

ANNEE 2018

N°

**PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LA PERSONNE AGÉE DE PLUS DE
75 ANS : ETUDE OBSERVATIONNELLE DESCRIPTIVE PORTANT SUR 19 798 PATIENTS DU
REGISTRE DE LA MUTUALITE SOCIALE AGRICOLE (MSA) BOURGOGNE**

THESE
Présentée

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

et soutenue publiquement le 3 octobre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Jérémy BARBEN
Né le 12 février 1989
A Auxerre (Yonne, France)

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 encourt 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 2018

N°

**PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LA PERSONNE AGÉE DE PLUS DE
75 ANS : ETUDE OBSERVATIONNELLE DESCRIPTIVE PORTANT SUR 19 798 PATIENTS DU
REGISTRE DE LA MUTUALITE SOCIALE AGRICOLE (MSA) BOURGOGNE**

THESE
Présentée

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

et soutenue publiquement le 3 octobre 2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Jérémie BARBEN
Né le 12 février 1989
A Auxerre (Yonne, France)

Année Universitaire 2018-2019
au 1^{er} **Septembre 2018**

Doyen :
Assesseurs :

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
(Retraite au 31 Décembre 2018)			
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)			
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoît	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

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

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



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 :

Monsieur le Professeur Patrick Manckoundia

Membres :

Monsieur le Professeur Pierre Jouanny

Monsieur le Professeur Sylvain Audia

Monsieur le Docteur Didier Menu

Monsieur le Docteur Alain Putot

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

Au Pr Patrick Manckoundia, merci pour votre savoir transmis lors de mon stage en gériatrie, pour m'avoir confié, guidé et corrigé tout au long de ce travail et enfin pour la confiance que vous m'accordez pour la suite de mon parcours.

Au Dr Philippe D'Athis, merci pour avoir réalisé les statistiques de ce travail.

Au Dr Didier Menu, merci pour la mise à disposition de ces données et pour avoir accepté de participer au jury d'évaluation de cette thèse.

Au Pr Pierre Jouanny, merci d'avoir accepté d'être membre du jury d'évaluation de cette thèse.

Au Pr Sylvain Audia, merci pour tout ce que tu as pu m'apprendre lors de mon stage en médecine interne, pour ton humour ravageur et pour avoir accepté de participer au jury d'évaluation de cette thèse.

Au Dr Alain Putot, merci pour ta disponibilité, ton aide et ta gentillesse lors de mon passage en gériatrie ainsi que d'avoir accepté de participer au jury d'évaluation de cette thèse.

A mes parents,

A mamie, fraîchement rescapée de ce sauvage E.Coli,

A Clémentine, ma logorrhéique chérie, muse du bruxisme nocturne dont l'absence du doux chant odontologique fut une torture lors de mon exil sénonais, et qui est avant tout une femme extraordinaire,

A Aurélien, dit Chepédant, dit papi, dit 100%, sosie inavoué de Stéphane Bern, rescapé du transcrit de fusion, villipendeur de cyclistes en tout genre, professeur en exaspération avec son « mais c'est évident » avant de l'être en médecine. It's time to get Chepy, ... on the floor.

Au nilotinib et aux copains qui n'ont pas droit à leur paragraphe spécifique : Guillaume, fidèle cuiroustachien qui m'a abandonné dehors un soir d'hiver rappelons le (booonsoir), Manu, philosophe du et avec le néant, Margot, Nono, Tété, Géro, Mathieu, Caplan (on se voit jamais mais je t'aime bien quand même), Le Bonnevie, Juif (tu me manques), Kosc (t'es beau tu sens bon et tu me manques aussi), et toutes celles et ceux que j'oublie,

Aux co-internes qui sont devenus des bons copains, JFC, un homme heureux en cherchant bien, Romain, qui se fait toujours bien voir des beaux-parents certains lendemains, Armony, l'association prénom-nom de famille la plus exceptionnelle que je connaisse, La mère

Niogret qui m'a supporté un bout de temps et qui me manque aussi, PAL, dont la présence irradie toujours son auditoire,

Aux co-internes que je ne vois plus assez, M^osieur Morel n'est-ce paaaaas, Diane, Mathilde, FX, Anca, Saliman, Amine,

A Manu, pour m'avoir transmis le virus de la gériatrie, et qui me fait dire qu'être chauve n'est pas une fatalité. Par contre, manu va falloir arrêter de fumer. Et me rendre ma BD sur le ciné.

Aux seniors qui m'ont beaucoup apporté, p^êlem^êle Laurent, Juliette, Sylvain (mais qui a déjà son professoral paragraphe), Sabine, Laure, Leila, Anne, Martine, Alain, Caroline, Dominique, Delphine (tu remarqueras si jamais tu lis ça qu'il n'y pas de « ... »),

Aux équipes que j'ai côtoyées au cours de mon internat,

A tous les « petits papi-mamies »,

A Thierry Ancelle pour ses formidables cours de statistiques.

TABLE DES MATIERES

1	Introduction	15
2	Méthode.....	17
2.1	Type d'étude.....	17
2.2	Population.....	17
2.3	Recueil des données	18
2.3.1	Données concernant l'ensemble des sujets.....	18
2.3.2	Données spécifiques concernant les sujets sous anticoagulant oral direct (GAOD)	19
2.4	Comparaisons et analyse statistique	19
3	Résultats.....	20
3.1	Comparaison des groupes Anticoagulant Oral Direct (GAOD) et sans Anticoagulant Oral Direct (GSAOD).....	20
3.1.1	Caractéristiques sociodémographiques des 2 groupes	20
3.1.2	Comparaison des comorbidités estimées par l'affiliation à une Affection de Longue Durée (ALD)	21
3.1.3	Comparaison des 2 groupes concernant les ordonnances	24
3.1.4	Comparaison des 2 groupes concernant les consultations chez un spécialiste en cardiologie ou pneumologie	29
3.2	Analyses spécifiques au Groupe Anticoagulant Oral Direct (GAOD).....	30
3.2.1	Caractéristiques socio-démographiques au sein du groupe anticoagulant oral direct (GAOD).....	30
3.2.2	Estimation de l'indication de la prescription en fonction de l'affection de longue durée (ALD) déclarée	32
3.2.3	Comparaison des ordonnances entre sous-groupes d'Anticoagulant Oral Direct	32
3.2.4	Comparaison des consultations chez un spécialiste en cardiologie ou pneumologie au sein du Groupe Anticoagulant Oral Direct (GAOD)	43
4	Discussion.....	43
5	Conclusion.....	47
6	Bibliographie	51

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des groupes anticoagulant oral direct (GAOD) et sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant l'âge, le genre et la présence d'au moins une affection de longue durée (ALD).....	21
Tableau 2 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant les ALD.....	22
Tableau 3 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant le nombre de molécules par ordonnance....	25
Tableau 4 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant les médicaments à visée cardio-vasculaire...27	
Tableau 5 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant la prescription des autres médicaments d'intérêt.....	29
Tableau 6 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant les consultations cardiologique et pneumologique dans les 3 mois avant et les 3 mois après la prescription d'anticoagulant oral direct.....	30
Tableau 7 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD), apixaban, rivaroxaban et dabigatran, concernant l'âge, le genre et la présence d'au moins une affection de longue durée (ALD).....	31
Tableau 8 : Estimation de l'indication de la prescription d'anticoagulant oral direct (AOD) à partir de l'affection de longue durée (ALD) déclarée.....	32
Tableau 9 : Nombre de lignes de molécules par ordonnance selon l'AOD prescrit et en fonction de l'âge, du genre et de la présence ou non d'une ALD.....	34
Tableau 10 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant la prescription des médicaments à visée cardio-vasculaire.....	35
Tableau 11 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant la prescription des autres médicaments d'intérêt.....	37
Tableau 12 . Comparaison des trois sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant les prescriptions biologiques.....	37

Tableau 13 : Comparaison entre le sous-groupe d'instauration d'anticoagulant oral direct (AOD) de novo et du sous-groupe d'instauration datant d'au moins 3 mois concernant la spécialité du prescripteur d'AOD.....	39
Tableau 14 : Comparaison entre le sous-groupe d'instauration d'anticoagulant oral direct (AOD) de novo et du sous-groupe d'instauration datant d'au moins 3 mois concernant les prescriptions de surveillance biologique.....	39
Tableau 15 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant la spécialité du prescripteur d'AOD à l'initiation du traitement.....	40
Tableau 16 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant les prescriptions de surveillance biologique à l'initiation du traitement.....	41
Tableau 17 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) selon la spécialité du prescripteur d'AOD pour les instaurations d'AOD datant d'au moins 3 mois.....	42
Tableau 18 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) selon la prescription de surveillance biologique, pour les instaurations d'AOD datant d'au moins 3 mois.....	42
Tableau 19 : Comparaison des consultations chez un spécialiste en cardiologie ou pneumologie au sein du GAOD.....	43

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AAP : antiagrégant plaquettaire

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ALD : affection de longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

AO : anticoagulant oral

AOD : anticoagulant oral direct

ARA2 : inhibiteur du récepteur de l'angiotensine 2

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antagoniste de la vitamine-K

BB : bêta-bloquant

BH : bilan hépatique

ClCr : clairance de la créatinine

EP : embolie pulmonaire

ET : écart-type

FA : fibrillation atriale

FANV : fibrillation atriale non valvulaire

GAOD : groupe anticoagulant oral direct

GSAOD : groupe sans anticoagulant oral direct

HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A réductase

HTA : hypertension artérielle

ICA : inhibiteur calcique

IDE : infirmière diplômée d'Etat

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

INR : international-normalized-ratio

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

LED : lupus érythémateux disséminé

MG : médecin généraliste

mL/min : millilitre par minute

MSA : mutualité sociale agricole

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

PA : personnes âgées

1 Introduction

Les progrès de la médecine et les conditions d'hygiène favorables ont permis une augmentation de l'espérance de vie, notamment dans les pays occidentaux. Ainsi, en 2018, les personnes âgées (PA) de 75 ans et plus représentent 9,2% de la population totale française (1). Ce vieillissement de la population concerne à la fois le vieillissement normal et les vieillissements fragile et pathologique. Les PA présentant ces 2 derniers types de vieillissement cumulent plusieurs pathologies chroniques dont la prise en charge représente un enjeu majeur.

Parmi ces comorbidités, figurent les affections cardiovasculaires. Ces dernières occasionnent d'autres conséquences parmi lesquelles le trouble neurocognitif majeur (TNM), par le biais de l'ischémie cérébrale, elle-même liée à l'hypoperfusion et à l'hypoxie qui en résulte (2). Ainsi, il existe une augmentation de l'incidence et de la prévalence de la fibrillation atriale (FA) non valvulaire (FANV), pouvant occasionner un accident vasculaire cérébral (AVC), et de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, chez la PA (3–6).

Un traitement anticoagulant est requis dans la prévention des AVC secondaires à des embolies artérielles dans la FANV dont le score CHA₂DS₂-VAsc est supérieur ou égal à 2, ainsi que dans la prévention du risque de MTEV post-chirurgicale et dans le traitement de la MTEV constituée(7–9).

Pendant plusieurs décennies, le traitement anticoagulant oral (AO) de référence était représenté par les antagonistes de la vitamine-K (AVK), au premier rang desquels la warfarine. Cependant, deux écueils rendent l'utilisation de ces molécules délicate. Tout d'abord les variabilités interindividuelles de métabolisme des AVK qui nécessitent une stricte surveillance de l'activité anticoagulante par le dosage sanguin de l'international-normalized-ratio (INR). Puis, en lien avec l'activité anticoagulante, une tolérance aléatoire, dominée par le risque hémorragique pouvant être grave et augmentant avec l'avancée en âge. Dans une étude parue en 2007, Hylek et al. rapportaient chez les PA traitées par warfarine une incidence cumulée d'hémorragies majeures de 13,1% chez les PA de 80 ans et plus, tandis qu'elle était de 4,7% chez celles âgées de moins de 80 ans (10).

La précédente décennie a connu une véritable révolution dans l'anticoagulation orale avec la mise sur le marché d'une nouvelle classe appelée anticoagulants oraux directs (AOD). L'inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran, et les inhibiteurs du facteur Xa, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de l'embolie artérielle dans la FANV et dans le traitement curatif de la MTEV. De plus, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont aussi l'AMM dans le traitement préventif de la MTEV chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (11–16).

En comparaison aux AVK, l'efficacité anticoagulante des AOD apparaît supérieure pour le dabigatran et l'apixaban, tandis qu'elle est non-inférieure pour le rivaroxaban et l'edoxaban. Par ailleurs, le risque hémorragique est non majoré, voire inférieur avec les AOD. L'absence de nécessité de suivi biologique de l'action anticoagulante et un rapport coût-bénéfice favorable pour l'apixaban selon une récente étude britannique, font des AOD des molécules de choix au point qu'en 2015 ces derniers étaient les premiers AO prescrits en première intention en France dans la FANV (17–25).

Cependant, il serait illusoire de voir dans les AOD une classe médicamenteuse miracle. Peu d'études ont comparé les AOD entre eux et les études de tolérance émanent pour beaucoup de données observationnelles rétrospectives.

En 2016, Graham et al. identifiaient dans une étude de cohorte rétrospective un sur-risque significatif de saignement majeur intracrânien, extracrânien et digestif chez des patients âgés de 65 ans et plus sous rivaroxaban comparés à ceux sous dabigatran (respectivement 165, 148 et 160%)(26). Ces données ont été confirmées par Abraham et al. sur le plan digestif, dans une étude également rétrospective, avec un nombre croissant d'événements hémorragiques chez les PA de plus de 75 ans, l'apixaban étant moins pourvoyeur de saignement digestifs que le dabigatran et le rivaroxaban (27). Le dabigatran, seul AOD possédant un antidote permettant de stopper un saignement aigu, serait quant à lui associé à un faible risque d'infarctus du myocarde selon une méta-analyse récente (28). Par ailleurs, les données concernant l'efficacité et la tolérance chez la PA ou très âgée (≥ 90 ans) sont peu nombreuses. Les travaux pivots concernent des populations sélectionnées et peu de PA, qui sont pourtant le cœur de cible de ces molécules. A titre d'exemple dans l'étude princeps de

l'apixaban parue en 2011, l'âge médian dans chaque groupe était de 70 ans et le sous-groupe des PA de plus de 75 ans et plus ne représentaient que 31% de la population(13). Ainsi, bien que le nombre de prescription d'AOD chez la PA soit en explosion, il existe un manque criant de données et d'études permettant de décrire à la fois les caractéristiques des populations cibles et le rapport efficacité / tolérance (29,30).

Enfin, les AOD étant métabolisés au niveau rénal, une surveillance de la fonction rénale, ainsi que de la numération formule sanguine, du taux de plaquettes et de la coagulation, est recommandée avant et après l'initiation du traitement (8,31). Cependant, il apparaît que ces dosages sont peu prescrits. Ainsi, les patients, notamment âgés, sont exposés à un risque d'interaction(s) médicamenteuse(s) et de mésusage du médicament (32).

Compte tenu du faible nombre de travaux dans la population très âgée, nous avons réalisé une étude avec comme objectifs la description des caractéristiques d'une population âgée de plus de 75 ans traitée par AOD, l'évaluation des co-prescriptions de médicaments à visée cardio-vasculaire dans cette même population, ainsi que de la qualité du suivi biologique. De plus, ce groupe de PA traitées par AOD (GAOD) a été comparé au groupe de PA non traitées par AOD (groupe sans AOD, GSAOD).

2 Méthode

2.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle française basée sur le registre bourguignon de la Mutualité Sociale Agricole (MSA), réalisée du premier au trente septembre 2017, en accord avec la déclaration d'Helsinki. Le comité d'éthique de notre établissement a été consulté ; cependant, en raison du caractère observationnel de l'étude et l'absence d'impact sur la prise en charge des patients, son approbation n'était pas requise.

2.2 Population

La population totale de l'étude comprenait l'ensemble des PA de plus de 75 ans, affiliées à la MSA – Bourgogne et ayant reçu une prescription médicale remboursée durant la période étudiée. Deux groupes ont été constitués : le GAOD et le GSAOD.

2.3 Recueil des données

2.3.1 Données concernant l'ensemble des sujets

Pour chaque sujet, les caractéristiques démographiques, incluant le genre et l'âge, ont été recueillies. Les maladies chroniques, en accord avec la classification statistique internationale des maladies et problèmes de santé – 10^e édition –, et remboursées selon le système français d'assurance maladie (affection de longue durée – ALD), ont été recensées.

Le nombre de molécules par ordonnance (si un patient possédait plusieurs ordonnances sur la période étudiée, seul le nombre de prescriptions maximal était comptabilisé), les co-prescriptions de molécules à visée cardiovasculaire, incluant AVK, héparines, antiagrégants plaquettaires (AAP), bêta-bloquants (BB), adrénolytiques à action centrale, adrénolytiques à action périphériques (alpha-bloquants), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2), inhibiteurs calciques (ICA), dérivés nitrés, diurétiques, dérivés de la digitaline (glucosides cardiaques), autres antiarythmiques et hypolipémiants, ainsi que les co-prescriptions de corticoïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'antigoutteux (colchicine et dérivés) ont été collectés.

Etait recensé le nombre de prescriptions de chaque molécule. Pour une classe donnée un total du nombre de patients recevant au moins une molécule de cette classe était calculé.

Enfin les consultations chez un spécialiste en cardiologie ou pneumologie dans les 3 mois précédant et les 3 mois suivant la prescription ont été recensées.

2.3.2 Données spécifiques concernant les sujets sous anticoagulant oral direct (GAOD)

Pour chaque patient recevant une prescription d'AOD, les données additionnelles suivantes ont été recueillies :

- Estimation de l'indication à partir de l'ALD 5 – FA ; ALD 31 – embolie pulmonaire (EP)
- durée de la prescription
- spécialité du prescripteur
- prescriptions d'examens biologiques : numération formule sanguine et taux de plaquettes (NFSP), dosages du sodium et du potassium sanguins (ionogramme sanguin), créatininémie et urémie (fonction rénale), bilan hépatique, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, gamma-glutamyltranspeptidase, phosphatase alcalaline (BH), mesure de l'activité de la coagulation, temps de prothrombine et temps de céphaline activée (TP/TCA), taux sériques de vitamine B₉ et B₁₂, ainsi que fer sérique et ferritinémie (bilan martial).

2.4 Comparaisons et analyse statistique

Une analyse descriptive a été utilisée pour comparer les groupes GAOD et GSAOD concernant l'âge, le genre, la présence d'au moins une ALD ainsi que leur fréquence, le nombre de molécules par ordonnance, les co-prescriptions et les consultations spécialisées.

Une comparaison a été effectuée entre les prescriptions initiales, et celles datant d'au moins trois mois dans le GAOD concernant la spécialité du prescripteur et la prescription d'examens biologiques.

Les variables catégorielles étaient exprimées en nombres et pourcentages, tandis que les variables quantitatives l'étaient en moyennes et écart-types.

En analyse bivariée, les données ont été comparées en utilisant le test Chi² ou Fisher pour les variables catégorielles et l'analyse des variances pour les variables quantitatives. La significativité statistique était définie pour $p < 0.05$.

3 Résultats

Au total, 19 798 PA de plus de 75 ans ayant reçu une ordonnance remboursée par la MSA Bourgogne entre le 1^{er} et le 30 septembre 2017 ont été incluses. Parmi celles-ci, 1518 (7,67%) recevaient un traitement par AOD (GAOD) et 18280 (92,33%) n'en recevaient pas (GSAOD).

3.1 Comparaison des groupes Anticoagulant Oral Direct (GAOD) et sans Anticoagulant Oral Direct (GSAOD)

3.1.1 Caractéristiques sociodémographiques des 2 groupes

Les caractéristiques démographiques sont listées dans le tableau 1.

3.1.1.1 Âge

La moyenne d'âge de la population totale était de 84.90±5.43 ans. Les âges moyen et médian étaient respectivement de 85.00±5.07 ans et 85 ans dans le GAOD et de 84.90±5.46 ans et 85 ans dans le GSAOD. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p = 0.49$). La tranche d'âges 86-90 ans était significativement plus représentée dans le GAOD que dans le GSAOD, soit 30.48% vs 26.94% ($p < 0.01$), tandis que celle de 81-85 ans l'était plus dans le GSAOD que dans le GAOD, soit 31.6% vs 31.40% ($p < 0.01$).

3.1.1.2 Genre

La population totale comportait 11682 femmes (59%) et 8116 hommes (41%).

Il y avait significativement plus de femmes dans le GSAOD que dans le GAOD, soit 59.75% vs 49.96% ($p < 0.01$).

3.1.1.3 Présence d'au moins une affection de longue durée (ALD)

Il y avait statistiquement plus d'individus présentant une ALD dans le GAOD que dans le GSAOD, respectivement 88.87% vs 68.66% ($p < 0.01$).

Tableau 1: Comparaison des groupes anticoagulant oral direct (GAOD) et sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant l'âge, le genre et la présence d'au moins une affection de longue durée (ALD).

	Groupe				p	
	GAOD N = 1518		GSAOD N = 18280			
	Moyenne ± ET		85.00± 5.07		84.90±5.46	0.49
	Médiane		85		85	
		N	%	N	%	
Âge (ans)	76-80	345	22.73	4503	24.63	
	81-85	477	31.40	5777	31.60	
	86-90	463	30.48	4925	26.94	<0.01
	91-95	200	13.17	2457	13.44	
	96-100	33	2.17	571	3.12	
	>100	0	0	47	0.26	
Genre	Femme	759	50.00	10923	59.75	<0.01
	Homme	759	50.00	7357	40.25	
Présence d'au moins une ALD		1349	88.87	12551	68.66	<0.01

ALD : affection de longue durée ; ET : écart-type ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; GSAOD : groupe sans anticoagulant oral direct ; N : nombre ; p : degré de significativité statistique

3.1.2 Comparaison des comorbidités estimées par l'affiliation à une Affection de Longue Durée (ALD)

Le tableau 2 reprend pour chaque groupe l'affiliation à une ALD donnée.

Les patients du GAOD souffraient significativement plus d'insuffisance cardiaque grave, de FA ou de troubles du rythme cardiaque, soit 65.33% vs 31.22% ($p < 0.01$).

En revanche, il y avait significativement moins de patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, soit 6.37 % vs 8.40%, ($p = 0.01$) dans le GAOD que dans le GSAOD, il en était de même pour le diabète soit 20.30% vs 25.98% ($p < 0.01$), la maladie d'Alzheimer ou les autres TNCM, soit 7.41 % vs 9.87 % ($p < 0.01$), la néphropathie chronique

grave ou le syndrome néphrotique primitif, soit 1.48% vs 2.79% ($p<0.01$), la psychose ou le trouble grave de la personnalité, soit 3.48% vs 5.94% ($p<0.01$), ainsi que les cancers, soit 21.86% vs 28.75% ($p<0.01$).

Il y aurait plus de patients présentant un AVC invalidant dans le GAOD que dans le GSAOD, soit 8.37% vs 6.96 ($p=0.06$). En revanche il y aurait moins d'hypertendus sévères dans le GAOD que dans le GSAOD, soit 19.48% vs 21.76% ($p=0.06$), ainsi que de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) grave, soit 1.56% vs 2.37% ($p=0.07$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les autres types d'ALD.

Tableau 2 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant les ALD.

		Groupe				p
		GAOD		GSAOD		
		N	%	N	%	
Absence d'ALD		169	11.13	5729	31.34	<0.01
Présence d'ALD		1349	88.87	12551	68.66	<0.01
N°	dénomination					
1	AVC invalidant	113	8.37	873	6.96	0.06
2	Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques	3	0.22	38	0.30	0.80
3	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	86	6.37	1054	8.40	0.01
5	Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme, fibrillation atriale	882	65.33	3918	31.22	<0.01
6	Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	2	0.15	49	0.39	0.25
7	Déficit immunitaire primitif grave et VIH	0	0.00	8	0.06	NC
8	Diabète de type 1 et de type 2	274	20.30	3261	25.98	<0.01
9	Affections neurologiques et musculaires graves et épilepsie	11	0.81	154	1.23	0.23
10	Hémoglobinopathies	0	0.00	1	0.01	NC
Type d'ALD	11 Hémophilies et	1	0.07	14	0.11	NC

	maladies de l'hémostase graves					
12	HTA sévère	263	19.48	2727	21.72	0.06
13	Maladie coronaire	254	18.81	2525	20.12	0.27
14	Insuffisance respiratoire chronique grave	50	3.70	566	4.51	0.19
15	Maladie d'Alzheimer et autres TNCM	100	7.41	1239	9.87	<0.01
16	Maladie de Parkinson	31	2.30	393	3.13	0.11
17	Maladies métaboliques héréditaires	1	0.07	35	0.28	0.26
19	Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif	20	1.48	350	2.79	<0.01
20	Paraplégie	2	0.15	17	0.14	NC
21	PAN, LED, sclérodémie généralisée évolutive	8	0.59	91	0.73	0.70
22	PR évolutive grave	21	1.56	298	2.37	0.07
23	Psychose, trouble grave de la personnalité, arriération mentale	47	3.48	746	5.94	<0.01
24	RCH et maladie de Crohn évolutives	6	0.44	47	0.37	0.87
25	SEP	1	0.07	18	0.14	NC
26	Scoliose structurale évolutive	1	0.07	9	0.07	NC
27	SPA grave	3	0.22	26	0.21	0.84
28	Suites de transplantation d'organe	0	0.00	9	0.07	NC
29	Tuberculose active	0	0.00	21	0.17	0.26
30	Tumeur maligne solide, du tissu lymphatique ou hématopoïétique	295	21.86	3608	28.75	<0.01
31	ALD hors liste	131	9.71	1407	11.21	0.10
32	Plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant	25	1.85	268	2.135	0.56
60	ALD non exonérante	28	2.074	242	1.98	0.79

ALD : affection de longue durée ; AVC : accident vasculaire cérébral ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; GSAOD : groupe sans anticoagulant oral direct ; HTA : hypertension artérielle ; LED :

lupus érythémateux disséminé ; N : nombre ; NC : non calculable ; p : degré de significativité statistique ; PAN : périartérite noueuse ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RCH : rectocolite hémorragique ; TNCM : trouble neuro-cognitif majeur ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

3.1.3 Comparaison des 2 groupes concernant les ordonnances

3.1.3.1 Nombre de lignes de prescriptions

Le tableau 3 reprend l'ensemble des résultats liés au nombre de prescriptions.

3.1.3.1.1 Nombre moyen de prescriptions

Le nombre de molécules prescrites était significativement plus important dans le GAOD que dans le GSAOD, soit 6.04 ± 2.85 vs 5.01 ± 2.86 molécules ($p < 0.01$).

3.1.3.1.2 Nombre moyen de prescriptions selon le genre

Il n'y avait pas de différence concernant le nombre de prescriptions selon le genre entre les 2 groupes. Dans le GAOD, les femmes recevaient en moyenne 6.10 ± 2.80 molécules et les hommes 5.98 ± 2.90 molécules ($p = 0.94$). Dans le GSAOD, ces valeurs s'établissaient respectivement à 5.00 ± 2.84 et 5.01 ± 2.91 molécules ($p = 0.94$).

3.1.3.1.3 Nombre moyen de prescriptions en fonction de l'affiliation à une affection de longue durée (ALD)

Quel que soit le groupe considéré, l'affiliation à au moins une ALD était significativement associée à une plus grande consommation de médicaments, avec dans le GAOD en moyenne 6.21 ± 2.84 pour les patients ayant au moins 1 ALD contre 4.70 ± 2.95 molécules pour ceux n'en ayant pas ($p < 0.01$). Dans le GSAOD, ces valeurs étaient respectivement de 5.49 ± 2.95 contre 3.93 ± 2.34 molécules ($p < 0.01$).

3.1.3.1.4 Nombre moyen de prescriptions en fonction de l'âge

Dans chaque groupe, l'avancée en âge était statistiquement associée à une augmentation du nombre de prescriptions médicamenteuses avant une diminution à partir de 91 ans pour le GAOD et au-delà de 95 ans pour le GSAOD.

Dans le GAOD, le nombre moyen de molécules est croissant jusqu'à la tranche d'âge 86-90 ans avec en moyenne 6.28 ± 2.96 molécules avant de diminuer pour atteindre 5.73 ± 2.40 molécules au-delà de 95 ans.

Dans le GSAOD cette inversion de tendance se retrouve au-delà du maximum de 5.37 ± 2.86 molécules chez les patients âgés de 91 à 95 ans.

Tableau 3 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant le nombre de molécules par ordonnance.

		Groupe		p
		GAOD N =1518	GSAOD N =18280	
Nombre de molécules par ordonnance		moyenne \pm ET	moyenne \pm ET	
Moyenne par groupe		6.04 \pm 2.85	5.01 \pm 2.86	<0.01
Selon le genre	Femme	6.10 \pm 2.80	5.00 \pm 2.84	0.94
	Homme	5.98 \pm 2.90	5.01 \pm 2.91	
Selon l'existence ou non d'au moins une ALD	Oui	6.21 \pm 2.84	5.49 \pm 2.95	<0.01
	Non	4.70 \pm 2.95	3.93 \pm 2.34	
Tranche d'âge	76-80	5.68 \pm 2.86	4.50 \pm 2.82	<0.01
	81-85	6.03 \pm 2.79	4.98 \pm 2.86	
	86-90	6.28 \pm 2.96	5.29 \pm 2.87	
	91-95	6.20 \pm 2.73	5.37 \pm 2.86	
	>95	5.73 \pm 2.40	5.16 \pm 2.64	

ALD : Affection de Longue Durée ; ET : écart type ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; GSAOD : Groupe sans anticoagulant oral direct ; N : nombre ; p : degré de significativité statistique

3.1.3.2 Médicaments prescrits à visée cardiovasculaire

Le tableau 4 reprend les prescriptions à visée cardio-vasculaire des deux groupes.

3.1.3.2.1 Anticoagulants

Trois patients du GAOD (0.20%) possédaient une prescription simultanée d'AOD et d'AVK, alors que 14.18% des patients du GSAOD étaient sous AVK. Il y avait donc significativement plus de patients sous AVK dans le GSAOD que dans le GAOD ($p < 0.01$).

3.1.3.2.2 Antiagrégants plaquettaires

Il y avait significativement moins de patients sous AAP dans le GAOD que dans le GSAOD avec respectivement des taux de 8.43% et 36.14% ($p < 0.01$). Les trois classes d'AAP étudiées étaient significativement moins prescrites chez les patients du GAOD que chez ceux du GSAOD avec des taux de prescription pour l'acide acétylsalicylique respectivement de 6.72% et 28.87% ($p < 0.01$), pour les autres AAP de 1.45% et 6.42% ($p < 0.01$), enfin pour les associations d'AAP de 0.26% et 0.89% ($p = 0.02$).

3.1.3.2.3 Glucosides cardiaques et autres anti-arythmiques

Les glucosides cardiaques étaient significativement plus prescrits dans le GAOD que le GSAOD avec des taux de prescription respectivement de 10.08% et 3.52% ($p < 0.01$). La situation était la même pour les anti-arythmiques avec des taux de prescription respectivement de 14.62% et 5.05% ($p < 0.01$).

3.1.3.2.4 Vasodilatateurs et autres médicaments en cardiologie

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour la prescription de vasodilatateurs ou de la classe autre médicament en cardiologie.

3.1.3.2.5 Antihypertenseurs

Les antihypertenseurs étaient significativement plus prescrits dans le GAOD que dans le GSAOD avec respectivement 77.34% contre 71.75% ($p < 0.01$). Plus spécifiquement, les BB étaient plus prescrits dans le GAOD que dans le GSAOD avec des taux respectifs de 44.27% et

31.36% ($p < 0.01$). Il en était de même pour les diurétiques avec des taux respectifs de 42.84% et 29.92% ($p < 0.01$). Il existait une tendance en faveur d'un taux de prescription plus important des IEC dans le GAOD que dans le GSAOD avec des taux respectifs de 18.51% et 16.57% ($p = 0.06$).

En revanche, les inhibiteurs calciques étaient significativement moins prescrits dans le GAOD que dans le GSAOD avec des taux de prescription de respectivement 17.65% et 21.05% ($p < 0.01$). Le résultat de l'analyse statistique était le même pour les ARA2 avec des taux respectifs de 10.94% et 13.93% ($p < 0.01$), ainsi que pour les antihypertenseurs adrénolytiques à action centrale avec ici des taux respectifs de 1.78% et 3.26% ($p < 0.01$).

Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour la prescription d'antihypertenseurs adrénolytiques périphériques.

3.1.3.2.6 Hypolipémiants

Il y avait significativement moins de patients sous hypolipémiants dans le GAOD que dans le GSAOD avec respectivement des taux de 26.09% et 31.12% ($p < 0.01$). Parmi ces médicaments, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et les fibrates étaient significativement moins prescrits dans le GAOD que dans le GSAOD avec des taux respectifs de 22.78% et 25.93% ($p < 0.01$) pour les inhibiteurs l'HMG-CoA réductase et 2.7% vs 4.57% ($p < 0.01$) pour les fibrates. Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour la prescription de séquestrants biliaires.

Tableau 4 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant les médicaments à visée cardio-vasculaire.

		Groupe				p
		GAOD N = 1518		GSAOD N = 15195		
Prescriptions		N	%	N	%	
Classe médi- camenteuse	AVK	3	0.20	2154	14.18	<0.01
	Héparines	0	0.00	8	0.05	NC
	Autres anti- thromboti- Fondaparinux	2	0.13	20	0.13	NC

ques							
Anti- agrégants plaquettaire- es	Acide acétylsalicylique	102	6.72	4387	28.87	<0.01	
	Autres AAP	22	1.45	976	6.42	<0.01	
	Association d'AAP	4	0.26	129	0.89	0.02	
	Total	128	8.43	5492	36.14	<0.01	
Glucosides cardiaques	Digoxine	153	10.08	535	3.52	<0.01	
Autres anti- arythmiques		222	14.62	767	5.05	<0.01	
Vasodilata- teurs	Dérivés nitrés	77	5.07	649	4.27	0.16	
	Autres vaso- dilatateurs	37	2.44	339	2.23	0.67	
	Total	114	7.51	988	6.50	0.13	
Autres médicaments en cardiologie		5	0.33	80	0.53	0.40	
Antihyper- tenseurs	Inhibiteurs calciques	268	17.65	3199	21.05	<0.01	
	Bêta-bloquants	672	44.27	4765	31.36	<0.01	
	Diurétiques	651	42.89	4547	29.92	<0.01	
	IEC	281	18.51	2518	16.57	0.06	
	ARA2	166	10.94	2117	13.93	<0.01	
	adrénolytiques à action centrale	27	1.78	496	3.26	<0.01	
	Adrénolytiques à action périphériques (Alpha- bloquants)	31	2.04	413	2.72	0.14	
	Total	1174	77.34	10903	71.75	<0.01	
	Hypolipé- miants	Inhibiteurs HMG-coenzyme A réductase	346	22.78	3940	25.93	<0.01
		Fibrates	41	2.7	695	4.57	<0.01
Séquestrants d'acides biliaires		15	0.99	127	0.84	0.64	
Total		396	26.09	4729	31.12	<0.01	

AAP : antiagrégant plaquettaire ; ARA2 : antagoniste de récepteur à l'angiotensine 2 ; AVK : antagoniste de la vitamine K ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; GSAOD : groupe sans anticoagulant oral direct ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; N : nombre ; p : degré de significativité statistique ; Total : nombre et pourcentage de patients recevant au moins une molécule d'une classe médicamenteuse

3.1.3.3 Autres médicaments

Le tableau 5 reprend le nombre de prescriptions entre les deux groupes des autres molécules d'intérêt.

Les patients du GAOD recevaient significativement moins d'AINS que ceux du GSAOD, avec des taux de prescription respectifs de 0.92% et 4.77% ($p < 0.01$). Il en était de même pour les IPP, avec des taux de prescription respectifs de 36.63% et 40.52% ($p < 0.01$).

En revanche il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour la prescription de corticoïdes, les taux étaient respectivement de 5.40% et 6.47% ($p = 0.11$), ainsi que pour celle d'antigoutteux, les taux de prescription respectifs étant de 0.99% et 0.82% ($p = 0.58$).

Tableau 5 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant la prescription des autres médicaments d'intérêt.

		Groupe				p
		GAOD N = 1518		GSAOD N = 15195		
Prescriptions		N	%	N	%	
Classe médicamenteuse	Corticoïdes	82	5.40	983	6.47	0.11
	AINS	14	0.92	726	4.77	<0.01
	Anti-goutteux	15	0.99	124	0.82	0.58
	IPP	556	36.63	6157	40.52	<0.01

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; GSAOD : groupe sans anticoagulant oral direct ; IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons ; p : degré de significativité statistique

3.1.4 Comparaison des 2 groupes concernant les consultations chez un spécialiste en cardiologie ou pneumologie

Le tableau 6 reprend l'ensemble des données relatives aux consultations spécialisées en cardiologie ou pneumologie dans les 3 mois précédant et les 3 mois suivant la dernière ordonnance.

Avec 9.22% contre 3.67% ($p < 0.01$), les consultations chez un cardiologue étaient plus fréquentes dans le GAOD que dans le GSAOD.

En revanche, il n’y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de consultations chez un pneumologue.

Tableau 6 : Comparaison du groupe anticoagulant oral direct (GAOD) au groupe sans anticoagulant oral direct (GSAOD) concernant les consultations cardiologique et pneumologique dans les 3 mois avant et les 3 mois après la prescription d’anticoagulant oral direct.

		Groupe				p
		GAOD N = 1518		GSAOD N = 18280		
Nombre de consultations		N	%	N	%	
cardiologue	< 3 mois	81	5.33	327	1.79	<0.01
	> 3 mois	59	3.88	343	1.88	
	Total	140	9.22	670	3.67	
pneumologue	< 3 mois	1	0.07	43	0.24	0.35
	> 3 mois	5	0.33	47	0.26	
	Total	6	0.39	90	0.49	

< 3 mois : consultation dans les 3 mois précédant la prescription médicamenteuse ; >3 mois : consultation dans les 3 mois suivant la prescription médicamenteuse ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; GSAOD : groupe sans anticoagulant oral direct ; p : degré de significativité statistique

3.2 Analyses spécifiques au Groupe Anticoagulant Oral Direct (GAOD)

3.2.1 Caractéristiques socio-démographiques au sein du groupe anticoagulant oral direct (GAOD)

Le tableau 7 reprend l’ensemble des résultats liés à l’âge, moyen et par tranches, au genre et à la présence d’une ALD en fonction de l’AOD prescrit.

Sur les 1518 patients du GAOD, 652 (42.92%) étaient sous apixaban, 584 (38.45%) sous rivaroxaban et 282 (18.58%) sous dabigatran. Aucun patient ne recevait de l’edoxaban.

3.2.1.1 Âge

Les âges (ans) moyens et médians étaient respectivement 85.21±4.99 et 85 pour les patients recevant l’apixaban, 84.74±5.13 et 84.5 pour les patients recevant le rivaroxaban, 85.01±5.11 et 85 pour les patients recevant le dabigatran. Il n’existait pas de différence d’âge significative entre les 3 sous-groupes d’AOD (p=0.27).

Il n'existait pas non plus de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant la répartition par tranches d'âges ($p=0.55$). Aucun patient n'était âgé de plus de 100 ans.

3.2.1.2 Genre

Il n'existait pas de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant le genre ($p=0.36$).

3.2.1.3 Affiliation à une affection de longue durée (ALD)

Bien que la différence n'était pas statistiquement significative entre les 3 sous-groupes, les patients possédant une ALD avaient tendance à être plus représentés dans le sous-groupe dabigatran, que dans les sous-groupes apixaban et rivaroxaban, respectivement, 92.55%, 88.80% et 87.16% ($p=0.06$).

Tableau 7 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD), apixaban, rivaroxaban et dabigatran, concernant l'âge, le genre et la présence d'au moins une affection de longue durée (ALD).

		GAOD						p	
		Apixaban N=652		Rivaroxaban N=584		Dabigatran N=282			
	Moyenne ± ET	85.21 ± 4.99		84.74 ± 5.13		85.01 ± 5.11		0.27	
	Médiane	85		84.5		85			
Âge (ans)	Tranches		N	%	N	%	N	%	0.55
		76-80	139	21.32	145	24.83	61	21.63	
		81-85	198	30.37	180	30.82	99	35.10	
		86-90	210	32.21	176	30.14	77	27.30	
		91-95	93	14.26	69	11.82	38	13.47	
		96-100	12	1.84	14	2.40	7	2.48	
Genre	Femme	335	51.38	293	50.17	131	46.45	0.36	
	Homme	317	48.62	291	49.83	151	53.55		
Présence d'au moins une ALD		579	88.80	509	87.16	261	92.55	0.06	

ALD : affection de longue durée ; ET : écart-type ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; N : nombre ; p : degré de significativité statistique

3.2.2 Estimation de l'indication de la prescription en fonction de l'affection de longue durée (ALD) déclarée

Sur les 1518 prescriptions d'AOD, 642 (42.33%) l'étaient pour une FA.

La FA était significativement plus représentée au sein du sous-groupe dabigatran comparativement aux sous-groupes apixaban et rivaroxaban, respectivement 50.71%, 36.50% et 44.69% ($p < 0.01$). Une ALD pour EP a été déclarée pour 24 patients (1.58%) et il n'existait pas de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant l'ALD EP ($p = 0.11$).

Enfin, 852 patients (56.09%) traités par AOD avaient une indication en dehors des ALD FA et EP. Il y avait significativement plus de patients dans ce cas de figure dans le sous-groupe apixaban que dans les sous-groupes rivaroxaban et dabigatran, avec respectivement des taux à 62.27%, 52.91% et 48.58% ($p < 0.01$).

Tableau 8 : Estimation de l'indication de la prescription d'anticoagulant oral direct (AOD) à partir de l'affection de longue durée (ALD) déclarée.

	GAOD								p	
	TOTAL		Apixaban		Rivaroxaban		Dabigatran			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
	N=1518		N=652		N=584		N=282			
Indication	ALD 5 FANV	642	42.33	238	36.50	261	44.69	143	50.71	<0.01
	ALD 31 EP	24	1.58	8	1.23	14	2.40	2	0.71	0.11
	Autre	852	56.09	406	62.27	309	52.91	137	48.58	<0.01

ALD : affection de longue durée ; autre : autre indication non liée à une ALD ; EP : embolie pulmonaire ; FANV: fibrillation atriale non valvulaire ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; N : nombre ; p : degré de significativité statistique

3.2.3 Comparaison des ordonnances entre sous-groupes d'Anticoagulant Oral Direct

3.2.3.1 Nombre de molécules par ordonnance

Le tableau 9 reprend les données relatives à la comparaison des 3 sous-groupes d'AOD concernant les molécules prescrites pour chaque ordonnance.

3.2.3.1.1 Nombre moyen de molécules par ordonnance

Bien qu'il n'existait pas de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD, le nombre moyen de prescriptions avait tendance à être plus faible dans le sous-groupe rivaroxaban, que dans les sous-groupes apixaban et dabigatran, respectivement 5.83 ± 2.88 , 6.15 ± 2.83 et 6.22 ± 2.80 molécules ($p=0.08$).

3.2.3.1.2 Nombre moyen de molécules selon la présence ou non d'une Affection de Longue Durée (ALD)

Les patients ayant une ALD recevaient un plus grand nombre moyen de molécules que ceux n'ayant pas d'ALD, avec respectivement pour l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran, 6.38 ± 2.81 vs 4.30 ± 2.30 ; 5.98 ± 2.87 vs 4.88 ± 2.75 ; et 6.29 ± 2.84 vs 5.38 ± 2.28 ($p < 0.01$).

3.2.3.1.3 Nombre moyen de molécules selon le genre

Le nombre de moyen de molécules prescrites dans chaque sous-groupe d'AOD ne variait pas selon le genre ($p=0.43$).

Dans le sous-groupe apixaban, les femmes recevaient en moyenne 6.18 ± 2.63 molécules et les hommes 6.12 ± 3.03 molécules ($p=0.43$). Dans les sous-groupes rivaroxaban et dabigatran, ces valeurs s'établissaient respectivement à 5.89 ± 2.99 et 5.78 ± 2.76 ; et 6.35 ± 2.74 et 6.11 ± 2.86 molécules ($p=0.94$).

3.2.3.1.4 Nombre moyen de prescriptions en fonction de l'âge

Bien qu'il n'existait pas de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD, le nombre moyen de molécules pourrait différer selon la tranche d'âge étudiée ($p=0.06$).

Tableau 9 : Nombre de lignes de molécules par ordonnance selon l’AOD prescrit et en fonction de l’âge, du genre et de la présence ou non d’une ALD.

		GAOD			p
		Apixaban N=652	Rivaroxaban N=584	Dabigatran N =282	
Nombre de molécules par ordonnance		Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
Moyenne par groupe		6.15±2.83	5.83±2.88	6.22 ± 2.80	0.08
Selon le genre	Femme	6.18±2.63	5.89±2.99	6.35±2.74	0.43
	Homme	6.12±3.03	5.78±2.76	6.11±2.86	
Selon l’existence ou non d’au moins une ALD	Oui	6.38±2.81	5.98±2.87	6.29±2.84	<0.01
	Non	4.30±2.30	4.88±2.75	5.38±2.28	
Selon la tranche d’âge (ans)	76 - 80	5.48±2.71	5.69±2.99	6.10±2.90	0.06
	81 - 85	6.27±2.92	5.59±2.56	6.35±2.81	
	86 - 90	6.53±2.89	6.17±3.17	5.81±2.60	
	91 - 95	6.19±2.65	5.48±2.65	7.13±2.93	
	>95	5.52±1.83	6.43±2.71	4.86±2.54	

ALD : Affection de Longue Durée ; ET : écart type ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; N : nombre ; p : degré de significativité statistique

3.2.3.2 Médicaments à visée cardio-vasculaire prescrits au sein du groupe Anticoagulant Oral Direct (GAOD)

Le tableau 10 reprend l’ensemble des données liées à la prescription de médicaments à visée cardio-vasculaire entre les trois sous-groupes d’AOD.

3.2.3.2.1 Anticoagulants

Les 3 patients du GAOD sous AVK appartenaient au sous-groupe apixaban. Aucun patient n’était sous héparine. Les 2 patients du GAOD sous fondaparinux appartenaient également au sous-groupe apixaban.

3.2.3.2.2 Antihypertenseurs

Il existait une tendance non significative en faveur d’un plus fort taux de prescriptions d’antihypertenseurs au sein du sous-groupe apixaban, comparé aux sous-groupes rivaroxaban et dabigatran, respectivement 79.45%, 74.32% et 79.08% (p=0.07).

Les diurétiques étaient significativement plus prescrits dans le sous-groupe apixaban que dans les sous-groupes rivaroxaban et dabigatran, respectivement 46.47%, 39.55% et 41.13% (p=0.04).

De même, la prescription d'adréno-lytiques à action centrale était significativement plus élevée chez les patients sous dabigatran que chez ceux sous apixaban et rivaroxaban, respectivement 3.19%, 0.61% et 2.40% (p<0.01).

La prescription des autres classes d'antihypertenseurs ne différait pas significativement entre les trois sous-groupes d'AOD.

3.2.3.2.3 Autres médicaments à visée cardio-vasculaire

Il n'y avait pas de différence significative entre les sous-groupes d'AOD concernant la prescription d'AAP (p=0.31), de glucosides cardiaques (p=0.58), des autres anti-arythmiques (p=0.46%), des vasodilatateurs (p=0.19) et des hypolipémiants (p=0.56).

Tableau 10 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant la prescription des médicaments à visée cardio-vasculaire.

		GAOD						p		
		Apixaban (N=652)		Rivaroxaban (N =584)		Dabigatran (N =282)				
Nombre de prescriptions		N	%	N	%	N	%			
AVK		3	0.46	0	0	0	0	NC		
Héparines		0	0	0	0	0	0	NC		
Autres anti-thrombotiques		Fondaparinux		2	0.31	0	0	0	0	NC
Classe médicamenteuse	Antiagrégants plaquettaires	Acide acétylsalicylique		51	7.82	35	6.0	16	5.67	0.32
		Autres AAP		10	1.53	8	1.37	4	1.42	0.97
		Association d'AAP		2	0.31	2	0.34	0	0	NC
		Total		63	9.66	45	7.71	20	7.09	0.31
Glucosides cardiaques		Digoxine		66	10.12	63	10.79	24	8.51	0.58
Autres anti-arythmiques		87	13.34	90	15.41	45	15.96	0.46		

Vasodilatateurs	Dérivés nitrés	33	5.06	25	4.28	19	6.74	0.30
	Autres vasodilatateurs	18	2.76	11	1.88	8	2.84	0.54
	Total	51	7.82	36	6.16	27	9.57	0.19
Autres médicaments en cardiologie		1	0.15	1	0.17	3	1.06	NC
Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques	111	17.02	101	17.29	56	19.86	0.56
	Bêta-bloquants	301	46.17	242	41.44	129	45.74	0.21
	Diurétiques	303	46.47	231	39.55	116	41.13	0.04
	IEC	133	20.4	97	16.61	51	18.09	0.23
	ARA2	73	11.20	61	10.45	32	11.35	0.89
	Adrénolytiques à action Centrale	4	0.61	14	2.40	9	3.19	<0.01
	Adrénolytiques périphériques	14	2.15	13	2.23	4	1.42	0.71
	Total	518	79.45	434	74.32	223	79.08	0.07
Hypolipémiants	Inhibiteurs HMG-coa réductase	149	22.85	125	21.40	72	25.53	0.40
	Fibrates	15	2.30	19	3.25	7	2.48	0.57
	Séquestrants d'acides biliaires	3	0.46	9	1.54	3	1.06	0.16
	Total	166	25.46	149	25.51	81	28.72	0.56

AOD : groupe anticoagulant oral direct ; HMG – CoA réductase : HMG – Coenzyme A réductase ; NC : non calculable ; p : degré de significativité statistique ; Total : nombre de patients recevant au moins une molécule de la classe médicamenteuse

3.2.3.3 *Autres prescriptions médicamenteuses d'intérêts*

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant la prescription de corticoïdes (p=0.74), d'AINS (p=0.29), d'antigoutteux (p=0.46) et d'IPP (p=0.31) (Tableau 11).

Tableau 11 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant la prescription des autres médicaments d'intérêt.

		GAOD						p
		Apixaban N=652		Rivaroxaban N=584		Dabigatran N=282		
Nombre de prescriptions		N	%	N	%	N	%	
Classe médicamenteuse	Corticoïdes	32	4.91	33	5.65	17	6.03	0.74
	AINS	5	0.77	8	1.37	1	0.35	0.29
	Antigoutteux	8	1.23	6	1.03	1	0.35	0.46
	IPP	252	38.65	201	34.42	103	36.52	0.30

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons ; p : degré de significativité statistique

3.2.3.4 Prescriptions d'examens biologiques

Les surveillances de la NFSP, de la créatininémie-urémie et de la coagulation étaient prescrites chez respectivement, 63.37%, 69.70%, et 12.45% des patients.

Il n'existait pas de différence significative entre les trois sous-groupes d'AOD concernant la prescription d'examens biologiques (Tableau 12).

Tableau 12. Comparaison des trois sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant les prescriptions biologiques.

		GAOD								p
		TOTAL (N=1518)		Apixaban (N =652)		Rivaroxaban (N =584)		Dabigatran (N =282)		
Nombre de prescriptions		N	%	N	%	N	%	N	%	
Biologie	NFSP	948	63.37	411	63.13	359	61.37	178	63.12	0.81
	TP – TCA	189	12.45	84	12.91	78	13.33	27	9.57	0.25
	Créat seule	101	6.64	42	8.66	42	10.17	17	6.03	0.71
	Créat + iono	957	62.96	424	87.42	357	86.44	176	62.41	
	créat total	1058	69.70	466	71.47	399	68.32	193	68.44	
	iono sanguin	44	2.89	19	3.92	14	3.39	11	3.90	
	Bilan hépatique	627	41.25	258	39.63	244	41.54	125	44.33	0.45
	Bilan martial	245	16.11	106	16.28	88	15.04	51	18.09	0.54
	Vit B ₉ – B ₁₂	129	8.5	84	12.90	78	13.33	27	9.57	0.25

bilan martial : taux de fer sérique + ferritinémie ; créat : créatininémie et urémie ; créat total : ensemble des prescriptions de créatininémie et urémie ; iono : ionogramme sanguin ; NFSP :

numération formule sanguine et taux de plaquettes ; p : degré de significativité statistique ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : temps de prothrombine ; vit : vitamine

3.2.3.5 Comparaison entre nouvelles prescriptions et anciennes prescriptions (≥ 3 mois) d'anticoagulant oral direct concernant la spécialité du prescripteur et les prescriptions d'examens biologiques

Les tableaux 13 et 14 reprennent les comparaisons entre les nouvelles prescriptions d'AOD (initiales) et celles datant d'au moins 3 mois (anciennes) concernant respectivement la spécialité du prescripteur et la prescription d'examens biologiques, tandis que les tableaux 15 et 16 s'intéressent aux données des nouvelles prescriptions des 3 AOD concernant respectivement la spécialité du prescripteur et la prescription d'examens biologiques et les tableaux 17 et 18 aux données des prescriptions datant d'au moins 3 mois concernant respectivement la spécialité du prescripteur et la prescription d'examens biologiques.

Il y avait 108 prescriptions initiales contre 1410 prescriptions datant d'au moins 3 mois, soit respectivement 7.11% et 92.89%.

Les médecins généralistes (MG) étaient les premiers prescripteurs des thérapeutiques initiales, suivis des spécialistes « autres » et enfin des cardiologues, respectivement 44.95%, 43.12% et 10.09%.

De même, les MG étaient de loin les premiers prescripteurs d'AOD pour les prescriptions datant d'au moins 3 mois devant les spécialistes autres et les cardiologues, respectivement 94.33%, 3.48% et 1.84%.

La prescription de surveillance de la coagulation était statistiquement plus importante lorsque l'instauration de l'AOD était récente que lorsqu'elle datait d'au moins 3 mois, respectivement 22.22% vs 11.70% ($p < 0.01$).

Il n'existait pas de différence significative entre les sous-groupes instauration initiale et instauration d'AOD datant d'au moins 3 mois concernant la prescription de NFSP, 69.44% vs 61.91% ($p = 0.12$), de la créatininémie et de l'urémie, 75.00% vs 66.45% ($p = 0.09$) et du bilan hépatique (BH) avec respectivement 47.22% vs 40.85% ($p = 0.19$).

Tableau 13 : Comparaison entre le sous-groupe d'instauration d'anticoagulant oral direct (AOD) initiale et du sous-groupe d'instauration datant d'au moins 3 mois concernant la spécialité du prescripteur d'AOD.

	GAOD (N=1518)				p	
	Initiale N =108 7.11%		≥3 mois N =1410 92.89%			
	N	%	N	%		
Spécialité du prescripteur	Médecin généraliste	48	44.95	1330	94.33	NC
	Cardiologue	11	10.09	26	1.84	
	Autre spécialiste	47	43.12	49	3.48	
	Chirurgien orthopédiste	1	0.92	0	0	
	ORL	1	0.92	0	0	
	Gynécologue	0	0	1	0.07	
	Ophthalmologue	0	0	1	0.07	
	Radiologue	0	0	1	0.07	
	Psychiatre	0	0	1	0.07	
	IDE	0	0	1	0.07	

≥3 mois : instauration d'anticoagulant oral direct datant d'au moins 3 mois ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; IDE : infirmière diplômée d'Etat ; initiale : instauration initiale ; ORL : chirurgien oto-rhino-laryngologue ; p : degré de significativité statistique

Tableau 14 : Comparaison entre le sous-groupe d'instauration d'anticoagulant oral direct (AOD) initiale et du sous-groupe d'instauration datant d'au moins 3 mois concernant les prescriptions de surveillance biologique.

	GAOD (N=1518)				p	
	Initiale N =108 7.11%		≥3 mois N =1410 92.89%			
	N	%	N	%		
Biologie	NFSP	75	69.44	873	61.91	0.12
	TP/TCA	24	22.22	165	11.70	<0.01
	créatininémie	81	75.00	937	66.45	0.07
	BH	51	47.22	576	40.85	0.19

≥3 mois : instauration d'anticoagulant oral direct datant d'au moins 3 mois ; BH : bilan hépatique ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; initiale : instauration initiale ; NFSP : numération formule sanguine et taux de plaquettes ; p : degré de significativité statistique ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : temps de prothrombine

Concernant les prescriptions initiales :

- L'apixaban était en tête des prescriptions initiales d'AOD, suivi du rivaroxaban et du dabigatran, respectivement 59.26%, 27.78% et 12.96%.
- L'apixaban était autant prescrit par les MG que par les spécialistes autres, soit 48.44% des prescriptions d'apixaban pour chaque spécialité. Le rivaroxaban était majoritairement prescrit par les MG (46.47% des prescriptions de rivaroxaban). Le dabigatran était majoritairement prescrit par les autres spécialistes (57.14% des prescriptions de dabigatran).
- Le taux de prescription de BH à l'initiation du traitement était significativement plus important dans le sous-groupe rivaroxaban, comparé aux sous-groupes apixaban et dabigatran, respectivement 66.67%, 40.63% et 35.71% (p=0.04).
- Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant la prescription de surveillance de la NFSP, de la coagulation et de la créatininémie et de l'urémie à l'initiation du traitement, respectivement, p=0.82, p=0.57 et p=0.93.

Tableau 15 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant la spécialité du prescripteur d'AOD à l'initiation du traitement.

		GAOD initiale						p
		N=108						
		Apixaban		Rivaroxaban		Dabigatran		
		N	%	N	%	N	%	
Spécialité du prescripteur	Médecin généraliste	31	48.44	14	46.67	5	35.71	NC
	Cardiologue	3	4.69	6	20	2	14.29	
	Autre spécialiste	31	48.44	8	26.67	8	57.14	
	Chirurgien orthopédiste	0	0	1	3.33	0	0	
	ORL	0	0	1	3.33	0	0	

GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; initiale : instauration initiale ; NC : non calculable ; ORL : chirurgien oto-rhino-laryngologue ; p : degré de significativité statistique

Tableau 16 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) concernant les prescriptions de surveillance biologique à l'initiation du traitement.

		GAOD initiale						p
		N=108						
		Apixaban		Rivaroxaban		Dabigatran		
		N=64		N=30		N=14		
		59.26%		27.78%		12.96%		
		N	%	N	%	N	%	
Biologie	NFSP	44	68.75	22	73.33	9	64.29	0.82
	TP/TCA	12	18.75	8	26.67	4	28.57	0.57
	créatininémie	48	75	23	76.67	10	71.43	0.93
	BH	26	40.63	20	66.67	5	35.71	0.04

BH : bilan hépatique ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; initiale : instauration initiale ; NFSP : numération formule sanguine et taux de plaquettes ; p : degré de significativité statistique ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : temps de prothrombine

Concernant les prescriptions datant d'au moins 3 mois :

- Les médecins généralistes étaient les premiers prescripteurs pour chacun des 3 AOD, représentant 93.02%, 94.40% et 97.03% des prescripteurs, respectivement pour l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran.
- La surveillance de la créatininémie et de l'urémie était significativement plus fréquente dans le sous-groupe apixaban que dans les sous-groupes rivaroxaban et dabigatran, respectivement 71.21%, 60.65% et 68.03% ($p < 0.01$).
- Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant la surveillance de la NFSP, de la coagulation et du BH.

Tableau 17 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) selon la spécialité du prescripteur d'AOD pour les instaurations d'AOD datant d'au moins 3 mois.

		GAOD ≥3 mois						p
		N=1410						
		Apixaban		Rivaroxaban		Dabigatran		
		N	%	N	%	N	%	
Spécialité du prescripteur	Médecin généraliste	546	93.02	523	94.40	261	97.03	NC
	Cardiologue	15	2.56	8	1.44	3	1.12	
	Autre spécialiste	24	4.09	23	4.15	2	0.74	
	Gynécologue	0	0	0	0	1	0.37	
	Ophtalmologue	0	0	1	0.18	0	0	
	Radiologue	1	0.17	0	0	0	0	
	Psychiatre	1	0.17	0	0	0	0	
	IDE	0	0	0	0	1	0.37	

≥ 3 mois : prescriptions d'anticoagulant oral direct datant d'au 3 mois ; GAOD : Groupe anticoagulant oral direct ; IDE : infirmière diplômée d'Etat ; NC : non calculable ; p : degré de significativité statistique

Tableau 18 : Comparaison des 3 sous-groupes d'anticoagulant oral direct (AOD) selon la prescription de surveillance biologique, pour les instaurations d'AOD datant d'au moins 3 mois.

		GAOD ≥3 mois						p
		N=1410						
		Apixaban		Rivaroxaban		Dabigatran		
		N	%	N	%	N	%	
Biologie	NFSP	367	62.52	337	60.83	169	62.83	0.79
	TP/TCA	72	12.27	70	12.64	23	8.55	0.2
	créatininémie	418	71.21	336	60.65	183	68.03	<0.01
	BH	232	39.52	224	40.43	120	44.61	0.36

≥ 3 mois : prescriptions d'anticoagulant oral direct datant d'au 3 mois ; BH : bilan hépatique ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; NFSP : numération formule sanguine et taux de plaquettes ; p : degré de significativité statistique ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : temps de prothrombine

3.2.4 Comparaison des consultations chez un spécialiste en cardiologie ou pneumologie au sein du Groupe Anticoagulant Oral Direct (GAOD)

Il n'existait aucune différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant les consultations spécialisées, aussi bien en cardiologie ou en pneumologie (Tableau 19).

Tableau 19 : Comparaison des consultations chez un spécialiste en cardiologie ou pneumologie au sein du GAOD.

		GAOD						p
		Apixaban N=652		Rivaroxaban N =584		Dabigatran N =282		
Nombre de consultations		N	%	N	%	N	%	
Cardiologue	< 3 mois	40	6.13	30	5.14	11	3.90	0.62
	> 3 mois	27	4.14	23	3.94	9	3.19	
	Total	67	10.28	53	9.08	20	7.09	
Pneumologue	< 3 mois	0	0	0	0	1	0.35	NC
	> 3 mois	3	0.46	2	0.34	0	0	
	Total	3	0.46	2	0.34	1	0.35	

< 3 mois : consultation dans les 3 mois précédents la prescription médicamenteuse ; > 3 mois : consultation dans les 3 mois suivant la prescription médicamenteuse ; GAOD : groupe anticoagulant oral direct ; NC : non calculable ; p : degré de significativité statistique

4 Discussion

L'originalité de notre étude consistait en la description aussi bien socio-démographique, qu'en regard des comorbidités, des coprescriptions, ainsi que de l'initiation et de la surveillance d'un traitement par AOD dans une population âgée. Par ailleurs, il s'agissait d'un grand échantillon de personnes (très) âgées permettant de donner plus de puissance aux résultats.

A notre connaissance il s'agissait là de la première étude de ce type et de cette ampleur, analysant l'ensemble des prescriptions sur un territoire donné, dans la lignée des études réalisées dans des conditions de vie réelle. Avec un âge moyen de 85 ans dans le GAOD, notre étude a encore une fois montré à quel point les trois études pivots étaient éloignées de la population cible des molécules, avec respectivement pour les études princeps de l'apixaban, du rivaroxaban et du dabigatran, un âge moyen de 70 ans, 73 ans et 71.5 ans (11–13). Par ailleurs, il y avait une proportion non négligeable de sujets très âgés (≥ 90 ans),

soit 233 patients (15.35%) dans le GAOD. Ainsi, les résultats de cette étude permettront d'affiner les connaissances sur l'utilisation des AOD dans cette classe d'âge, les études spécifiques étant rares (30,32).

L'affiliation à au moins une ALD était plus fréquente dans le GAOD, en particulier pour les maladies cardiovasculaires dont la FANV. Ce résultat témoigne d'une plus grande fragilité des sujets du GAOD, dont la polyopathie est un marqueur connu (33). Cette tendance à la fragilité se retrouve d'autant plus chez les PA en FA dont les facteurs de risque parmi lesquels les maladies cardio-vasculaires, comme l'HTA, l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies et les valvulopathies, sont fréquemment retrouvés (4,34). Sur 837 patients âgés de 75 ans et plus atteints de FA, Mostaza et al. trouvaient parmi les patients identifiés comme fragiles comparativement aux patients non fragiles, significativement plus d'insuffisants cardiaques et de coronaropathes, respectivement 77.5% vs 51.3% ($p < 0.01$) et 12.5% vs 6.1% ($p < 0.01$) (35). Par ailleurs, la fragilité chez les PA avec une FA apparaît pour Nguyen et al. comme un facteur de risque indépendant de mortalité, aHR = 2.33 (95% IC 1.31-4.14, $p < 0.01$) (36).

Un autre élément important par rapport aux comorbidités est l'existence d'un taux de patients souffrant de néphropathie chronique, significativement moins élevé dans le GAOD que dans le GSAOD. Cette différence pourrait s'expliquer par les précautions d'usage liées à l'utilisation des AOD chez l'insuffisant rénal. L'excrétion rénale de l'apixaban, du dabigatran, de l'edoxaban, et du rivaroxaban est respectivement de 27%, 80%, 50% et 33%, pouvant conduire à une majoration du risque hémorragique en cas d'insuffisance rénale. De fait, une adaptation posologique est requise pour l'apixaban et le rivaroxaban devant une clairance de la créatinine (ClCr) < 50 mL/min et pour l'edoxaban ≤ 50 mL/min. Ces 3 molécules sont non recommandées devant une ClCr < 30 mL/min, essentiellement par manque de données pharmacologiques. Le dabigatran est quant à lui déconseillé devant une ClCr < 60 mL/min et contre-indiqué devant une ClCr < 30 mL/min (37). Une récente revue de la Cochrane Library mettait en avant une efficacité comparable des AOD ainsi qu'un risque hémorragique inférieur à la warfarine chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique de stade III (ClCr 30-59 mL/min) ou inférieurs dans la prévention de l'AVC embolique au cours de la FANV (21).

Plus de 20% des sujets du GAOD étaient atteints de néoplasie, sans qu'il ait été possible d'identifier parmi eux qui recevait un AOD pour FANV ou pour la prévention ou traitement d'une MTEV. L'utilisation des AOD au cours du cancer dans cette dernière indication est néanmoins de plus en plus répandue, hormis en cas de néoplasie gastrique ou des voies urinaires en raison d'un risque accru de saignement (38).

Les sujets atteints de TNCM étaient moins représentés dans le GAOD que dans le GSAOD. La littérature comparant le lien entre anticoagulation orale et TNCM s'est surtout focalisée sur le risque thromboembolique dans la FANV. Ainsi, dans cette indication, une étude observationnelle canadienne mettait en avant un sur-risque de prescription inappropriée d'AOD chez les personnes atteintes de TNCM (aOR : 1.4 [95% CI, 1.1–1.8]), essentiellement par sous-dosage (39). Par ailleurs, dans une étude sur l'observance initiale des AOD prescrits au cours d'une FANV, le risque de non-adhérence au traitement en cas de TNCM était estimé à 1.72 (95% CI = 1.37-2.16) (40). Il n'est pas à exclure que les habitudes de prescriptions et les a priori vis-à-vis de cette population, en termes de fragilité ou d'observance, soient à l'origine de cette différence entre les 2 groupes. Les AVK restent donc la thérapeutique de première intention en prévention de l'AVC post-embolique dans cette population. Toutefois, l'incidence du TNCM secondaire à un AVC post-embolique serait moindre sous AOD en comparaison aux AVK (41). Une comparaison plus précise entre une population atteinte de TNCM sous AVK et une autre du même type mais sous AOD permettrait de répondre à ces interrogations.

Dans notre cohorte, 2157 patients avaient une prescription d'AVK et 1518 une prescription d'AOD (toutes indications confondues), soit respectivement 10.9% et 7.67% de la population totale. Sur 11 760 PA de 75 ans et plus, Alnsasra et al. trouvaient un taux de prescription d'AVK et d'AOD respectivement de 17.4% et 25% (42). Cependant contrairement à notre étude seules les PA atteintes de FANV étaient incluses.

Bien que moindre comparé GSAOD, le taux de prescription concomitante d'AOD et d'antiagrégants plaquettaires concernait 8.43% des sujets. Toutefois, ce taux reste inférieur à celui de 58% rapporté par Mo et al. dans une étude observationnelle très récente portant sur 165 patients (48). En raison du risque hémorragique majoré, notamment dans la population âgée fragile, cette association n'est à réserver qu'en cas de syndrome coronarien

aigu ou dans les semaines suivant une angioplastie coronaire ou l'implantation d'un stent cardiaque (46).

Le taux plus important de prescription d'anti-arythmiques et de BB dans le GAOD peut correspondre avec une prévalence supérieure dans ce groupe des sujets souffrant de troubles du rythme et d'insuffisance cardiaque dont le traitement de première intention repose sur les BB, la digoxine pouvant être utilisée en cas de troubles du rythme associé ou de tachycardie (43,44). Par ailleurs en cas de FANV, la prescription de BB ou de digoxine est recommandée afin de ralentir la fréquence cardiaque et les antiarythmiques afin de réduire les troubles du rythme (8,45,46). Les patients du GAOD recevaient plus de diurétiques, ces derniers étant une thérapeutique de première intention de l'hypertension artérielle fréquemment retrouvée chez les patients atteints de pathologies cardio-vasculaires (35,47). Plus de 30% des sujets sous AOD recevaient également un IPP, et ce malgré un impact sur la pharmacocinétique connu (29). En effet, Kuwayama et al. ont récemment montré que la concentration sérique de dabigatran était significativement réduite sous IPP (49). Une diminution de l'effet pharmacologique des AOD et un sur-risque d'évènements thrombotiques serait donc à craindre en cas de cette association. En général, le risque d'interactions médicamenteuses était probablement accru par la polymédication plus importante observée au sein du GAOD.

L'analyse spécifique du GAOD a montré une prescription majoritaire d'apixaban, puis du rivaroxaban et du dabigatran, aussi bien initialement que dans les prescriptions plus anciennes (≥ 3 mois). L'absence de prescription de l'edoxaban pouvant être expliquée par son AMM récente (14,16). Ces résultats différaient de ceux de Grant et al. dans une étude sur 192 PA, qui retrouvait 65.1% de sujets sous rivaroxaban, 25.5% sous apixaban et 9.4% sous dabigatran. Cependant, l'âge médian était de 74 ans dans ce travail, soit bien inférieur à celui de notre étude, et les données ont été colligées aux Etats-Unis, sachant que les habitudes de prescriptions et recommandations peuvent y être différentes par rapport à la France (32). En revanche, nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans l'étude réalisée par Huiart et al. portant sur l'initiation des AOD et également sur des données de l'assurance maladie en France, avec une inversion de la courbe de prescriptions du rivaroxaban et de l'apixaban à partir de l'année 2015 (25). Cette même étude, montrait en revanche un taux plus élevé de prescriptions initiales par des cardiologues, avec environ 38%

pour chaque AOD étudié, contre au maximum 20% pour le rivaroxaban dans notre échantillon (25).

Malgré l'existence de recommandations, le suivi biologique n'apparaissait pas optimal dans notre étude. En effet, moins de 3/4 des patients ayant une nouvelle prescription d'AOD avaient un contrôle de la NFSP, de la créatininémie et de l'urémie. Par ailleurs, moins d'1/4 bénéficiaient d'un contrôle de la coagulation. Ces proportions étaient encore plus faibles après 3 mois. Nos résultats sont comparables avec ceux de Grant et al., qui retrouvaient des taux de surveillance de la NFSP, de la créatininémie/urémie et de la coagulation respectivement de 69%, 72% et 25% (32).

Notre étude, présente quelques biais. Tout d'abord, en raison de son caractère observationnel descriptif, le niveau de preuves des résultats obtenus est probablement peu élevé, en dépit d'un grand échantillon. Cependant, la grande majorité des études sur les AOD, et a fortiori chez les PA, sont rétrospectives réalisées dans des conditions de vie réelle et dont la pertinence statistique peut être discutable (50). Un autre biais est celui lié à la déduction des comorbidités à partir des traitements consommés et des ALD déclarées. Ainsi, par exemple, l'incidence des prescriptions pour embolie pulmonaire a pu être sous-estimée ; cette pathologie étant rarement déclarée en ALD. De plus, l'intégralité du dossier médical de chaque patient n'était pas connue et ceci n'a pas permis une connaissance fine des comorbidités, dont les indications d'anticoagulants pour prophylaxie de la MTEV post-chirurgicale ou en traitement de la thrombose veineuse profonde constituée. Enfin, en raison du mode de classification des spécialités, l'analyse du prescripteur a ignoré certaines spécialités d'intérêt comme la médecine vasculaire ou la gériatrie.

5 Conclusion

Les AOD sont une classe thérapeutique d'avenir et leur prescription est en pleine expansion. Les personnes âgées recevant ces médicaments apparaissent plus polypathologiques et polymédiquées que la population générale.

Le suivi biologique, faisant pourtant l'objet de recommandations, est inapproprié. Une meilleure information des professionnels de santé quant à l'utilisation de ces molécules,

leurs interactions et leur suivi semble essentielle. Il en est de même pour la sensibilisation au risque médicamenteux chez le sujet âgé.

Des travaux ultérieurs quant à l'impact des AOD chez les personnes âgées apparaissent indispensables.

THESE SOUTENUE PAR M JEREMY BARBEN

CONCLUSIONS

Les prescriptions d'anticoagulants oraux directs (AOD), parmi lesquels l'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran, chez les personnes âgées (PA) en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) post-embolique en cas de fibrillation atriale (FA) non valvulaire (FANV) et en prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) post-chirurgicale sont croissantes. Cependant, les données épidémiologiques concernant cette population font défaut. Le but de cette étude était de comparer les caractéristiques d'un groupe de PA sous AOD (GAOD) à un groupe de PA sans AOD (GSAOD), puis d'analyser les caractéristiques des PA sous AOD.

Il s'agissait d'une étude descriptive observationnelle rétrospective menée à partir du registre bourguignon de la Mutualité Sociale Agricole. Etaient incluses, les PA de plus de 75 ans ayant eu une ordonnance remboursée entre le 1^{er} et le 30/09/2017. Les 2 groupes étaient comparés concernant l'âge, le genre, la déclaration d'une affection de longue durée (ALD), le nombre de molécules par ordonnance, les coprescriptions, ainsi que les consultations spécialisées de cardiologie et pneumologie. Une répartition par type d'AOD consommé a été ensuite réalisée pour une comparaison entre les sous-groupes d'AOD pour les mêmes paramètres précités, ainsi que la spécialité du prescripteur, la prescription de biologie, et l'ancienneté de la prescription (prescriptions initiales vs prescriptions anciennes (datant d'au moins 3 mois)). L'indication de l'AOD a été déduite à partir de l'ALD déclarée.

Au total, 19798 PA ont été incluses, 1518 (7.7%) dans le GAOD et 18280 (92.3%) dans le GSAOD. Il n'y avait pas de différence d'âge significative entre les 2 groupes. Il y avait plus d'hommes (50% vs 40.25%, $p < 0.01$), de PA avec ALD (88.9% vs 68.7%, $p < 0.01$), notamment pour les pathologies cardiovasculaires dont l'insuffisance cardiaque et les troubles du rythme cardiaque, soit 65.33% vs 31.22% ($p < 0.01$), et de lignes de molécules par ordonnance (6.04 ± 2.85 vs 5.01 ± 2.86 , $p < 0.01$) dans le GAOD que dans le GSAOD. Comparés à ceux du GSAOD, les personnes du GAOD recevaient plus de glucosides cardiaques (10.08% vs 3.52%, $p < 0.05$), d'anti-arythmiques (14.62% et 5.05%, $p < 0.05$) et d'antihypertenseurs (77.34% vs 71.75%, $p < 0.01$). Elles recevaient en revanche moins d'anti-vitamines K (AVK) (0.20% vs 14.18%, $p < 0.01$), d'antiagrégants plaquettaires (8.43% vs 36.14%, $p < 0.01$), d'hypolipémiants (26.09 vs 31.12%, $p < 0.01$), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (0.92% vs 4.77%, $p < 0.01$) et d'inhibiteurs de la pompe à proton (36.63% vs 40.52%, $p < 0.01$). Il n'existait

pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant les consultations spécialisées en cardiologie ou pneumologie. L'AOD le plus prescrit était l'apixaban suivi du rivaroxaban et du dabigatran (42.92%, 38.45% et 18.58%). Il n'existait pas de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD concernant l'âge, le genre ou la présence d'une ALD. La FA était significativement plus représentée dans le sous-groupe dabigatran comparativement aux sous-groupes apixaban et rivaroxaban, respectivement 50.71%, 36.50% et 44.69% ($p < 0.01$). Les PA sous apixaban recevaient plus de diurétiques que celles sous rivaroxaban ou dabigatran, respectivement 46.67%, 39.55% et 41.13% ($p = 0.04$). Une numération formule sanguine-plaquettes, un dosage de créatininémie et un bilan de coagulation initiaux étaient prescrits respectivement dans 69.44%, 75.00% et 22.22% des cas dans le GAOD sans qu'il n'existe de différence significative entre les 3 sous-groupes d'AOD. Il n'existait pas non plus de différence significative entre ces 3 sous-groupes concernant les consultations de cardiologie ou de pneumologie.

Les AOD sont une classe thérapeutique d'avenir et leur prescription est en pleine expansion. Les PA recevant ces médicaments apparaissent plus polypathologiques et polymédiquées que la population générale. Le suivi biologique, faisant pourtant l'objet de recommandations, est inapproprié. Une meilleure information des professionnels de santé quant à l'utilisation de ces molécules, leurs interactions et leur suivi semble essentielle. Il en est de même pour la sensibilisation au risque médicamenteux chez le sujet âgé. Des travaux ultérieurs quant à l'impact des AOD chez le sujet âgé apparaissent indispensables.

Le Président du jury,



Pr. P. MANCKOUNDIA

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 11 septembre 2018
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

6 Bibliographie

1. INSEE. Bilan démographique en 2017. 2018. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3305173>
2. Liu Y, Wang Z, Xiao W. Risk factors for mortality in elderly patients with hip fractures: a meta-analysis of 18 studies. *Aging Clin Exp Res.* 2018; 30:323-30.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013; 167:1807-24.
4. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11:639-54.
5. Bennett D, Abate J, Abrahamson PE. Characteristics of patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation in Venezuela. *BMC Public Health.* 2011; 11:145.
6. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:3-14.
7. Wolff A, Shantsila E, Lip GYH, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing.* 2015; 44:874-8.
8. 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.* 2016; 37:2893-962.
9. Spyropoulos AC, Merli G. Management of Venous Thromboembolism in the Elderly. *Drugs Aging.* 2006; 23:651-71.
10. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2007; 115:2689-96.

11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139-51.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:883-91.
13. 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.* 2011; 365:981-92.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369:2093-104.
15. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2015; 10:e0144856.
16. Haute Autorité de santé. Commission de la transparence - Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234.pdf
17. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014; 124:2450-8.
18. 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.* 2014.
19. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther.* 2017; 39:1456-1478.e36.

20. Jun M, Lix LM, Durand M, Dahl M, Paterson JM, Dormuth CR, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ*. 2017; j4323.
21. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.
22. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018.
23. Green L, Tan J, Morris JK, Alikhan R, Curry N, Everington T, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica*. 2018; 103:738-45.
24. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017; 21:1-386.
25. Huiart L, Ferdynus C, Renoux C, Beaugrand A, Lafarge S, Bruneau L, et al. Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open*. 2018; 8:e018180.
26. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh Y-H, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016; 176:1662-1671.
27. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017; 152:1014-1022.e1.

28. Wei A-H, Gu Z-C, Zhang C, Ding Y-F, Liu D, Li J, et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: fact or fiction? A critical meta-analysis of over 580,000 patients from integrating randomized controlled trials and real-world studies. *Int J Cardiol.* 2018; 267:1-7.
29. Stöllberger C, Brooks R, Finsterer J, Pachofszky T. Use of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Nonagenarians: A Call for More Data. *Drugs Aging.* 2016; 33:315-20.
30. Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation - A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2018; 138:37-47.
31. Pattullo CS, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting: Prescribing new oral anticoagulants. *Intern Med J.* 2016; 46:812-8.
32. Grant SJ, Kothari S, Gimotty PA, Gooneratne NS, Cuker A. Quality of direct oral anticoagulant prescribing in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: results from a large urban health system. *J Thromb Thrombolysis.* 2018; 46:1-6.
33. Martocchia A, Frugoni P, Indiano I, Tafaro L, Comite F, Amici A, et al. Screening of frailty in elderly patients with disability by the means of Marigliano–Cacciafesta polypathology scale (MCPS) and Canadian Study of Health and Aging (CSHA) scales. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013; 56:339-42.
34. Wasmer K, Eckardt L, Breithardt G. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2017; 14:179-184.
35. Mostaza JM, Jiménez MJR, Laiglesia FJR, Peromingo JAD, Robles MB, Sierra EG, et al. Clinical characteristics and type of antithrombotic treatment in a Spanish cohort of elderly patients with atrial fibrillation according to dependency, frailty and cognitive impairment. *J Geriatr Cardiol.* 2018; 15:268-274.
36. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. The Impact of Frailty on Mortality, Length of Stay and Re-hospitalisation in Older Patients with Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2016; 25:551-7.

37. 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.* 2017; 10:135-43.
38. Soff GA. Use of Direct Oral Anticoagulants for Treating Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16:670-3.
39. McAlister FA, Garrison S, Kosowan L, Ezekowitz JA, Singer A. Use of Direct Oral Anticoagulants in Canadian Primary Care Practice 2010–2015: A Cohort Study From the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7:e007603.
40. Rodriguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018; 24:440–448.
41. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016; 118:210-214.
42. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, Reges O, Leventer-Roberts M, Arnson Y, et al. Net Clinical Benefit of Anticoagulant Treatments in Elderly Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Experience From the Real World. *Heart Rhythm.* 2018; doi:10.1016/j.hrthm.2018.08.016
43. Alghamdi F, Chan M. Management of heart failure in the elderly: *Curr Opin Cardiol.* 2017; 32:217-223.
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18:891–975.
45. Martínez-Sellés M, de Luna AB. Atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2017; 14:155-157.

46. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, et al. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106:303-23.
47. Schäfer H, Kaiser EA, Lotze U. Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *Clin Interv Aging.* 2014; 9:459-475.
48. Mo Y, Karakas-Torgut A, Pham AQ. Evaluation of Potential Drug–Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants in a Large Urban Hospital. *J Pharm Pract.* 2018; doi: 10.1177/0897190018788264.
49. Kuwayama T, Osanai H, Ajioka M, Tokuda K, Ohashi H, Tobe A, et al. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythmia.* 2017; 33:619-23.
50. Camm AJ, Fox KAA. Strengths and weaknesses of ‘real-world’ studies involving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Open Heart.* 2018; 5:e000788.

TITRE DE LA THÈSE : PRESCRIPTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE DE PLUS DE 75 ANS : ÉTUDE OBSERVATIONNELLE DESCRIPTIVE PORTANT SUR 19 798 PATIENTS DU REGISTRE DE LA MUTUALITÉ SOCIALE AGRICOLE (MSA) BOURGOGNE

AUTEUR : JEREMY BARBEN

RESUME :

Introduction : Les prescriptions d'anticoagulants oraux directs (AOD) chez les personnes âgées (PA) sont croissantes, mais les données épidémiologiques concernant cette population font défaut. Le but de cette étude était de comparer les caractéristiques d'un groupe de PA sous AOD (GAOD) à un autre sans AOD (GSAOD), puis d'analyser les caractéristiques du GAOD.

Méthode : Nous avons mené une étude descriptive observationnelle rétrospective à partir du registre bourguignon de la Mutualité Sociale Agricole. Etaient incluses, les PA d'âge > 75 ans ayant eu une ordonnance remboursée entre le 1^{er} et le 30/9/2017. Les 2 groupes étaient comparés pour l'âge, le genre, la déclaration d'une affection de longue durée (ALD), le nombre de molécules par ordonnance, les coprescriptions, les consultations spécialisées. Les sous-groupes d'AOD ont aussi été comparés.

Résultats : Au total 19798 PA ont été incluses, 1518 (7.7%) dans le GAOD et 18280 dans le GSAOD. Il y avait plus d'hommes (50% vs 40.2%, $p < 0.01$), de PA ayant une ALD (88.9% vs 68.7%, $p < 0.01$) et de molécules prescrites par PA (6 ± 2.8 vs 5 ± 2.9 , $p < 0.01$) dans le GAOD que dans le GSAOD. L'AOD le plus prescrit était l'apixaban suivi du rivaroxaban et du dabigatran (42.9% ; 38.4% ; 18.6%). Les PA sous apixaban recevaient plus de diurétiques. Dans le GAOD, une numération formule sanguine, créatininémie et coagulation étaient initialement prescrites respectivement dans 69.4%, 75% et 22.2% des cas.

Conclusion : Les PA du GAOD étaient plus polypathologiques et polymédiquées que celles du GSAOD. La surveillance biologique était inadéquate au regard des recommandations.

MOTS-CLES : ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECT ; PERSONNES AGEES ; POLYPATHOLOGIE ; POLYMEDICATION