effective [16] but the risk of major bleeding is reduced with DOACs [17]. Similarly, DOACs showed comparable



efficacy and a significantly lower bleeding risk than warfarin in patients with acute symptomatic VTE [18]. During the early years of DOACs, they were not widely used in the aged population, as shown by Manckoundia et al. in 2017 [19]. This study compared the prescription rates of DOACs and VKAs in ambulatory older adults and highlighted that physicians were reticent in prescribing new molecules, as DOACs were less prescribed than VKAs. Authors also shown that older patients were not treated the same way as the younger ones. This attitude could be explained by the lack of hindsight and therefore the caution of prescribers in this rather fragile population and by the absence of an antidote. This cautious attitude in prescribing DOACs led us to carry out a new study 4 years later, using the same design, in order to know if physicians' practices have changed with the increase of DOACs' prescription, especially as the ESC confirmed, in their latest guidelines [20], the first-line use of DOACs in the treatment of NVAf. Four years later, we repeated this study to compare the prescription rate of DOACs and VKAs in ambulatory older adults, and the characteristics of including individuals.

## METHOD

### 1. Study Design

This cross-sectional study used data collected for one month, between March 1<sup>st</sup> and March 31, 2021, from the database of the Mutualité Sociale Agricole de Bourgogne (MSA), a French regional agricultural health insurance agency. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French national standards.

### 2. Subjects

The population consisted of all Mutualité Sociale Agricole de Bourgogne affiliated individuals aged 80 years and older living in Burgundy who were refunded for the prescription of an oral anticoagulant during the study period. These were the sole inclusion criteria. There were no exclusion criteria.

Two groups were formed, one composed of subjects with a DOAC prescription (DOAC group) and the other made of individuals with VKA prescription (VKA group).

The Ethics Committee of our institution was consulted. It approved this only observational study, which did not affect patient management.

### 3. Collected Data

For each subject, age, gender, duration of the prescription of the oral anticoagulation and medical specialty of the prescribing physician were collected. In addition, we recorded registered chronic

diseases (RCDs), according to the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision [21]. The French public health offers the whole coverage of treatment of diseases that is qualified as severe and chronic which translates to registered chronic diseases (RCDs). We could collect RCDs because they are declared to health insurance most generally by the patients' general practitioner (GP) or medical specialist. In order to see the list of RCDs, please refer to the method of the article of Manckoundia et al. [19]. We also acquired the number of drugs per prescription and types of treatment prescribed at the same time of the anticoagulant's prescription. Finally, we recorded the eventual death of the individual.

For a given subject, DOAC or VKA prescription was considered novel if 1) it was made within three months preceding the date of inclusion and 2) no DOAC or VKA prescription was found more than three months before inclusion period. The three-month period was chosen because the maximum period of validity of prescription for a drug form "list 1" to which DOAC and VKA belong, is three months in France. List 1 includes drugs that can be toxic under normal use. These drugs are only delivered on presentation of a medical prescription and for the duration specified on the prescription. Finally, we determined from the declared RCD whether the indication for oral anticoagulation was AF or VTE. We limited the collection of the indication to these two events as they are the only common indications for both DOACs and VKAs.

#### 4. Statistical Analysis

Quantitative variables were described as means and standard deviations, while qualitative variables were described as numbers and percentages. The two groups (DOAC and VKA) were compared in terms of mean age, age range, sex, existence of one or more RCDs, mean number of RCDs, mean number of drugs per prescription, anticoagulant prescription duration (novel prescription or refill), prescriber specialty, rates of AF and VTE, frequency of selected RCD, and cardiovascular medications. In bivariate analysis, data were compared using the chi-squared test or the Fisher test for qualitative variables and the analysis of variance for quantitative variables. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . To study the association between the type of prescribed anticoagulant and each parameter a bivariate analysis using logistic regression was performed, with the calculation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI). A multivariate analysis using stepwise logistic regression was then performed. The multivariate analysis included variables for which at least one of the sizes of the 2 groups was greater than 10 and, otherwise, responding to multicollinearity.

R Core Team (2019) software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used to conduct all statistical analyses [22].

## RESULTS

Altogether, 4275 subjects with a mean age of 87.7 years (range 80 to 104) received an anticoagulation's prescription. 52.37% were women and 47.63% were men. The DOAC group included 2883 individuals (67.44%) and the VKA group included 1392 people (32.56%). There were 43.39% (1854) of individuals of the total population who had an AF and 3.92% (167) who had a VTE.

Table 1 shows mean age, age ranges, sex, the existence of one or more RCDs, anticoagulant prescription duration, medical specialty of the prescribing physician, rates of AF and VTE, mean number of RCDs, and mean number of drugs per prescription in the DOAC group and VKA group.

There was no significant difference for age, VKA's patients were aged  $87.86 \pm 4.64$  and DOAC's individuals  $87.59 \pm 4.52$  years ( $p = 0.075$ ). There were significantly more women in the DOAC group than in the VKA group, 54.98% vs. 46.98% ( $p = 0.000$ ). The mean number of RCDs was significantly higher in the VKA group than in the DOAC group,  $2.05 \pm 1.21$  and  $1.78 \pm 1.12$  ( $p = 0.000$ ). There were significantly more individuals with  $\geq 1$  RCD in the VKA group than in the DOAC group, 93.68% vs. 91.47% ( $p = 0.014$ ). There was a significant difference for the mean number of drugs per prescription, respectively  $7.40 \pm 2.80$  for the DOAC group and  $7.69 \pm 2.98$  for the VKA group ( $p = 0.002$ ). DOACs' treatments were mostly initiated, in 66.11% of cases vs. 19.61% in the VKA group, whereas there were significantly more refill prescriptions in the VKA group than in DOAC group, 80.39% vs. 33.89% ( $p = 0.000$ ). GP was the main prescribers in both groups, but there were significantly less GP prescribers in the DOAC group than in the VKA group, 86.78% vs. 92.03% ( $p = 0.000$ ). There were significantly less individuals with AF in the DOAC group than in VKA group, 41.55% vs. 47.2% ( $p = 0.001$ ). The rate of individuals with VTE was also significantly lower in the DOAC group than in VKA group, 2.53% vs 6.75% ( $p = 0.000$ ). There was no significant difference in mortality, which the rate was 8.60% in the DOAC group vs. 9.41% in the VKA group ( $p = 0.415$ ). There was significantly more switch of anticoagulation in favor of the DOAC group than in the VKA group, 8.60% vs. 1.14% ( $p = 0.000$ ).

**Table 1.** Comparison of age, sex, existence of one or more registered chronic diseases (RCD), anticoagulant prescription duration, medical specialty of the prescribing physician, rates of atrial fibrillation (AF) and venous thromboembolism (VTE), mean number of drugs per prescription between subjects prescribed direct oral anticoagulants (DOAC) or vitamin K antagonists (VKA), using bivariate analysis by logistic regression.

Parameter	DOAC Group (N=2883)	VKA Group (N=1392)	OR (95% CI)	p	
	Mean $\pm$ SD or % (N)	Mean $\pm$ SD or % (N)			
Mean age (years)	87.58 $\pm$ 4.52	87.85 $\pm$ 4.64	0.98 [1.00 - 0.97]	0.075	
Age range (years)	80-84	28.27 (815)	27.37 (381)	Reference	
	85-89	38.64 (1114)	35.99 (501)	1.04 [1.22 - 0.88]	0.186
	90-94	25.42 (733)	27.8 (387)	0.89 [1.05 - 0.75]	0.105
	95-99	7.18 (207)	8.12 (113)	0.86 [1.11 - 0.66]	0.303
	>100	0.49 (14)	0.72 (10)	0.65 [1.49 - 0.29]	0.462
Sex	Women	54.98 (1585)	46.98 (654)	Reference	
	Men	45.02 (1298)	53.02 (738)	0.73 [0.83 - 0.64]	0.000
Mean number of RCD	1.78 $\pm$ 1.12	2.05 $\pm$ 1.21	0.82 [0.86 - 0.78]	0.000	
RCDs	No RCD	8.53 (246)	6.32 (88)	Reference	
	$\geq 1$ RCD	91.47 (2637)	93.68 (1304)	0.72 [0.93 - 0.56]	0.014
Mean number of drugs/ prescriptions	7.40 $\pm$ 2.804	7.69 $\pm$ 2.98	0.97 [0.99 - 0.94]	0.002	
Anticoagulant Duration	Initiation	66.11 (1906)	19.61 (273)	Reference	
	Refill	33.89 (977)	80.39 (1119)	0.12 [0.15 - 0.11]	0.000
Prescriber Specialty	General Practitioner	86.78 (2502)	92.03 (1281)	0.57 [0.71 - 0.46]	0.000
	Other specialties	13.22 (381)	7.97 (111)	Reference	
Anticoagulant Indication	AF	41.55 (1198)	47.2 (657)	0.80 [0.90 - 0.70]	0.001
	VTE	2.53 (73)	6.75 (94)	0.36 [0.49 - 0.26]	0.000
Deceased	8.60 (248)	9.41 (131)	0.91 [1.13 - 0.73]	0.389	
Anticoagulation switch to	8.68 (246)	1.14(16)	8.02 [13.36 - 4.83]	0.000	

DOAC: direct oral anticoagulant, VKA: vitamin K antagonist, N: number, OR: odds ratios, CI: confidence intervals, SD: standard deviation, RCD: registered chronic diseases, AF: atrial fibrillation VTE: venous thromboembolism

In the DOAC group, apixaban was the most prescribed with 64.34% (n = 1855) of individuals, followed by rivaroxaban in 24.77% (n = 714) of cases, dabigatran in 10.89% (n = 314) of cases. For the VKA group, fluindione was the most prescribed with 60.92% (n = 848) of persons, followed by warfarine with 35.56% (n = 495) of individuals and acenocoumarol in 3.52% (n = 49) of cases.

Table 2 compares the RCDs in both groups using bivariate analysis by logistic regression. Alzheimer's disease was more represented in the DOAC group than in the VKA group, (p = 0.000). Compared to the DOAC group, individuals of the VKA group had significantly more severe heart failure or heart rhythm disorders (p = 0.000), severe hypertension (p = 0.000), severe chronic nephropathy (p = 0.000), severe chronic respiratory failure (p = 0.021) and hemophilia (p = 0.017) and polyopathy (illness not on the list) (p = 0.000). There was no significant difference between the two groups for active chronic liver diseases and cirrhosis, neither diabetes.

Table 2 also compares the prescriptions of medications in the DOAC group and the VKA group using bivariate analysis by logistic regression. Furosemide (p = 0.000), digoxin (p = 0.005), fibrates (p = 0.006), statins (p = 0.015), nitrate derivatives (p = 0.019) and calcium channel blockers (p = 0.043) were significantly more prescribed in the VKA group than the DOAC group while other antiarrhythmic drugs (p = 0.035), proton pump inhibitors (PPIs) (p = 0.006) and antirheumatics (p = 0.009) were significantly more prescribed in the DOAC group than in the VKA group. There was no significant difference for the other cardiovascular drugs (platelet aggregation inhibitors, beta-blockers, central and peripheral alpha-blockers, angiotensin-conversion-enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide diuretics and spironolactone).

Using multivariate analysis, it is shown that AF (p = 0.011), Alzheimer's Disease (p = 0.001), the switch of anticoagulation (p = 0.003), PPIs (p = 0.015) and antirheumatics (p = 0.016) were significant determinant factor for the prescription of DOAC vs. VKA, while male sex (p = 0.003), refill prescription (p = 0.000), GP prescribers (p = 0.144), VTE (p = 0.000), severe heart failure or heart rhythm disorders (p = 0.001), RCD (p = 0.036), severe kidney failure (p = 0.000) and the presence of furosemide (p = 0.001), fibrate (p = 0.004) and heparins (p = 0.016) were significant factors for the VKA prescription (see Table 3).

Parameter	DOAC Group	VKA Group	OR (95% CI)	p
	(N=2883)	(N=1392)		
	% (N)	% (N)		
Alzheimer's disease	7.49 (216)	4.31 (60)	[0.41 - 0.75]	0.000
Severe heart failure or heartrhythm disorders	56.50 (1629)	68.03 (947)	[1.43 - 1.87]	0.000
Severe hypertension	17.31 (499)	21.62 (301)	[1.12 - 1.55]	0.001
<b>RCD</b> Severe chronic nephropathy and/or PNS	1.38 (40)	3.59 (50)	[1.74 - 4.03]	0.000
Severe chronic respiratory failure	2.77 (80)	4.17 (58)	[1.08 - 2.15]	0.021
Haemophilia	0.10 (3)	0.50 (7)	[1.25 - 18.79]	0.017
Illnesses not on the list	8.91 (257)	14.08 (196)	[1.37 - 2.04]	0.000
<b>Drug</b> Furosemide	48.53 (1399)	55.75 (776)	[1.18 - 1.52]	0.000
Digoxin	9.23 (266)	12.07 (168)	[1.10 - 1.66]	0.005
Other antiarrhythmic drugs	14.08 (406)	11.71 (163)	[0.67 - 0.98]	0.035
Proton pump inhibitors	43.95 (1267)	39.44 (549)	[0.73 - 0.95]	0.006
Fibrate	2.32 (67)	3.88 (54)	[1.18 - 2.44]	0.006
Antirheumatics	1.60 (46)	0.65 (9)	[0.20 - 0.82]	0.009
Statins	26.99 (778)	30.60 (426)	[1.04 - 1.37]	0.015
Nitrate derivatives	4.65 (134)	6.39 (89)	[1.06 - 1.85]	0.019
Calcium-channel-blockers	22.06 (636)	24.86 (346)	[1.01 - 1.36]	0.044

RCD: registered chronic diseases, DOAC: direct oral anticoagulant, VKA: vitamin K antagonist, N: number, OR: odds ratio, CI: confidence interval, PNS: primitive nephrotic syndrome.

**Table 2.** Comparison of registered chronic diseases and medications between subjects with direct oral anticoagulants and those with vitamin K antagonists, using bivariate analysis by logistic regression. Only significant differences are reported.

**Table 3.** Comparison of selected parameters in subjects prescribed direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists, using multivariate analyses by logistic regression. The results should be interpreted from the DOAC group.

Parameter	OR (95% CI)	p
Male sex	0.80 [0.69 - 0.93]	0.003
Refill prescriptions	0.12 [0.15 - 0.11]	0.000
General practitioner as prescriber	0.72 [0.56 - 0.94]	0.014
Atrial fibrillation	1.30 [1.06 - 1.60]	0.011
VTE	0.34 [0.23 - 0.50]	0.000
Severe heart failure or heart rhythm disorders	0.68 [0.55 - 0.86]	0.001
Alzheimer Diseases	1.83 [1.30 - 2.57]	0.001
RCD	0.96 [0.86 - 0.99]	0.036
Severe chronic nephropathy and/or PNS	0.31 [0.19 - 0.50]	0.000
Anticoagulation's switch to	2.36 [1.34-4.16]	0.003
Beta-blockers	1.12 [0.96 - 1.30]	0.149
Other anticarythmic drugs	1.20 [0.96 - 1.49]	0.112
Furosemide	0.76 [0.66 - 0.89]	0.001
Nitrate derivatives	0.78 [0.57 - 1.08]	0.135
Fibrates	0.54 [0.36 - 0.83]	0.004
Other cholesterol and triglyceride regulator	0.58 [0.31 - 1.09]	0.089
Calcium channel blockers	0.85 [0.71 - 1.01]	0.065
PPI	1.21[1.04 - 1.40]	0.015
Heparins	0.51 [0.30 - 0.88]	0.012
Antirheumatics	2.59 [1.19 - 5.61]	0.016

*OR: odds ratio, CI: confidence interval, VTE: venous thromboembolism, RCD: registered chronic diseases, PNS: primitive nephrotic syndrome, PPI: proton pump inhibitors*

## DISCUSSION

We conducted, four years later, the study with the same design of the Manckoundia et al. work [19], to analyze the prescribing practices for oral anticoagulation in older adults. As the first work [19], this study was performed on real-life data using a health insurance agency database. In addition, in the present study, we collected mortality data.

The studied population consisted of 4275 individuals who had a mean age of 87.7, roughly evenly distributed between women and men (50.04% vs. 49.96%).

Individuals of the two groups were very old. The two populations had the same mean age (87.58 in the DOAC group vs. 87.85 years in the VKA group).

In this study, DAOC was twice as prescribed as VKA. In 2017, Manckoundia et al. found that despite the guidelines that recommended prescribing DOACs rather than VKAs for the management of AF, the prescription rate of VKA were higher, probably because GPs were more reluctant to prescribe new treatments to older adults [19]. The new seen trend is also observed in the world, for example, the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) registry [23] conducted in Japan from October 2016 to January 2020 showed that 92.4% of patients received DOACs.

In our study, we also could see that VKA treatment was changed for DOAC in several individuals (8.68%). This initiative by prescribers is an argument in favor of a change in practices with increasing confidence in DOACs.

The shift of prescribing practices was likely due to the confirmation of the use of DOAC in first intention, in the absence of contraindications, by the ESC's current guidelines [20] associated with the publication of articles confirming that DOACs have a better benefit–risk ratio than VKAs in older patients [24]. Then, 4 years was long enough to let the prescribers, mostly GPs, experiment those treatments, to let them use these molecules with trust in their efficiency and their relative harmless use. Physicians gained more insight and control over the molecules by noticing less bleeding, especially serious bleeding, by themselves. The drug's cost was not taken into account because in France, the treatments are reimbursed in full when it is linked by a RCD.

Furthermore, it seems that the patients that benefited of the switch of prescription in DOACs' favor were satisfied, while also being concerns about side effects [25]. Despite the trend's reversal from the study published in 2017, as now DOAC are the most prescribed drugs, the rate of VKA prescription still appears to be elevated with 32.56% of the whole prescriptions. This could be explained by the possibility of contraindication of DOACs, and the reluctance of patients to take or professionals to prescribe DOAC without the possibility of monitoring. Because, contrary to what we could think, the absence of biological test doesn't seem to always be an asset for the treatments' adherence [26].

In the VKA group of our study, there were more refill prescriptions (80.39%) than novel prescriptions. This could be explained by the fact that GPs were by far the most frequent prescribers. In the DOAC group, there was more novel prescription (66.11%) confirming that the current trends reached GPs meaning that VKA were less initiated.



Unexpectedly, 32 individuals had both a VKA and a DOAC. For us, one reason to explain this situation could be the fact that some prescribers still think that the switch might need an overlap of both molecules.

In this study, apixaban was the most prescribed DOAC followed by rivaroxaban and dabigatran. We did not mention edoxaban as it is not marketed in France. Fluindione was still the most prescribed VKA followed by warfarin and acenocoumarol [27].

Talking about the patients' characteristics of our study, in both groups, most patients had more than one RCD. However, compared to the VKA group, a bigger proportion of patients of the DOAC group had no RCD (8.53% vs 6.32%). The mean number of drugs appeared to be seven in both groups, confirming polypharmacy trend in the older population [28], while the mean number of drugs was five in 2017. While having less RCD, compared to VKA group, patients of the DOAC group had a significantly lower rate of severe comorbidities such as severe heart failure or heart rhythm disorders (56% vs. 68%) and severe kidney diseases (1.3% vs. 3.5%), as it was confirmed in the multivariate analysis. Contrary to 2017, in the present study, severe hypertension and severe chronic respiratory failure were not determining prescription factors of one of these drugs. Meanwhile, patients of the DOAC group had more Alzheimer's disease. The fact that severe chronic nephropathy was a factor associated with VKA prescription is an expected outcome, as the French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé) recommends the use of VKA rather than DOAC in patients with severely reduced renal function (i.e., creatinine clearance < 15 mL/min) [10]. It is known that the kidney excretion of oral anticoagulation varies according to the DOAC molecule. The rate of kidney excretion is 27%, 33%, and 80%, for apixaban, rivaroxaban and dabigatran respectively [29]. A reduction of dose is needed for DOAC in certain situations. Thus, apixaban should be prescribed at 5 milligrams per day if there is two of the following characteristics: age  $\geq$  80 years, weight  $\leq$  60 kg, and creatinine  $\geq$  1,5 milligrams/deciliters. Rivaroxaban is prescribed at 15 milligrams per day, to lessen the risk of major bleeding. Dabigatran is strictly contraindicated when creatinine clearance is below 30 milliliters/minute [30]. Because the worsening kidney function is associated with a major risk of bleeding [31], there is a need of frequent monitoring in older individuals consuming VKA. The choice of VKAs by prescribers in severe heart failure or heart rhythm disorders could be due to the fact that DOAC are contraindicated in valvular AF. It could also be associated with frailty by the prescribers [32]. In addition to the kidney, the liver also contributes to the excretion of anticoagulants. In parallel, the liver is responsible for the production of most factors involved in the coagulation [33]. So, in case of active chronic liver diseases or cirrhosis, DOACs and VKAs should be used with caution. Apixaban and

rivaroxaban are mainly cleared through the liver (75% and 65%, respectively), while only 20% of dabigatran is eliminated by the liver (80% by the kidney) [34]. In addition, plasma binding protein reach 95% for rivaroxaban, 85% for apixaban and is lower for dabigatran (35%). It may result in a higher levels of free fraction of medication when liver albumin synthesis is reduced. In addition, apixaban and rivaroxaban are metabolized by cytochrome P450 enzymes, whose activity is diminished in liver disease [34]. Some observational studies showed that DOACs are more effective and safer than traditional anticoagulants [35,36]. The European Medicines Agency (EMA) recommend using the Child-Pugh score to guide the prescription of DOACs [37]. This guideline doesn't recommend using DOACs in patients with Child-Pugh C liver disease or in patients with any liver disease associated with coagulopathy. For patients taking VKA, the management of drug posology is challenging as warfarin, which has plasma protein binding nearing 99%, is eliminated by the liver through cytochrome P450 and the level of international-normalized-ratio (INR) increase with cirrhosis. The level of INR is not well defined in this population resulting in a higher risk of thrombotic events when the dosing is suboptimal and increase of bleeding risk when it is suprathereapeutic [38]. In our study, patients with liver disorder were not sufficiently represented, as there were 12 in total, divided into 7 in the DOAC group and 5 in the VKA group.

Heart failure and AF are frequently associated and when both entities coexist, it results in a high risk of thromboembolism. It seems that individuals treated with DOAC have a higher risk of ischemic stroke then those treated with warfarin treatments, explaining the rate in our study [39].

The combination of Alzheimer's disease and DOAC could be due to the fact that some studies concluded that DOACs could protect against the evolution of dementia by targeting thrombin, which is an early hallmark of Alzheimer's disease when pathological [40].

Other factors or diseases associated with frailty, such as polyopathy, not included in RCD, disabling stroke, ischemic peripheral or coronary artery diseases and diabetes [41] were not prevailing in both groups. It is surprising, especially because frail individuals have a higher risk of falling [42] and because of their comorbidities, they have a higher risk drug-related adverse event. Kim et al. compared the outcomes of DOAC vs. VKA by frailty levels and found that apixaban was associated with lower rates of adverse events across all frailty levels [43].

Comparing to 2017, there were significantly more individuals in the VKA group with VTE than in the DOAC group, despite DOACs being safer and more convenient [44]. It could be explained by the complexity of prescription of DOACs requiring the prescriber's expertise for VTE. This result was also highlighted in 2017 in a Danish nationwide cohort study [45] in which Sindet-Pedersen et al. found that

the prescription of DOAC was increasing but individuals were more likely to be treated by VKA when they had one of the following situations: previous VTE, chronic kidney disease, liver disease, cancer and thrombophilia.

In our study, AF was an independent factor associated with DOAC's prescription, confirmed in the multivariate analysis, meaning that the current guidelines [20] are effective and respected. It is already known from meta-analyses, that DOAC were associated with a significant reduction of risk of stroke, intracranial hemorrhage, mortality while having an equal risk of major bleeding compared to warfarin but is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding, leading to a favorable risk–benefit profile [46,47]. Since then, some studies were published to confirm the safety and effectiveness of DOAC vs. VKA in older patients with AF [48].

Regarding medications, most cardiovascular drugs, such as beta-blockers, calcium-channel-blockers, angiotensin-conversion-enzyme, thiazide diuretics, spironolactone and nitrate derivatives, were prescribed with similar rates in the two groups. The two drugs that were confirmed in the multivariate analysis being associated with the VKA prescription, compared to DOACs, were furosemide and fibrates. PPIs and antirheumatic treatments were surprisingly determining factors for the prescription of DOACs. The presence of PPIs could be linked with the fear of the risk of a gastrointestinal bleeding [49]. The association of antirheumatic could be due to the fact that some antirheumatic therapeutic, non-steroidal ones included, increased the risk of bleeding when associated with warfarin [50].

In the present study, there was no significant difference between the two groups as concerns mortality rate. Indeed 8.6% of individuals were deceased in the DOAC group and 9.41% in the VKA group.

While this study has the advantage of analyzing real life data thanks to the data of the MSA and comparing the prescription's habits in France for oral anticoagulation 4 years after the previous study, one of the limitations still lies in its retrospective design and the short timeframe analyzed (i.e., one month). Still, about 4275 individuals aged 80 years and older were included. Another limitation is related to the extrapolation of anticoagulant indications from RCDs as we did not have access to complete medical records. Going further, we unfortunately did not have access to the biological results of the patients, which would have allowed us to get to estimate renal and liver functions. Additionally, while AF is always declared as an RCD, certain VTE events might not have been recorded if they were considered non-serious by prescribers. The lack of reporting VTE events could explain the fact the low rate (3.92%) of VTE in the whole population.

Based on regional data, our results cannot be generalized to all kinds of populations. However, this database is nonetheless very valuable so that it can be used to generate pertinent real-life studies and it offered a comparison after several years.

## CONCLUSION

In this population composed of very old individuals, i.e., 80 years and older, DOACs were more prescribed than VKAs. Whether the mean age and mean number of drugs per prescription were similar in the two groups, individuals who received VKAs had more severe comorbidities (RCD), especially severe chronic nephropathy, severe heart failure or heart rhythm disorder. By comparing this study to the one made in 2017, we could appreciate the shift of prescribers' practices in accordance with the current guidelines. With ageing, kidney function worsened increasing the bleeding risk. There is a need to promote studies assessing the benefice-risk profile of DOACs vs. VKAs in patients with severe kidney insufficiency to bring new data in order to adapt the use of certain drugs.

## CONCLUSION EN FRANÇAIS

Dans la population de notre étude composée de personnes très âgées, c'est-à-dire de 80 ans et plus, les AOD étaient plus prescrits que les AVK. Si l'âge moyen et le nombre moyen de médicaments consommés étaient similaires dans les deux groupes, les personnes sous AVK présentaient des comorbidités plus sévères (affections de longue durée), notamment une néphropathie chronique sévère, une insuffisance cardiaque sévère ou un trouble du rythme cardiaque.

En comparant cette étude à celle réalisée en 2017, nous avons pu apprécier l'évolution des pratiques des prescripteurs plus en accord avec les recommandations en vigueur. Avec l'âge, la fonction rénale se dégrade. L'insuffisance rénale étant un facteur de risque de saignement, il est nécessaire de promouvoir des études évaluant le profil bénéfice-risque des AODs par rapport aux AVKs chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sévère pour apporter de nouvelles données permettant d'adapter l'usage de certains médicaments.

## ABSTRACT

Two main types of oral anticoagulants are available in France, vitamin K antagonists (VKAs) and more recently direct oral anticoagulants (DOACs). The benefit-risk profile appears to be favorable for DOACs, being as effective but safer (less severe and cerebral bleeding) than VKAs. In the previous study from 2017, we could see that, for various reasons, older adults did not seem to receive the same modalities of oral anticoagulants than young individuals. To assess the course of practices of anticoagulation, we repeated this cross-sectional study, comparing very older individuals taking DOACs to those taking VKAs. Ambulatory individuals aged 80 years and older were included. They were affiliated to Mutualité Sociale Agricole of Burgundy and were refunded for a medical prescription of oral anticoagulation in March 2021. DOAC group and VKA group were compared for the demographic conditions, registered chronic diseases (RCD), the number and types of prescribed drugs and mortality. A total of 4275 very old subjects were included, 67.44% (2883) received DOACs and 32.56% (1392) VKAs. Thus, DOACs were more prescribed than VKAs. The two groups had similar age. In the DOAC group, there were more women (54.98% vs. 46.98%) ( $p = 0.000$ ), less RCD (91.47% vs. 93.68%) ( $p = 0.014$ ), less venous thromboembolism (2.53% vs. 6.75%) ( $p = 0.000$ ), less severe heart failure (56.50% vs. 68.03%) ( $p = 0.000$ ), less severe kidney diseases (2.77% vs. 4.17%) ( $p = 0.000$ ) and more subjects with Alzheimer's disease (7.49% vs. 4.31%) ( $p = 0.001$ ). Individuals of the DOAC group had less prescriptions of furosemide (48.53% vs. 55.75%) ( $p = 0.000$ ) and fibrates (2.32% vs. 3.88%) ( $p = 0.044$ ). They also had more prescriptions of proton pump inhibitors (43.95% vs. 39.44%) ( $p = 0.006$ ) and antirheumatics (1.60% vs. 0.65%) ( $p = 0.009$ ) than those of the VKA group. There was no difference in mortality. This study found change of practices for DOACs' prescription.

## RESUME

Deux principaux types d'anticoagulants oraux (AO) sont disponibles en France, les antagonistes de la vitamine K (AVK) et plus récemment les AO directs (AOD). Le profil bénéfice-risque semble être en faveur des AODs, puisqu'ils sont aussi efficaces tout en présentant moins de risques de saignement grave et cérébral que les AVKs. Dans une étude réalisée en 2017, il fut observé que, pour diverses raisons, les adultes plus âgés ne bénéficiaient pas des mêmes modalités de traitement par AO que les plus jeunes. Pour évaluer l'évolution des pratiques de prescription des AO durant les 4 dernières années, nous avons répété cette étude transversale, en comparant les personnes âgées prenant des AODs à celles prenant des AVKs. Les personnes ambulatoires d'âge  $\geq 80$  ans ont été incluses. Elles étaient affiliées à la Mutualité Sociale Agricole de Bourgogne et remboursées pour une prescription d'AO en mars 2021. Les 2 groupes AOD et AVK étaient comparés pour les données démographiques, les affections longues durées (ALD), le nombre et les types de médicaments prescrits, ainsi que la mortalité.

Au total, 4275 individus très âgés étaient inclus, dont 67.44% bénéficient d'un traitement par AOD et 32.56% d'un traitement par AVK. Si l'âge des 2 groupes était similaire (87,6 ans), il y avait significativement dans le groupe AOD, plus de femmes (54,98% vs 46,98%) ( $p=0.000$ ), moins d'ALD (91,47% vs 93,68%) ( $p=0.014$ ), moins de maladie thromboembolique veineuse (2,53% vs 6,75%) ( $p=0.000$ ), moins d'insuffisance cardiaque sévère (56,50% vs. 68,03%) ( $p=0.000$ ), moins de maladies rénales graves (2,77% vs 4,17%) ( $p=0.000$ ) et plus de maladies d'Alzheimer (7,49% vs 4,31%) ( $p=0,001$ ). Il y avait aussi moins de prescriptions de furosémide (48,53% vs 55,75%) ( $p=0.000$ ) et des fibrates

(2,32% vs 3,88%) ( $p=0,044$ ). Comparés à ceux du groupe AVK, les patients sous AOD étaient aussi plus susceptibles d'être traités par inhibiteurs de la pompe à protons (43,95% vs 39,44%) ( $p=0,006$ ) et antirhumatismaux (1,60% vs 0,65%) ( $p=0,009$ ). Il n'y avait pas de différence concernant la mortalité. Cette étude retrouve donc une évolution des pratiques de prescription en faveur des AOD par rapport aux AVK.

THESE SOUTENUE PAR Mme AZZOUG Chana

CONCLUSIONS

Depuis 2016, il est recommandé, en l'absence de contre-indication, d'utiliser les anticoagulants oraux directs (AOD) plutôt que les antagonistes de la Vitamine K (AVK) en cas de nécessité d'anticoagulation orale en présence d'une fibrillation atriale non valvulaire ou de maladie thromboembolique veineuse. En effet, les AOD s'avèrent mieux tolérés que les AVK avec notamment un risque de saignement cérébral ou grave réduit. Au cours des premières années de leur utilisation, les AOD étaient peu utilisés dans la population âgée, comme l'a montré Manckoundia et al. en 2017. Cette dernière étude avait comparé les taux de prescription des AOD et des AVK chez les personnes âgées ambulatoires et il avait été mis en évidence que les médecins étaient réticents à prescrire de nouvelles molécules, les AOD étant moins prescrits que les AVK. Ainsi, les patients âgés n'étaient pas traités de la même manière que les plus jeunes. Aussi, nous avons réalisé une nouvelle étude sur le même design afin d'analyser l'évolution des habitudes de prescription, 4 ans plus tard.

Dans la population de notre étude, composée de personnes âgées, voire très âgées, soit de 80 ans et plus, les AOD étaient plus prescrits que les AVK. Les personnes des 2 groupes avaient le même âge. Les personnes recevant un traitement par AVK présentaient des comorbidités plus sévères, notamment des néphropathies chroniques sévères, une insuffisance cardiaque sévère ou des troubles du rythme cardiaque. Les patients des deux groupes recevaient le même nombre de médicaments.

En comparant cette étude à celle réalisée en 2017, nous avons pu apprécier l'évolution des pratiques des prescripteurs à la suite des recommandations actuelles. Ces quatre années passées ont permis aux praticiens d'avoir plus de recul, les aidant à prescrire ces nouvelles molécules en toute sécurité et confiance. Avec l'âge, la fonction rénale se dégrade, sachant que l'insuffisance rénale est un facteur de risque de saignement. Il est donc impératif de surveiller fréquemment les patients âgés sous AOD car une certaine proportion d'entre eux peuvent développer une insuffisance rénale chronique modérée ou sévère contre-indiquant actuellement l'usage d'AOD. Il est aussi nécessaire de mener des études évaluant le bénéfice/risque des AOD par rapport aux AVK chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère afin d'apporter de nouvelles données permettant d'adapter l'usage de certains AOD. Pour exemple, selon certains auteurs, l'apixaban pourrait être utilisé comme traitement alternatif aux AVK dans la maladie thromboembolique aiguë chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Le Président du jury,



Pr. P. MANCKOUNDIA

Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 21 SEPTEMBRE 2021  
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

## REFERENCES

1. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
2. Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, et al. Toward the realization of a better aged society: Messages from gerontology and geriatrics: Realization of a better aged society. *Geriatr Gerontol Int.* janv 2012;12(1):16-22.
3. Robine JM, Cambois E. Healthy life expectancy in Europe. *Popul Soc.* 2013;499(4):1-4.
4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. *Stroke.* oct 1996;27(10):1760-4.
5. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* oct 2014;12(10):1580-90.
6. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy. *Chest.* févr 2012;141(2):e44S-e88S.
7. Lorient MA, Beaune P. La vitamine K époxyde réductase: du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux. *Rev Médecine Interne.* déc 2006;27(12):979-82.
8. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* mars 2013;11(3):402-11.
9. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *The Lancet.* nov 1993;342(8882):1255-62.
10. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux)
11. Aronis KN, Hylek EM. Evidence Gaps in the Era of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 26 janv 2018;7(3):e007338.
12. Chen A, Stecker E, A. Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 7 juill 2020;9(13):e017559.
13. Hoffmann C, Leven C, Le Mao R, De Moreuil C, Lacut K. Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ? *Rev Médecine Interne.* sept 2020;41(9):598-606.
14. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2019;78(10):1296-304.



15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 7 oct 2016;37(38):2893-962.
16. Salazar CA, del Aguila D, Cordova EG. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 mars 2014;2014(3):CD009893.
17. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.
18. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(3):320-8.
19. Manckoundia P, Nuemi G, Hacquin A, Menu D, Rosay C, Vovelle J, et al. Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists in Patients Aged 80 Years and Older. *Int J Environ Res Public Health*. 22 avr 2021;18(9):4443.
20. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 21 oct 2021;42(40):4194-4194.
21. ICD-10 Version:2016 [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
22. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
23. Yamashita T, Suzuki S, Inoue H, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, et al. Two-year outcomes of more than 30 000 elderly patients with atrial fibrillation: results from the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 2 mars 2022;8(2):202-13.
24. Hanon O, Jeandel C, Jouanny P, Paccalin M, Puisieux F, Krolak-Salmon P, et al. Anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a position paper. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 déc 2019;17(4):341-54.
25. Toorop MMA, van Rein N, Nierman MC, Vermaas HW, Huisman MV, van der Meer FJM, et al. Switching from vitamin K antagonists to direct oral anticoagulants: Treatment satisfaction and patient concerns. *J Thromb Haemost*. juin 2020;18(6):1390-7.
26. Drouin L, Gegu M, Mahe J, de Decker L, Berrut G, Chevalet P. [Oral anticoagulants adherence in elderly patients treated for atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. sept 2017;66(4):197-203.

27. Manckoundia P, Rosay C, Menu D, Nuss V, Mihai AM, Vovelle J, et al. The Prescription of Vitamin K Antagonists in a Very Old Population: A Cross-Sectional Study of 8696 Ambulatory Subjects Aged Over 85 Years. *Int J Environ Res Public Health*. 14 sept 2020;17(18):6685.
28. Lip GYH, Keshishian A, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Klem C, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among non-valvular atrial fibrillation patients with polypharmacy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 21 sept 2021;7(5):405-14.
29. Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renov Dis*. 12 juin 2017;10:135-43.
30. Parker K, Thachil J. The use of direct oral anticoagulants in chronic kidney disease. *Br J Haematol*. oct 2018;183(2):170-84.
31. Poli D, Antonucci E, Zanazzi M, Grifoni E, Testa S, Ageno W, et al. Impact of glomerular filtration estimate on bleeding risk in very old patients treated with vitamin K antagonists: Results of EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics). *Thromb Haemost*. 2012;107(06):1100-6.
32. Vitale C, Uchmanowicz I. Frailty in patients with heart failure. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. déc 2019;21(Suppl L):L12-6.
33. Hoffman M. Coagulation in Liver Disease. *Semin Thromb Hemost*. 6 juin 2015;41(05):447-54.
34. Ballestri S, Capitelli M, Fontana MC, Arioli D, Romagnoli E, Graziosi C, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review. *Adv Ther*. mai 2020;37(5):1910-32.
35. Lee H, Chan Y, Chang S, Tu H, Chen S, Yeh Y, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant and Warfarin in Cirrhotic Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 5 mars 2019;8(5):e011112.
36. Steuber TD, Howard ML, Nisly SA. Direct Oral Anticoagulants in Chronic Liver Disease. *Ann Pharmacother*. oct 2019;53(10):1042-9.
37. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ELIQUIS [Internet]. Disponible sur: . [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf)
38. Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep*. 16 juill 2019;1(3):227-39.
39. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, Schumann C, Thompson P, Wallace RL, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol*. 1 juin 2020;5(6):685.
40. Grossmann K. Direct oral anticoagulants: a new therapy against Alzheimer's disease? *Neural Regen Res*. 2021;16(8):1556.
41. Castrejón-Pérez RC, Gutiérrez-Robledo LM, Cesari M, Pérez-Zepeda MU. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: A population-based, cross-sectional study of Mexican older adults. *Geriatr Gerontol Int*. juin 2017;17(6):925-30.

42. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. mars 2013;381(9868):752-62.
43. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, Bessette LG, Lee H, Glynn RJ, et al. Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. sept 2021;174(9):1214-23.
44. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:206-32.
45. Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Staerk L, Berger JS, Lamberts M, Torp-Pedersen C, et al. Temporal trends in initiation of VKA, rivaroxaban, apixaban and dabigatran for the treatment of venous thromboembolism - A Danish nationwide cohort study. *Sci Rep*. déc 2017;7(1):3347.
46. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
48. Polymeris AA, Macha K, Paciaroni M, Wilson D, Koga M, Cappellari M, et al. Oral Anticoagulants in the Oldest Old with Recent Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol*. janv 2022;91(1):78-88.
49. Turpin M, Gregory P. Direct Oral Anticoagulant Use and Risk of Diverticular Hemorrhage: A Systematic Review of the Literature. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 18 juin 2019;2019:9851307.
50. Villa Zapata L, Hansten PD, Panic J, Horn JR, Boyce RD, Gephart S, et al. Risk of Bleeding with Exposure to Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. juill 2020;120(07):1066-74.

**TITRE DE LA THÈSE : DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS VERSUS VITAMIN K ANTAGONISTS IN INDIVIDUALS AGED 80 YEARS AND OLDER: OVERVIEW IN 2021  
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS VERSUS ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES DE 80 ANS ET PLUS : ETAT DES LIEUX EN 2021**

**AUTEUR : CHANA AZZOUG,**

**RESUME :**

Deux principaux types d'anticoagulants oraux (AO) sont disponibles en France, les antagonistes de la vitamine K (AVK) et plus récemment les AO directs (AOD). Le profil bénéfice-risque semble être en faveur des AODs, puisqu'ils sont aussi efficaces tout en présentant moins de risques de saignement grave et cérébral que les AVKs. Dans une étude réalisée en 2017, il fût observé que, pour diverses raisons, les adultes plus âgés ne bénéficiaient pas des mêmes modalités de traitement par AO que les plus jeunes. Pour évaluer l'évolution des pratiques de prescription des AO durant les 4 dernières années, nous avons répété cette étude transversale, en comparant les personnes âgées prenant des AODs à celles prenant des AVKs. Les personnes ambulatoires d'âge  $\geq 80$  ans ont été incluses. Elles étaient affiliées à la Mutualité Sociale Agricole de Bourgogne et remboursées pour une prescription d'AO en mars 2021. Les 2 groupes AOD et AVK étaient comparés pour les données démographiques, les affections longues durées (ALD), le nombre et les types de médicaments prescrits, ainsi que la mortalité.

Au total, 4275 individus très âgés étaient inclus, dont 67.44% bénéficient d'un traitement par AOD et 32.56% d'un traitement par AVK. Si l'âge des 2 groupes était similaire (87,6 ans), il y avait significativement dans le groupe AOD, plus de femmes (54,98% vs 46,98%) ( $p=0.000$ ), moins d'ALD (91,47% vs 93,68%) ( $p=0.014$ ), moins de maladie thromboembolique veineuse (2,53% vs 6,75%) ( $p=0.000$ ), moins d'insuffisance cardiaque sévère (56.50% vs. 68,03%) ( $p=0.000$ ), moins de maladies rénales graves (2,77% vs 4,17%) ( $p=0.000$ ) et plus de maladies d'Alzheimer (7,49% vs 4,31%) ( $p=0,001$ ). Il y avait aussi moins de prescriptions de furosémide (48,53% vs 55,75%) ( $p=0.000$ ) et des fibrates (2,32% vs 3,88%) ( $p=0,044$ ). Comparés à ceux du groupe AVK, les patients sous AOD étaient aussi plus susceptibles d'être traités par inhibiteurs de la pompe à protons (43,95% vs 39,44%) ( $p=0,006$ ) et antirhumatismaux (1,60% vs 0,65%) ( $p=0,009$ ). Il n'y avait pas de différence concernant la mortalité. Cette étude retrouve donc une évolution des pratiques de prescription en faveur des AOD par rapport aux AVK.

**MOTS-CLÉS :** aged 80 and over; anticoagulant; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists.