



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



N°d'ordre NNT : xxx

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

Opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1

**Faculté de Médecine et de Maïeutique
Lyon Sud – Charles Meyrieux**

**Thèse d'exercice de :
Médecine**

Soutenue publiquement le 18/10/2017, par :
Jérémie BONSACQUET

Devenir en ambulatoire d'un traitement par Rivaroxaban initié à l'hôpital Nord-Ouest de Villefranche-sur-Saône entre 2012 et 2014

Devant le jury composé de :

BROUSSOLLE, Christiane	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Présidente
LANTELME, Pierre	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
LAINÉ, Xavier	Professeur associé de Médecine Générale
LE SCANFF, Julie	Praticien Hospitalier, Directrice de thèse
BOURDELIN, Magali	Pharmacien Praticien Hospitalier, Membre invitée

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2016-2017

. Président de l'Université	Frédéric FLEURY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
. Directeur Général des Services	Dominique MARCHAND
<u>SECTEUR SANTE</u>	
UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB) VINCIGUERRA	Directeur : Christine
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier Perrot
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT
<u>SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE</u>	
UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES
MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillesse
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
DUBREUIL Christian	O.R.L.
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L.
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes

FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
MAGAUD Jean-Pierre	Hémato ; transfusion
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
RUFFION Alain	Urologie
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ALLAOUCHICHE	Anesthésie-Réanimation Urgence
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCO Patricia	Physiologie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.

HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
KASSAI KOUPAI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. santé
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES NON TITULAIRE

FILBET Marilène	Thérapeutique
SOUQUET Pierre-Jean	Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

DUBOIS Jean-Pierre
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE – NON TITULAIRE

DUPRAZ Christian

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D’ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MEWTON Nathan	Cardiologie
NOSBAUM Audrey	Immunologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactério-viro

SUBTIL Fabien
SUJOBERT Pierre
VALOUR Florent

Biostats
Hématologie
Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy
BERLAND Michel

CARRET Jean-Paul
DALERY Jean
FLANDROIS Jean-Pierre
LLORCA Guy
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul
SAMARUT Jacques

Physiologie
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie
médicale
Anatomie - Chirurgie orthopédique
Psychiatrie Adultes
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Thérapeutique
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie
Biochimie et Biologie moléculaire

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury de thèse, à mes Maîtres, qui sont pour moi des exemples et des références :

Ma présidente de thèse,

Madame le Professeur **Christiane BROUSSOLLE**,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Ma directrice de thèse,

Madame le Docteur **Julie LE SCANFF**,

Merci de la confiance que tu m'as accordée pour faire naître ce travail. Je n'oublie pas de te remercier pour un semestre parfait dans le service de médecine interne où j'ai appris beaucoup. Pas si différente, mais *une autre vie* commence...

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur **Pierre LANTELME**,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Soyez assuré de ma plus grande considération et respect.

Monsieur le Professeur **Xavier LAINE**,

Vous avez accepté de participer à ce jury et je vous en suis très reconnaissant. Veuillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements pour vos enseignements et le partage de votre pratique de médecin généraliste.

Madame le Docteur **Magali BOURDELIN**,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre expertise de pharmacien a été une aide précieuse pour mener à bien ce travail. Soyez assurée de ma sincère gratitude.

A mes maitres et équipes paramédicales rencontrés au cours de mon cursus,

Et en particulier aux Dr Mathieu SARDINOUX, Dr Nicolas GAILLARD, Dr Vanessa SOULIER, Dr Irina HERGHEA, Dr Khalid RIDAH, Dr Eric DIOT, Dr Sébastien BRUGIRARD, Dr Bruno DEYRIEUX, Dr Gary DAVID et l'équipe de sages-femmes du CHSFLL.

A ma famille et amis,

A Camille, pour ton énorme soutien mais aussi ta formidable patience, et bien sûr pour m'avoir apporté le plus beau des cadeaux, Jules. C'est promis, c'est la dernière !

A mes parents qui ont toujours cru en moi et pour le soutien.

A ma belle-famille pour leurs encouragements.

A mes amis les Dr Eric THOUVENOT et Dr Lucie HANRIOT pour avoir fait germer l'idée qu'il n'est jamais trop tard pour réaliser ses rêves.

A mes amis bisontins, montpelliérains et d'ailleurs, Arnault et Aurore, Matthieu & Rachèle, Lucie & Sébastien, Benoit & Yasmine, Alexandre et Julie, Fabrice & David, Tony, Karim, Thanh, Vince & Linda, Anissa, Claire & Sam, Benjamin & Anne-Laure, Sly, Olivier, Julien et Steph... Merci pour vos conseils, votre écoute. Vous êtes précieux.

A mes anciens co-internes et en particulier Toitoin le brasseur, et Toni le gériatre !

Au Dr. Yves Cosentino, pour le partage de ton expérience et de ton expertise.

A ceux qui me regardent de loin, mes grands-parents, Rodolphe.

Table des matières

LEXIQUE	12
I. INTRODUCTION	14
Contexte	14
Etudes « pivot »	15
Balance bénéfiques/risques	17
Posologies du Rivaroxaban	18
Evolution des recommandations des indications du Rivaroxaban	19
1/ HAS	19
2/ ESC	22
II. OBJECTIF DE L'ETUDE	24
III. MATERIELS ET METHODES	25
1/ Schéma de l'étude	25
2/ Population étudiée	25
2.1/ Source de données « patients »	25
2.2/ Source de données « Médecins traitants »	26
3/ Analyse statistique descriptive	28
4/ Recherches bibliographiques	29
IV. RESULTAS	30
1/ Caractéristiques de la population étudiée	30
1.1/ Données sociodémographiques	30
1.2/ Indications du traitement par Rivaroxaban	32
1.3/ Primoprescription ou poursuite du traitement par RIVAROXABAN	33
1.4/ Accord posologique selon la clairance de la créatinine.....	34
1.5/ Effets indésirables durant la période de suivi	37
2/ Devenir des primoprescriptions hospitalières de RIVAROXABAN	38
2.1/ Questionnaires	38
2.2/ Devenir des primoprescriptions	38
2.3/ Effets indésirables du groupe « primoprescription »	39
3/ Analyse de suivi du groupe primoprescription à deux ans	41
3.1/ Spécialités médicales à l'origine de la déprescription	41
3.2/ Motifs de l'arrêt du Rivaroxaban dans le groupe « primoprescription »	42
3.3/ Evaluation de facteurs contribuant à l'arrêt du Rivaroxaban	43
V. DISCUSSION	57
1/ Résultats principaux	58
1.1/ Population cible.....	58
1.2/ Arrêt du traitement par Rivaroxaban primoprescrit à l'hôpital	61
1.3/ Facteurs associés à l'arrêt du traitement	62
2/ Limites de l'étude	64
VI. CONCLUSION	66
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXES	74

LEXIQUE

AAP : AntiAgrégant Plaquettaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AIT : Accident ischémique transitoire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulant Oral Direct

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamines K

DPC : Développement Professionnel Continu

EP : Embolie pulmonaire

ES : Embolie Systémique

ETEVE: Evénement Thrombo-Embolique Veineux

ESC: European Society of Cardiology

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire

FMC : Formation Médicale Continue

HAS : Haute Autorité de Santé

HNO : Hôpital Nord-Ouest

HTA: Hypertension artérielle

INR: International Normalized Ratio

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

SMR : Service Médical Rendu

SNIRAM : Système d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

I. INTRODUCTION

Contexte

La prescription d'anticoagulants oraux représente une pratique thérapeutique courante en médecine générale. Elle intervient principalement dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de cardiopathie emboligène et dans la prophylaxie et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Depuis une soixantaine d'années, les anti-vitamines K (AVK) demeurent le traitement anticoagulant oral de référence même s'il demeure toujours des inconvénients inhérents à leur prescription : index thérapeutique étroit, surveillance biologique rapprochée, interactions médicamenteuses et alimentaires très nombreuses responsables du plus fort taux d'incidence concernant les hospitalisations pour iatrogénie comme le relatait l'étude EMIR (1).

Ainsi, d'autres molécules, dénommées initialement « nouveaux anticoagulants oraux » (NACO), désormais devenus « Anticoagulants oraux directs » (AOD) ont commencé à voir le jour dans les années 2000 dans le but de rendre un traitement anticoagulant oral moins contraignant et plus sûr en termes d'effets indésirables (2). Quatre molécules sont actuellement sur le marché dans certaines indications d'anticoagulation : le Dabigatran etexilate, le Rivaroxaban, l'Apixaban et l'Edoxaban. Leurs mécanismes d'action diffèrent de ceux des AVK : le Dabigatran est un inhibiteur de la thrombine, le Rivaroxaban, l'Apixaban et l'Edoxaban ont des propriétés anti-Xa. Rappelons que le premier AOD, le Ximelagatran, mis sur le marché en 2004, avait été retiré en 2006 suite à un cas de toxicité hépatique sévère (3).

Depuis leur mise sur le marché français, leur prescription ne cesse de croître (4) et ils représentaient en 2013 30% des anticoagulants délivrés (5).

Etudes « pivot »

La thromboprophylaxie après chirurgie programmée de prothèse totale de hanche ou du genou fut la première indication de ces nouveaux anticoagulants (études RE-NOVATE et RE-MODEL pour le Dabigatran (6,7), RECORD 1 et 3 pour le Rivaroxaban (8,9) et ADVANCE 2 et 3 pour l'Apixaban(10,11)).

Puis, plusieurs études de non infériorité ont vu le jour et ont étudié l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux médicaments par rapport aux AVK et au placebo dans d'autres indications :

- le traitement curatif des TVP et des embolies pulmonaires (étude RECOVER (12) pour le Dabigatran, les études EINSTEIN-DVT (13) et EINSTEIN-PE (14) pour le Rivaroxaban, l'étude AMPLIFY (15) pour l'Apixaban)

- la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (l'étude ROCKET-AF (16) pour le Rivaroxaban, l'étude RE-LY (17) pour le Dabigatran, l'étude ARISTOTLE (18) pour l'Apixaban).

Dans l'étude Rocket-AF, le Rivaroxaban était non inférieur par rapport à la Warfarine, en termes de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique (ES). Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité globale. Dans l'étude des objectifs secondaires de cette étude, il était noté une moindre incidence des hémorragies fatales, notamment intracrâniennes. Par contre, les hémorragies digestives étaient plus fréquentes que dans le groupe AVK.

Ainsi, ces 3 molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'indication « *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs facteurs de risque (reprenant les critères du score CHADS₂) et « Traitement des thromboses veineuses profondes et prévention des récives*

sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire suite à une thrombose veineuse profonde aiguë chez l'adulte ». Le Dabigatran n'est pour l'heure pas remboursable dans cette dernière indication. L'Edoxaban ne sera pas traité puisque sa mise sur le marché n'intervient que sur le dernier trimestre 2016.

Il n'existe à ce jour en France aucune recommandation vis à vis des pathologies athérombotiques artérielles (pontage, angioplastie) même s'il fut un temps étudié la possibilité d'ajouter aux AAP une dose de 2,5mg de Rivaroxaban en post-SCA (19) . Au vu de l'incertitude d'un bénéfice thérapeutique pertinent voire d'augmentation de saignement (20), cette indication n'est à ce jour pas retenue en France.

Toutefois, ces AOD pourraient avoir un net bénéfice dans le futur (21), comme le démontreraient des études en cours. L'étude COMPASS (22) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du Rivaroxaban (avec adjonction ou non d'aspirine vs. aspirine seule) chez les patients atteints de maladies artérielles coronaires et périphériques a été récemment stoppée pour cause de supériorité d'un des bras de l'étude contenant le Rivaroxaban (23). Les résultats devraient être présentés lors du prochain congrès de l'ESC au mois d'août 2017.

Des premiers résultats seront attendus courant 2019 concernant l'étude de phase 3 VOYAGER PAD évaluant l'efficacité du Rivaroxaban avec aspirine vs. aspirine seule chez les patients présentant une artériopathie périphérique après une procédure de revascularisation des membres inférieurs (24).

Néanmoins certaines de ces études restent sujettes à débat quant à leur conception ou leur pertinence (25), au regard par exemple des pertes d'efficacité consenties (26,27).

Dans ces conditions, l'ANSM en 2012 puis l'HAS en juillet 2013 rappelaient

que la prescription des AOD n'étaient pas à privilégier par rapport aux AVK. Elle pouvaient néanmoins être envisagée « *chez les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte* » ou « *chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR* » (28,29) . Ces recommandations sont en cours de réévaluation par la HAS depuis janvier 2017.

Balance bénéfiques/risques

L'attrait pour ces molécules réside principalement dans le fait qu'il n'existe pas de surveillance biologique rapprochée au contraire des AVK où l'INR reste indispensable. Néanmoins, certains facteurs doivent être pris en compte quant à leur prescription : inexistence à l'heure actuelle d'antidote en cas de saignement majeur ou de chirurgie urgente pour certains de ces AOD, manque de recul quant à leur tolérance et leurs effets indésirables, nouvelles interactions médicamenteuses, coût (30). Notons qu'un agent de réversion spécifique du Dabigatran , l'Idarucizumab, a obtenu l'AMM en mai 2016 mais est encore loin de faire ses preuves (31).

D'autres facteurs de risques sont à prendre en compte et figurent dans les contre-indications de ces nouveaux médicaments : insuffisance rénale sévère, saignement évolutif cliniquement significatif, maladies jugées à risque de saignement, traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, insuffisance hépatique, valves mécaniques cardiaques nécessitant une anticoagulation.

La HAS recommande ainsi d'évaluer certains paramètres biologiques avant la mise en place de ce type de traitement et de les surveiller : fonction rénale, fonction hépatique, dosage de le l'hémoglobine. Il convient ainsi d'effectuer annuellement ou en cas d'épisode intercurrent la surveillance de ces paramètres.

Cette surveillance doit être rapprochée (tous les semestres ou les trimestres) selon l'âge, le poids et la fonction rénale à l'initiation du traitement (29).

La pharmacovigilance des nouveaux médicaments est essentielle surtout quand ceux-ci peuvent engendrer des effets indésirables graves. Il a d'ailleurs été relaté que le Dabigatran pourrait exposer à des ulcérations digestives à cause d'un problème de galénique (32). L'essai RE-ALIGN portant sur la thromboprophylaxie par Dabigatran chez les porteurs de valves mécaniques avait quant à lui été stoppé au vu de complications thrombotiques et hémorragiques graves (33). C'est dans ces conditions que l'agence européenne du médicament et que l'ANSM ont mis en place au niveau international un plan de gestion des risques (29).

On sait que la prescription d'un médicament en médecine générale est un processus complexe qui met en jeu les connaissances scientifiques mais aussi l'expérience du médecin prescripteur. Comme le mentionne le code de la santé publique, ce dernier doit limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles.

Posologies du Rivaroxaban

Concernant le Rivaroxaban, les posologies ont été établies selon son indication et la fonction rénale du patient.

- Prévention d'événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) : 10mg/jour en une prise pendant 2 semaines pour le genou et 5 semaines pour la hanche. La prudence est requise chez les insuffisants rénaux stade 4 (clairance de la créatinine entre 15 et 29ml/min). Le traitement est contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux

stade 5 (clairance <15ml/min).

- Prévention des AVC et des ES chez les patients adultes atteints de FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (reprenant les critères du score CHA₂DS₂VASc) : 20mg/jour en une prise autant de temps qu'il existe un bénéfice attendu. La posologie est réduite à 15mg/jour en une prise en cas de clairance de la créatinine <50ml/min. Une insuffisance rénale stade 5 contre indique le traitement. A noter qu'officieusement, la firme commercialisant le Rivaroxaban invite à ne pas utiliser sa molécule pour des clairances comprises entre 15 et 29ml/min.

- Traitement des thromboses veineuses profondes et prévention des récurrences sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire suite à une thrombose veineuse profonde aiguë chez l'adulte : le schéma posologique se fait en deux temps. Durant les 3 premières semaines, 15mg en 2 prises quotidiennes soient 30mg/jour puis une prise unique quotidienne de 20mg/jour. La durée du traitement est fonction de la présence de facteurs de risques transitoires de thromboses. Chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance est estimée inférieure à 50ml/min, il n'existe pas d'étude clinique dédiée. La posologie à l'issue des 3 premières semaines peut être diminuée à 15mg/jour au lieu de 20mg/jour selon l'estimation de la balance bénéfique/risque.

Evolution des recommandations des indications du Rivaroxaban

1/ HAS

Dès son inscription en 2009, en prévention des événements thromboemboliques veineux, en chirurgie programmée de la hanche ou du genou, le SMR est considéré comme important et l'ASMR de IV. Il est recommandé en

2014 en première intention.

Dès son inscription en 2012 pour l'indication de la prévention des AVC et des ES chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire, le SMR est reconnu comme important mais avec une ASMR inexistante. Il est recommandé en décembre 2014 en deuxième intention.

« La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de Xarelto (Rivaroxaban), comme celle de Pradaxa (Dabigatran) et d'Eliquis (Apixaban), dans la prévention des AVC et des ES chez les patients ayant une FANV n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;

- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR ».

Dès son inscription en 2012 puis réévalué en 2013 pour le traitement et prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, le SMR est considéré comme important et l'ASMR inexistante. Le traitement était proposé en première intention entre 2012 et 2014. En 2016, il est proposé en seconde intention pour les mêmes raisons que celles indiquées dans la prévention des AVC et ES en cas de FANV.

Au niveau européen, un plan de gestion des risques a donc été mis en place

concernant ces deux dernières indications.

L'étude XANTUS (34), débutée en juin 2012, pour l'indication de prévention des AVC et des ES en cas de FANV, a permis d'évaluer le profil de tolérance du Rivaroxaban en vie réelle. Les effets indésirables graves avaient un taux globalement assez bas, de même que les décès toutes causes confondues. Par rapport à l'étude pivot Rocket AF, les taux de mortalité étaient comparables mais l'incidence des événements graves dont les saignements gastro-intestinaux était moindre.

L'étude XALIA (35) a été réalisée dans le but d'observer la tolérance de ce type de traitement en cas de TVP aiguë. Les résultats montrent par rapport à l'étude pivot Einstein que les incidences des saignements majeurs des récurrences de TVP sont plus basses. Les récurrences de TVP semblent aussi moins fréquentes par rapport à une anticoagulation standard. On note que les patients traités par Rivaroxaban dans cette étude ont tendance à ne pas avoir d'insuffisance rénale ni de cancer actif. Ainsi, le collège américain de pneumologie recommande de préférer le Rivaroxaban à une anticoagulation standard dans les cas de TVP sans cancer actif (36).

Par ailleurs 2 études françaises ont été mises en place par l'ANSM et la CNAMTS, NACORA (37) et NACORA switch (38). L'étude NACORA ne permettait pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative dans la survenue d'AVC, d'ES en cas de FANV ou d'infarctus du myocarde à 3 mois de l'initiation d'un traitement soit par AVK, soit par Dabigatran ou Rivaroxaban. Elle révélait aussi une préférence de prescription à faible dosage des AOD. Elle tendait en outre à observer une absence d'excès de risque de décès chez les patients saignants sous Dabigatran ou Rivaroxaban. L'étude NACORA switch ne montrait pas de différence quant aux risques de survenue d'une hémorragie majeure, d'un

AVC, d'une ES ou d'IDM chez les patients ayant changé leur traitement AVK vers un AOD (Dabigatran et Rivaroxaban), par rapport aux patients restant sous AVK dans les indications de FANV et de TVP/EP, et ce au terme d'un suivi de 4 mois.

2/ ESC

Concernant la prévention des AVC et des ES en cas de FANV, les recommandations de la société européenne de cardiologie plaçaient les AOD au même niveau que les AVK en 2012. En 2016, l'ESC recommandait les AOD en première intention si un traitement anticoagulant devait être utilisé en cas de FANV (39) (cf. tableau infra)

Recommendations for stroke prevention in patients with atrial fibrillation

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 3 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 375–377
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA ₂ DS ₂ -VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 376, 377
Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B	274, 435–440
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a Vitamin K antagonist.	I	A	39, 318–321, 404
When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A	395, 432, 441–444
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence, or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g. prosthetic valve).	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
Combinations of oral anticoagulants and platelet inhibitors increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition.	III (harm)	B	429, 445
In male or female AF patients without additional stroke risk factors, anticoagulant or antiplatelet therapy is not recommended for stroke prevention.	III (harm)	B	368, 371, 376, 377
Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk.	III (harm)	A	38, 429, 430
NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) are not recommended in patients with mechanical heart valves (Level of evidence B) or moderate-to-severe mitral stenosis (Level of evidence C).	III (harm)	B C	318–321, 400, 404

AF = atrial fibrillation; CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age \geq 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female); INR = international normalized ratio; NOAC = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulation; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

Tiré des recommandations sur la gestion de la fibrillation atriale de l'ESC (Kirchhof *et al.*, 2016)

II. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif primaire de cette étude a été de déterminer la fréquence de non reconduite d'un traitement par Rivaroxaban chez des patients à qui avait été prescrit, dans les services de l'hôpital Nord-Ouest de Villefranche-sur-Saône entre 2012 et 2014, pour la première fois ce médicament, et ce au terme d'un suivi de 2 ans.

Le choix s'est porté sur le Rivaroxaban car à ce moment, ce médicament englobait plus d'indication dans son AMM que les autres (Dabigatran et Apixaban). De plus, l'Apixaban et l'Edoxaban n'existait pas encore sur le marché français (décembre 2014). Enfin, le Dabigatran semblait en perte de vitesse de prescription par rapport au Rivaroxaban selon l'ANSM à cette période (40).

Les objectifs secondaires visaient, à titre exploratoire, à déterminer si des données clinico-biologiques ou si des caractéristiques des médecins traitants étaient corrélées avec la déprescription de ce médicaments (âge, mode d'exercice, lieu d'exercice, formation, évolution de la perception des AOD).

III. MATERIELS ET METHODES

1/ Schéma de l'étude

Il s'agit d'une enquête rétrospective monocentrique descriptive réalisée auprès d'une cohorte de patients sélectionnés à partir des registres de prescriptions de l'hôpital Nord-Ouest (HNO) de Villefranche-sur-Saône. Tous les patients ayant bénéficié d'une prescription de Rivaroxaban entre le 1er septembre 2012 et le 31 mars 2014 ont été inclus. Les patients dont la plupart des données clinico-biologiques devant être recueillies étaient manquantes ont été exclus.

2/ Population étudiée

2.1/ Source de données « patients »

2.1.1/ Variables recueillies

L'ensemble du dossier médical de ces patients a été analysé de manière rétrospective via le dossier informatique par le logiciel CRISTAL-NET, et ce à l'issue d'une période de suivi de 2 ans à partir de la première prescription faite à l'HNO de Villefranche-sur-Saône.

Plusieurs types de données ont été recueillies à la date de la première prescription hospitalière: sexe, âge, poids, créatininémie avant traitement, service hospitalier de prescription, notion de primoprescription ou non, indication médicale de la prescription, essai ou non préalable de traitement par AVK pour les primoprescriptions, intervention/refus de délivrance par la pharmacie hospitalière, nom du médecin traitant, courrier mentionnant une surveillance particulière, association à un traitement antiagrégant plaquettaire, l'existence d'un risque

hémorragique, le calcul du CHA2DS2VASC.

D'autres données ont été recueillies sur une période de 2 ans suivant la date de la première prescription de Rivaroxaban : effets indésirables, arrêt ou modification éventuelle du traitement anticoagulant, mentionnés lors d'un passage ultérieur aux urgences ou lors d'une nouvelle hospitalisation à l'HNO Villefranche-sur-Saône.

2.1.2/ Critères d'inclusion et exclusion

L'ensemble des patients ayant bénéficié d'une prescription de Rivaroxaban, quelle que soit sa posologie, via le logiciel informatique de prescription de l'HNO Villefranche-sur-Saône, entre le 01/09/2012 et le 31/03/2014 ont été inclus pour la première phase de l'étude. Il n'existait pas de critère de non inclusion.

Les patients dont le recueil d'informations médicales et sociodémographiques était très largement réduit, ont été exclus.

2.2/ Source de données « Médecins traitants »

2.2.1/ Variables recueillies

Un questionnaire déclaratif (Annexe) a été envoyé au médecin traitant des patients, déclaré comme tel dans le dossier informatique, dont le traitement par Rivaroxaban avait été initié à l'HNO Villefranche-sur-Saône. Le questionnaire a été envoyé le 15 décembre 2016. Une relance a été effectuée le 15 janvier 2017 par courrier pour les médecins n'ayant pas répondu par mail. L'enquête a été clôturée

le 15 février 2017 inclus.

Le questionnaire a été réalisé dans le but de confirmer les données précédemment recueillies sur dossier informatique et de les compléter si besoin, à savoir l'arrêt ou la poursuite du traitement par Rivaroxaban initié à l'HNO Villefranche-sur-Saône. La cohérence entre la réponse au questionnaire et l'analyse sur dossier a aussi été jugée.

Les données socioprofessionnelles des médecins traitants étaient aussi recueillies : tranche d'âge, mode d'exercice, milieu d'exercice, type de formations effectuées sur les AOD.

En cas d'arrêt de traitement durant la période de suivi de 2 ans, la spécialité médicale du déprescripteur et les raisons de la déprescription étaient recueillies. Les freins des médecins face à une déprescription éventuelle étaient demandés. Enfin, l'évolution de la perception des AOD en général a elle aussi été recueillie.

Enfin, si des réponses à des questions posées paraissaient incohérentes entre recueil sur dossier informatique et questionnaire, seule la réponse du médecin traitant était validée.

2.2.2/ Critères d'inclusion et exclusion

Le questionnaire « médecins traitants » a été adressé uniquement à ceux dont les patients ont bénéficié d'une primoprescription de Rivaroxaban à l'HNO Villefranche-sur-Saône durant la période d'étude. Les médecins traitants des patients en poursuite de traitement au cours de l'hospitalisation n'ont donc pas été inclus. Leurs coordonnées ont été recueillies via le dossier médical informatique

par le logiciel CRISTAL-NET.

Les patients dont le noms et adresse de leur médecin traitant n'étaient pas renseignés sur le dossier informatique ont été exclus de la deuxième phase d'étude.

3/ Analyse statistique descriptive

L'analyse des données a été effectuée grâce au logiciel tableur *Numbers*. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type, ou médiane.

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage.

L'analyse statistique a été réalisé grâce :

- Au logiciel *Numbers* concernant les moyennes, écarts type, médianes et pourcentages.
- Au logiciel en ligne d'aide à la statistique *BiostaTGV* (<https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>) pour les tests de Fischer pour les variables qualitatives sur échantillons indépendants et le test t de Student pour les variables quantitatives sur échantillons indépendants :

Le test a été retenu comme statistiquement significatif lorsque le p-value était inférieure à 0,05 ($p < 0,05$).

4/ Recherches bibliographiques

Elles ont été effectuées grâce à différents moyens :

- Moteur de recherche PubMed
- Catalogue et index des sites médicaux de langue française, CISMef
- Bibliothèque numérique de l'université Lyon 1
- Revue Prescrire
- Revue du praticien
- Traités EMC
- Moteur de recherche Google

IV. RESULTAS

1/ Caractéristiques de la population étudiée

1.1/ Données sociodémographiques

Cent soixante-six patients ont bénéficié d'un traitement par Rivaroxaban à l'HNO de Villefranche-sur-Saône durant la période d'étude. Parmi les 165 patients inclus, 82 concernaient une primoprescription et 83 étaient déjà en cours de traitement avant l'hospitalisation.

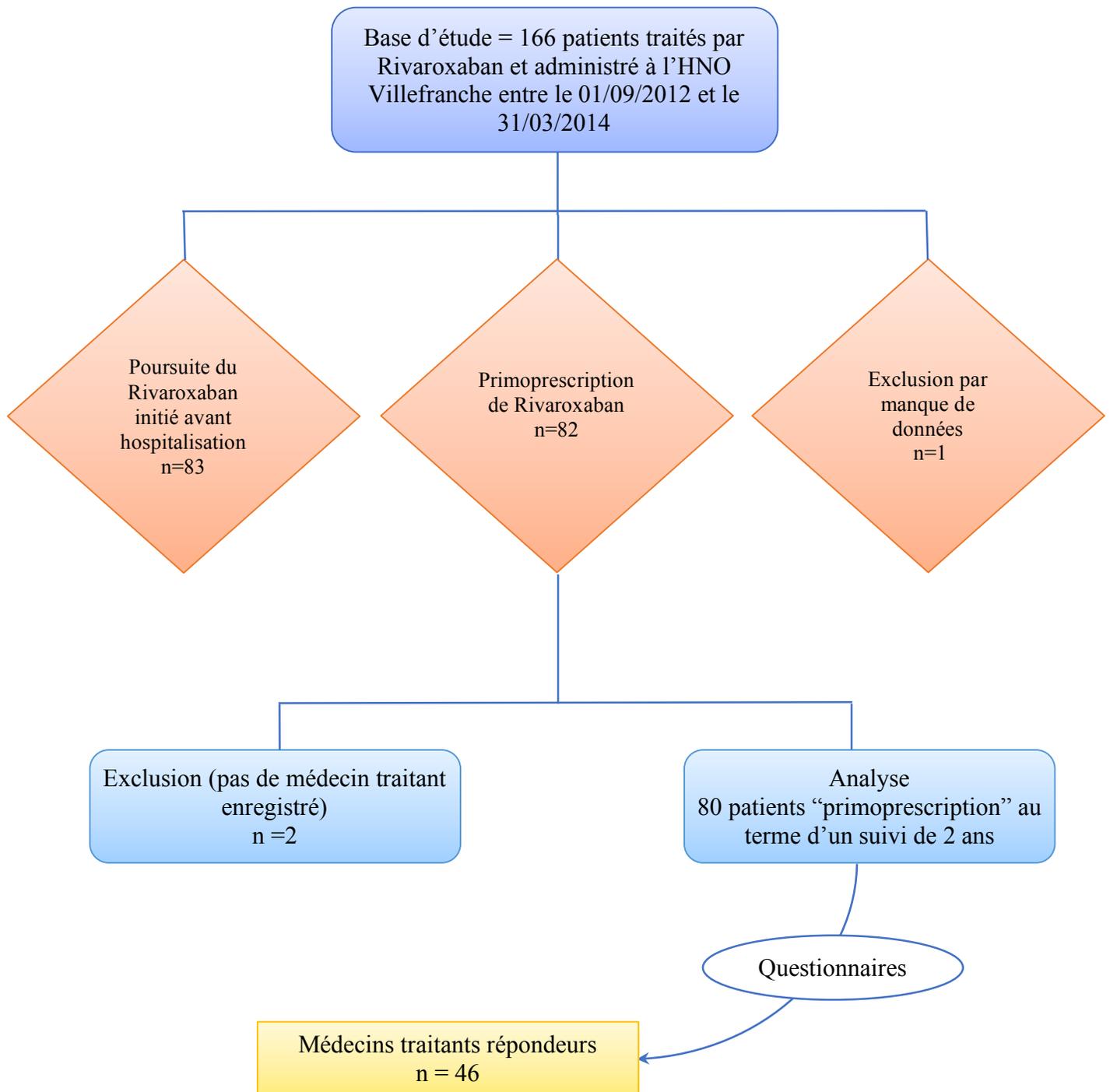


Figure 1 : Diagramme de flux

La moyenne d'âge de l'ensemble de cette population était de 73,2 +/- 13,7 ans avec un âge médian de 74,5 ans (18-96 ans). Le sex ratio était de 0,66. Il n'existait pas de différence statistiquement significative des moyennes d'âge en fonction du sexe avec 71,3 +/- 13,2 ans pour les hommes et 75,1 +/- 14,2 ans pour les femmes ($p=0,07$).

1.2/ Indications du traitement par Rivaroxaban

La fibrillation atriale représentait l'indication la plus fréquente dans l'échantillon de prescription du Rivaroxaban (69,3%). La maladie thromboembolique veineuse représentait quant à elle 19,3% des indications (Figure 2). L'indication n'a pu être déterminée chez trois patients.

Il faut souligner que 7,2% des prescriptions étaient considérées comme hors AMM, et étaient représentées par la chirurgie vasculaire des membres inférieurs.

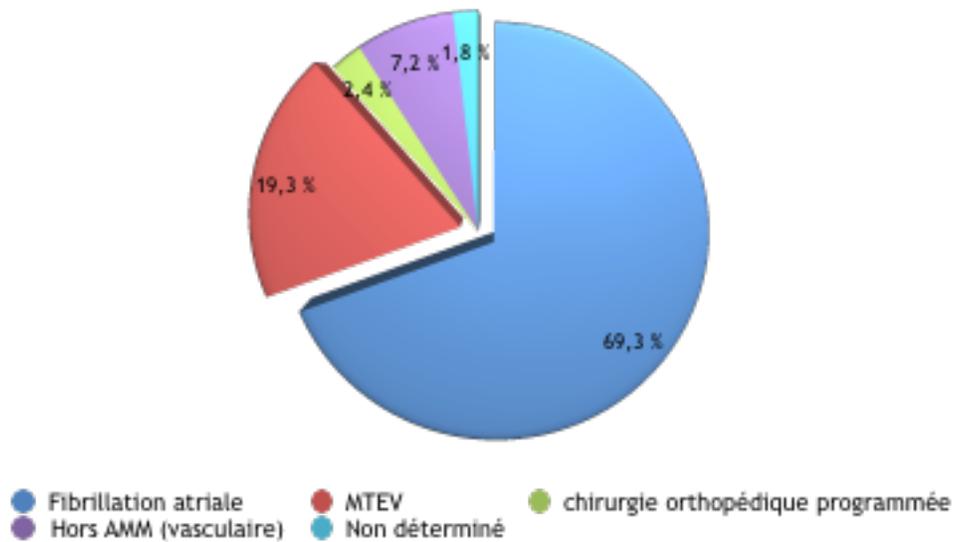


Figure 2: Indications des prescriptions de Rivaroxaban (n=166)

1.3/ Primoprescription ou poursuite du traitement par RIVAROXABAN

Sur les 166 patients de la base d'étude, 83 (50%) étaient déjà sous Rivaroxaban avant la prescription hospitalière (Figure 3). Il n'a pu être déterminé l'ancienneté du traitement chez un patient d'où l'exclusion de ce dernier. La fibrillation atriale représentait la majorité des indications de ces prescriptions (76%). Le primoprescripteur n'a pu être identifié que dans 41% des cas (n=34). Parmi eux, les cardiologues représentaient la majorité de ces primoprescripteurs (n=19) suivi par les médecins traitants (n=7). Les autres primoprescripteurs étaient les rhumatologues (n=2), les internistes (n=2), les neurologues (n=2), un chirurgien vasculaire et un gériatre.

Chez 49,4% des patients de l'échantillon (n=82), le Rivaroxaban a été instauré au cours de l'hospitalisation.

La fibrillation atriale représentait 59% des indications de primoprescription.

Les principaux primoprescripteurs hospitaliers étaient représentés par les cardiologues (40%) suivi des neurologues (21%) et des chirurgiens vasculaires et orthopédistes (20%) (figure 3).

13,4 % des primoprescriptions effectuées étaient considérées comme des « switch », c'est-à-dire que les patients étaient au préalable sous AVK ou sous héparine (HNF ou HBPM).

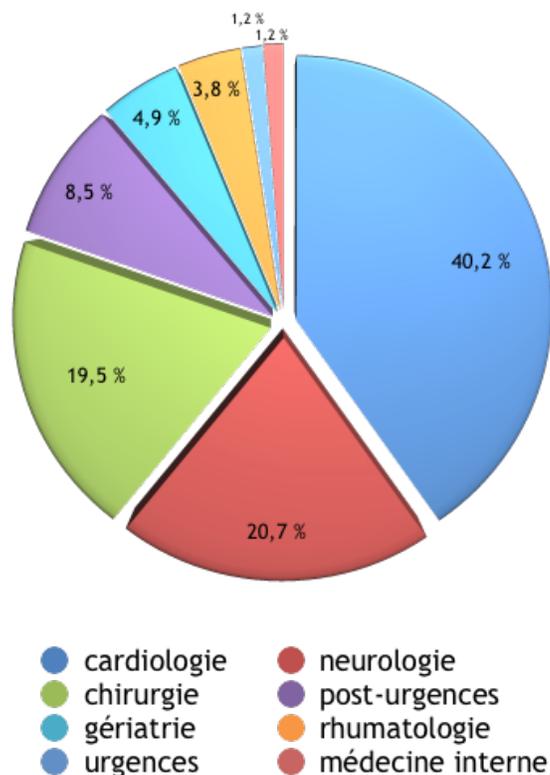


Figure 3 : Services hospitaliers primoprescripteurs (n=82)

1.4/ Accord posologique selon la clairance de la créatinine

Chez l'ensemble des patients sous Rivaroxaban, la clairance de la créatinine selon les formules MDRD et de Cockroft & Gault (CG) a été calculée lorsque les données recueillies sur dossier étaient suffisantes. Ces clairances n'ont pas été calculées pour les patients dont l'indication de Rivaroxaban était hors AMM.

Ainsi :

- le MDRD de 149 patients a pu être déterminé (en considérant 12 patients hors AMM et 5 patients dont la créatininémie était manquante).

- Le CG de 135 patients a pu être déterminé (en considérant 12 patients hors AMM, 5 patients dont la créatininémie était manquante et 14 patients dont le poids

était manquant).

Selon l'indication de prescription, il a été estimé le nombre d'erreurs posologiques en fonction de la clairance de la créatinine (Figure 4) :

- de type sous-dosages
- de type surdosage

Concernant le MDRD, il n'était recensé aucune erreur posologique chez 79,9% des patients. Les erreurs de type sous dosage et surdosage étaient respectivement attribuées à 16,7% et 3,4% des patients.

Concernant le CG, il n'était recensé aucune erreur posologique chez 85,2% des patients. Les erreurs de type sous dosage et surdosage étaient respectivement attribuées à 9,6% et 5,2% des patients.

La différence des taux d'erreurs posologiques selon le mode de calcul de la clairance n'a pas été considérée comme statistiquement significative ($p=0,28$) (tableau I).

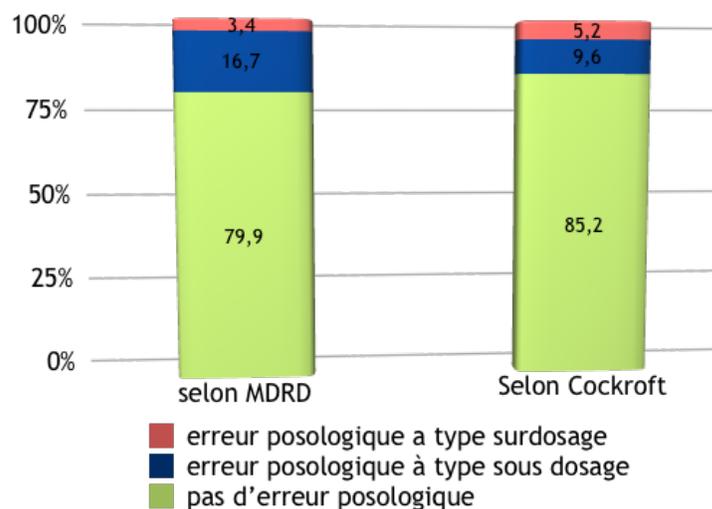


Figure 4 : Répartitions des taux d'accord posologiques selon la clairance de la créatinine selon le calcul par MDRD (n=149) ou par Cockcroft & Gault (CG) (n=135)

En considérant la clairance selon la formule de Cockroft & Gault, les sept patients ayant une erreur de type surdosage étaient sous Rivaroxaban pour une indication de FA. Une primoprescription concernait 3 de ces 7 patients. Les services prescripteurs étaient le court séjour gériatrique pour 2 patients, l'unité post urgence, la rhumatologie, la cardiologie, l'urologie et la gastro-entérologie. L'âge médian était de 86 ans.

Concernant les erreurs de type sous dosage et considérant toujours la formule de Cockroft, 11 patients étaient sous Rivaroxaban pour une FANV, 1 pour un AVC sur FA emboligène et le dernier pour une TVP. Une primoprescription concernait 7 de ces 13 patients. L'âge médian de ces patients était de 84 ans. Les services prescripteurs étaient la cardiologie pour 6 d'entre eux, la gériatrie pour 3 d'entre eux, la neurologie pour 2 et l'unité post urgences pour 2. On notera que pour neuf patients, leur clairance était comprise entre 51 et 60 ml/min.

Tableau I : Description des erreurs posologiques en fonction de la méthode de calcul de la clairance de la créatinine.

	Formule de clairance de la créatinine		p
	MDRD (n=149)	Cockroft & Gault (n=135)	
Erreurs posologiques, n (%)	30 (20,1)	20 (14,8)	0,28 [°]
à risque de surdosage	5 (3,4)	7 (5,2)	
à risque de sous-dosage	25 (16,7)	13 (9,6)	
Pas d'erreur posologique, n (%)	119 (79,9)	115 (85,2)	

[°] test de Fischer

1.5/ Effets indésirables durant la période de suivi

Durant la période de suivi de 2 ans, il a été recueilli chez les 166 patients grâce à leur dossier médical, 28 patients ayant eu des effets indésirables. Ils étaient principalement représentés par des saignements d'origine digestive, urologique ou ORL.

Deux cas de thromboses de pontage fémoral dans des indications hors AMM de chirurgie vasculaire ont été recensés.

Deux cas d'hémorragie cérébrale dont une fatale ont aussi été recensés.

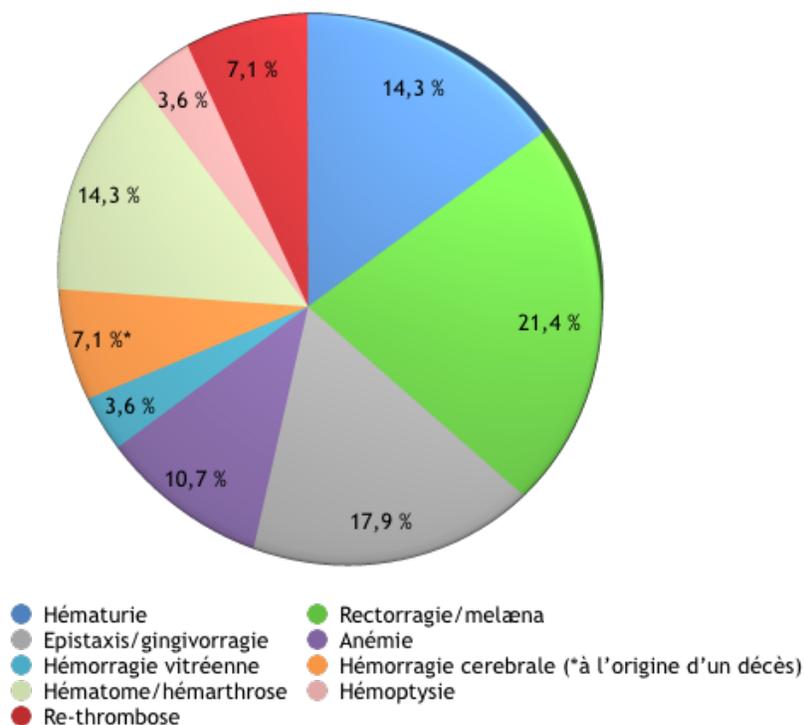


Figure 5 : Proportions d'effets indésirables (n=28) recueillis sur la période de suivi de 2ans dans l'ensemble de la population de base (n=166).

2/ Devenir des primoprescriptions hospitalières de RIVAROXABAN

Le suivi de la prescription chez ces 80 patients a été réalisé à partir des données du dossier informatique de l'HNO Villefranche et complété par les réponses des généralistes au questionnaire.

Sur les 82 primoprescriptions de Rivaroxaban de l'échantillon, 2 patients ont été exclus en regard de l'absence de données du médecin traitant.

2.1/ Questionnaires

Le taux de réponse du questionnaire adressé aux 80 médecins traitants des patients chez qui avait été primoprescrit le Rivaroxaban à l'HNO Villefranche-sur-Saône, était de 57,5% (n=46).

Le taux de réponse n'était pas différent de manière statistiquement significative selon si le médecin avait arrêté (52%) ou poursuivi le Rivaroxaban (68%) au cours des 2 ans de suivi ($p=0,16$).

2.2/ Devenir des primoprescriptions

Sur les 80 patients « primoprescription », au terme d'un suivi de 2 ans, 44 d'entre eux ne suivaient plus le traitement, soient 55% d'arrêt.

L'arrêt ou la poursuite du traitement n'a pu être déterminé chez 2 patients.

La réponse à 3 questionnaires adressés au médecin traitant différait avec l'analyse effectuée sur dossier médical concernant le critère de jugement principal. Seule la réponse du médecin traitant a été prise en considération.

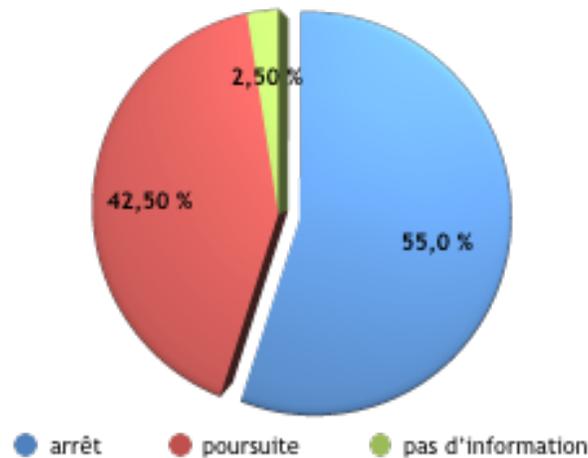


Figure 6: Devenir du traitement par RIVAROXABAN initié au CHNO au terme d'une période de suivi de 2 ans (n=80)

2.3/ Effets indésirables du groupe « primoprescription »

Dans le groupe « primoprescription », il a été recensé 17 événements indésirables sur 15 patients :

- 2 patients ayant fait une thrombose de leur pontage fémoral. La cause était principalement due, après l'étude des dossiers, à la mauvaise observance du traitement. Chez ces 2 patients, qui avaient des antiagrégants plaquettaires (AAP) associés, il n'a pas été recensé d'événement hémorragique. Le traitement par Rivaroxaban a été stoppé dans les 2 cas et remplacé par AVK pour l'un et par un deuxième AAP pour l'autre.

- 3 patients présentant une FANV ont présenté des hématuries macroscopiques sans critères de gravité. Ces 3 patients ont vu leur traitement par Rivaroxaban stoppé au profit des AVK. Un de ces patients présentait une fonction rénale limite au vu de la posologie à 20mg/jour (clairance à 51ml/min). Un autre de ces 3 patients était traité par corticoïdes au long cours pour une sclérodermie et présentait une anémie ferriprive sans étiologie. Il n'existait pas chez ces patients d'erreur posologique.

- 3 patients ont présenté une anémie aiguë. Deux patients étaient traités

pour une FANV, le troisième pour des embolies pulmonaires à répétition. Il n'y avait pas d'erreur posologique. Le traitement a été poursuivi par la suite chez ces trois patients. Un des patients chez lequel était co-prescrit un AAP pour une sténose carotidienne a dû bénéficier d'une transfusion de 2 CGR suite à un hématome de cuisse.

- 3 patients ont présenté des saignements d'origine digestive (melaena, rectorragies). Deux des trois patients étaient traités pour une FANV. Il n'y avait pas d'erreur posologique en regard de l'indication et de leur fonction rénale. Le traitement a été stoppé chez un de ces patients. Le traitement a été continué chez le second mais à une posologie hors AMM diminué par son médecin traitant (10mg/jour). Le troisième patient était traité pour une FANV et un pontage fémoro-poplité. Il existait une erreur posologique a type surdosage avec 20mg/jour pour une clairance de la créatinine à 21ml/min. Il existait de surcroit une association à un AAP. Le traitement par Rivaroxaban a été stoppé chez ce dernier.

- un patient traité pour une FA a présenté une hémorragie intra-vitréenne. Il n'existait pas d'erreur posologique. Son traitement a été stoppé pour être remplacé par un AAP.

- 3 patients ont présenté des épistaxis sans critères de gravité. Deux d'entre eux présentaient aussi des saignements d'origines digestives dont un avec erreur posologique (cf supra). Le troisième patient présentait une erreur posologique à type sous dosage. Son traitement a été poursuivi.

- Un patient traité pour FA sans erreur posologique a présenté une hémarthrose du genou. Son traitement a été poursuivi.

- Un patient traité pour une FA et pontage fémoro-poplité par Rivaroxaban et AAP a présenté un hématome cérébral intra-parenchymateux, non fatal. La posologie était adaptée à sa fonction rénale (clairance de la créatinine à 32ml/min). Le Rivaroxaban a été stoppé dans les suites.

La moyenne d'âge des patients ayant présenté des événements hémorragiques

était de 79 +/- 8,7 ans, avec une médiane située à 82 ans. Trois de ces 13 patients avaient un AAP associé.

La survenue d'un événement indésirable n'était pas corrélée à la déprescription du Rivaroxaban. (Tableau II)

3/ Analyse de suivi du groupe primoprescription à deux ans

3.1/ Spécialités médicales à l'origine de la déprescription

L'étude du dossier informatique et des questionnaires a permis de déterminer quels étaient les principaux déprescripteurs du Rivaroxaban durant une période de suivi de 2 ans après la date de primoprescription à l'hôpital Nord-Ouest de Villefranche -sur-Saône.

Il ressort que les cardiologues (27%) et les médecins traitants (18%) sont les spécialités médicales ayant le plus stoppé ces traitements (Figure 7).

Les chirurgiens vasculaires représentent eux 14% de ces arrêts et les orthopédistes 11%.

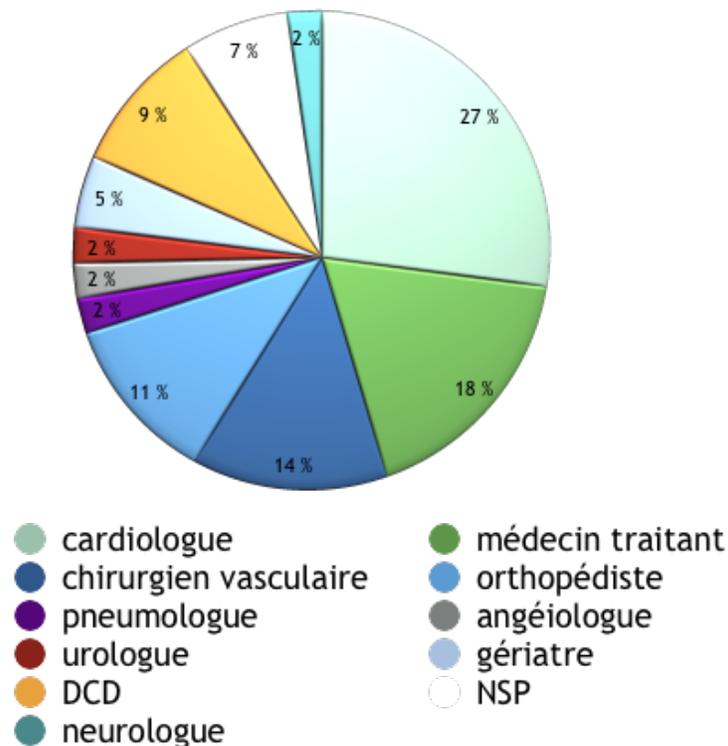


Figure 7 : Proportions des spécialités médicales à l'origine de la déprescription du Rivaroxaban sur la période de suivi de 2 ans (n=44).

3.2/ Motifs de l'arrêt du Rivaroxaban dans le groupe « primoprescription »

Le traitement a été arrêté chez 44 patients. Parmi eux, il existait :

- 11 arrêts dus à une fin de traitement programmée à la prescription initiale (ex: chirurgie programmée de hanche ou de genou, traitement des ETEV)
- 13 switchs vers les AVK : risque de chute (n=3), apparition de contre-indications aux AOD (insuffisance rénale (n=4), thrombus de l'oreillette (n=1)), thrombose de pontage fémoral (n=1), non déterminé (n=4)
- 7 arrêts dus à une disparition de l'indication initiale (majoritairement pour ablation de FA, transplantation cardiaque, révision du score de CHADSVASC)
- 6 arrêts dus à des événements indésirables.
- 2 arrêts dus à un décès sans cause hémorragique ou thromboembolique

- 1 switch vers le Dabigatran
- 1 switch pour Apixaban

Le motif d'arrêt n'a pu être retrouvé pour 3 patients.

Il était relevé pour 2 patients une non-observance au traitement.

3.3/ Evaluation de facteurs contribuant à l'arrêt du Rivaroxaban

3.3.1/ Données démographiques

L'âge moyen des patients chez qui le traitement était poursuivi (n=34) était plus élevé (73,4 +/- 12,4 ans) que les patients chez qui il avait été arrêté (n=44) (70,5+/-15,4 ans) sans noter de différence statistiquement significative ($p = 0,37$).

Le traitement chez les hommes était aussi plus fréquemment stoppé que chez les femmes avec un sex ratio de 1,39 chez les patients qui ont stoppé le traitement et de 0,48 chez ceux qui l'ont poursuivi ($p = 0,04$). (Tableau II)

3.3.2/ Selon l'indication du traitement

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les différents sous-groupes correspondant aux différentes indications de traitement. Le Rivaroxaban était globalement plutôt poursuivi dans les indications FANV et de TVP + EP (tableau II). Dans le cas de la poursuite du traitement pour un ETEV, on note que le Rivaroxaban a été prescrit pour des ETEV à répétition dans 7 cas sur 9.

Aucun des patients traités dans le cadre d'une thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique n'a poursuivi le traitement.

Concernant les indications hors AMM, représentées par la chirurgie vasculaire, la plupart avait stoppé leur traitement AOD au cours du suivi de 2 ans. (Tableau II)

3.3.3/ Association à un antiagrégant plaquettaire (AAP)

Dix patients présentaient une association Rivaroxaban/antiagrégant plaquettaire. Neuf des dix patients étaient sous Rivaroxaban dans le cadre d'un pontage artériel périphérique ou une thrombose artérielle périphérique. Quatre de ces patients présentaient une FANV associée.

Un patient a été traité conjointement par Rivaroxaban 15 mg/jour et Aspirine 75mg/jour dans les suites d'un AVC sur FANV. Ce patient était précédemment sous Clopidogrel pour sténose carotidienne.

Sept des patients chez qui un AAP était associé au Rivaroxaban ont arrêté ce dernier durant la période des deux ans.

De manière statistiquement significative, il n'existait pas de corrélation entre l'arrêt du traitement et l'association avec un APP sur cet échantillon minime ($p=0,5$). (Tableau II)

3.3.4/ Evénements indésirables attribués au Rivaroxaban

Quinze événements indésirables ont été identifiés, comme précédemment décrit. La survenue d'un événement indésirable n'a pas été corrélée à l'arrêt du Rivaroxaban. (Tableau II)

3.3.5/ Survenue d'un accident ischémique cérébral

La survenue d'un AIT/AVC par cause de FANV était à l'origine d'une primoprescription de Rivaroxaban chez 12 patients. Sept patients ont poursuivi ce traitement à 2 ans alors que chez 5 de ces patients, le traitement a été stoppé (insuffisance rénale $n=2$, hématuries $n=1$, mise en évidence d'un thrombus VG $n=1$, risque de chute majoré $n=1$). Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative ($p=0,34$). (Tableau II)

3.3.6/ Exposition préalable à d'autres anticoagulants

Le fait d'avoir déjà été traité par un autre anticoagulant (AVK, HNF, HBPM, autres AOD), n'était pas non plus associé à une fréquence statistiquement significativement différente d'arrêt ou de poursuite du Rivaroxaban à 2 ans de la primoprescription ($p=1$).

3.3.7/ Fonction rénale

La fonction rénale a pu être calculée selon la formule de Cockcroft & Gault chez 61 patients chez qui le Rivaroxaban avait été primo-prescrit du fait principalement du manque de données concernant son poids. 22 patients avaient une clairance de la créatinine classée en insuffisance rénale ≤ 59 ml/min (stade insuffisance rénale > 2). Il existait une forte tendance à la déprescription du Rivaroxaban chez ces patients au terme des 2 ans de suivi puisque 18 de ces patients ont vu leur traitement stoppé ($p=0,018$). (Tableau II)

3.3.8/ Risque thromboembolique artériel

Sur les 46 patients ayant bénéficié d'une primoprescription dans le cadre d'une FA, 4 patients avaient un CHA2DS2VASc ≤ 1 . Deux patients ont poursuivi ce traitement et 2 patients ont vu leur traitement stoppé. (Tableau II)

Tableau II : Description de la population d'étude selon la poursuite ou l'arrêt du RIVAROXABAN au terme d'un suivi de 2 ans.

	TOTAL	RIVAROXABAN stoppé	RIVAROXABAN poursuivi	p
	n=78	n=44	n=34	
Âge, moyenne (écart-type)	71,7 (14,1)	70,5 (15,4)	73,4 (12,4)	0,37 ^a
Hommes, n (%)	36 (46,1)	25 (56,8)	11 (32,3)	0,04 ^b
Indication du traitement, n (%)				
FA	46 (59)	24 (54,5)	22 (64,7)	0,08 ^b
TVP	5 (6,4)	3 (6,8)	2 (5,9)	
TVP + EP	11 (14,1)	4 (9,1)	7 (20,6)	
Chirurgie orthopédique programmée	5 (6,4)	5 (11,4)	0	
Hors AMM	10 (12,8)	8 (18,2)	2 (5,9)	
Antiagrégant plaquettaire associé, n (%)	10 (12,8)	7 (15,9)	3 (8,8)	0,5 ^b
Patients avec événements indésirables attribués au traitement, n (%)	15 (19,2)	9 (20,4)	6 (17,6)	1 ^b
AVC/AIT à la prescription, n (%)	12 (15,4)	5 (11,3)	7 (20,6)	0,34 ^b
ATCD d'autres anticoagulants (AVK, héparines, autres AOD)	13 (16,7)	7 (15,9)	6 (17,6)	1 ^b
	TOTAL	RIVAROXABAN stoppé	RIVAROXABAN poursuivi	p
	n=61	n=43	n=28	
Insuffisance rénale à l'initiation du traitement mesurée par Cockcroft & Gault > stade 2 (≤59ml/min), n (%)	22 (36)	18 (41,8)	4 (14,2)	0,018 ^b

	TOTAL	RIVAROXABAN stoppé	RIVAROXABAN poursuivi	p
	n=46	n=24	n=22	
CHA₂DS₂VASc ≤1, n (%)	4 (8,7)	2 (8,3)	2 (9,1)	1 ^b

^a test de Student; ^b test de Fischer

3.3.8/ Age du médecin traitant

La majorité des médecins traitants répondants au questionnaire se situaient dans la tranche d'âge 41- 60ans. Il n'existait pas de disparité de leur âge selon si le patient avait arrêté ou poursuivi le Rivaroxaban (Tableau III) ($p=0.86$) (figure 8)

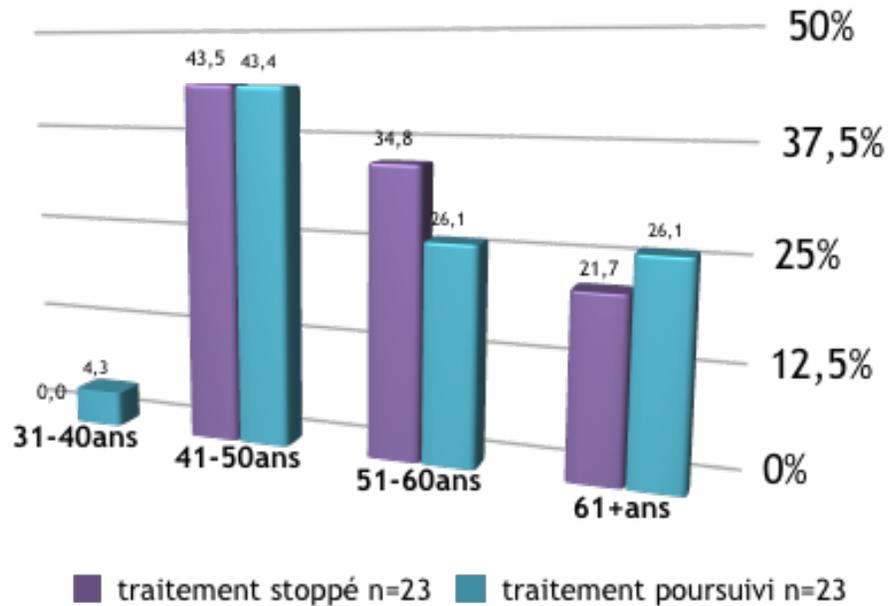


Figure 8 : Tranches d'âge des médecins traitants répondants (n=46) selon la poursuite ou non du Rivaroxaban.

3.3.9/ Mode d'exercice du médecin traitant

67,4% des médecins répondants au questionnaire exerçaient dans un cabinet de groupe (Figure 9). Un seul médecin déclaré comme médecin traitant exerçait en EHPAD. Il existait une tendance à voir le traitement par Rivaroxaban interrompu chez les médecins exerçant en cabinet de groupe (78,3% vs. 56,5%) sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p=0,2$). (Tableau III)

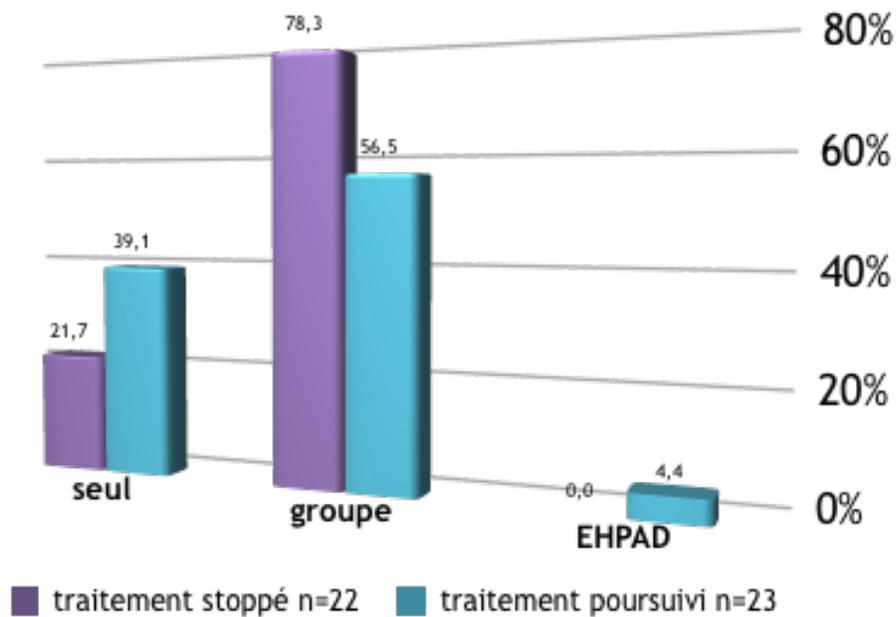


Figure 9 : Mode d'exercice des médecins traitants répondants (n=46) selon la poursuite ou non du traitement par Rivaroxaban.

3.3.10/ Milieu d'exercice du médecin

Dix-huit médecins traitants exerçaient en milieu rural, 18 en milieu urbain, et 10 en milieu semi-rural. Une tendance à conserver le traitement en milieu urbain était observée alors qu'une tendance à le stopper était observée en milieu semi-rural (figure 10). Toutefois, la corrélation entre milieu d'exercice et poursuite du traitement n'était pas statistiquement significative ($p=0.18$). (Tableau III)

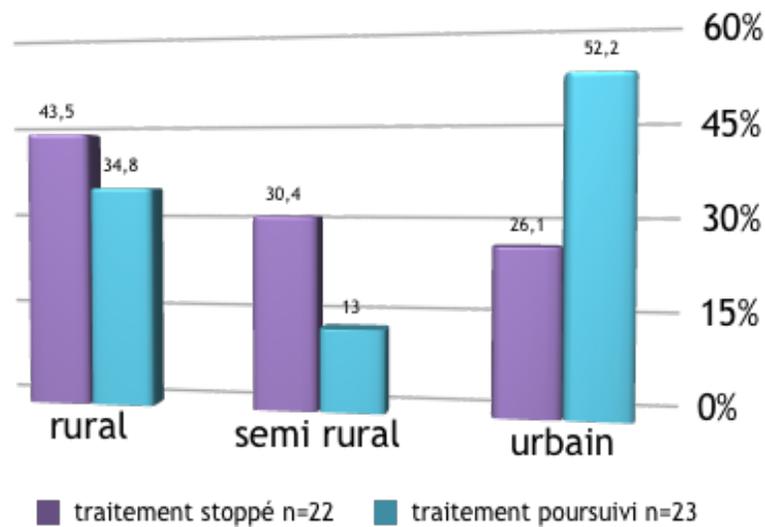


Figure 10 : Milieu d'exercice des médecins traitants répondants (n=46) selon la poursuite ou non du traitement par Rivaroxaban.

3.3.11/ Formations sur les AOD faites par les médecins traitants

Seuls 2 médecins relatent n'avoir jamais effectué de formations sur les AOD. 71,7% ont participé à une formation médicale continue. 52,2% ont effectué cette formation par l'intermédiaire d'une revue scientifique, 10,9% via un groupe d'échange de pratique. Environ un médecin sur trois (32,6%) a reçu une visite médicale concernant le traitement par AOD (Figure 11).

Encore une fois, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les différents moyen de formation et en regard de la poursuite ou non du traitement (p= 0,42).

On note que les occurrences de formations sont plus nombreuses dans le groupe où le traitement a été stoppé. Les FMC mais aussi la visite médicale étaient plus fréquentes dans ce groupe, avec respectivement 82,6% vs. 60,9% et 43,5 vs. 21,7%. (Tableau III)

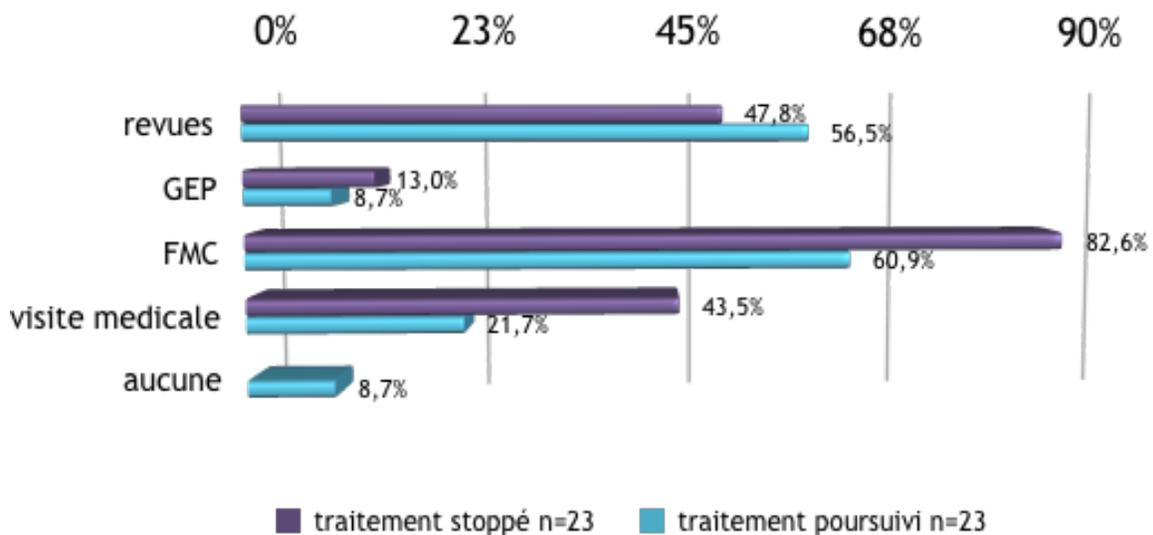


Figure 11 : Moyens de formations sur les AOD des médecins traitants répondeurs (n=46) selon la poursuite ou non du traitement par Rivaroxaban.

3.3.12/ Evolution de la perception des AOD

Au cours de ces 2 ans de suivi, la grande majorité des médecins ont vu leur opinion se positiver quant aux AOD (80,4%) (Tableau III). Aucun médecin n'avait d'opinion s'étant négativée. Cette proportion était retrouvée que le Rivaroxaban ait été stoppé au cours du suivi (82,6%) ou non (78,3%) ($p=1$) (figure 12).

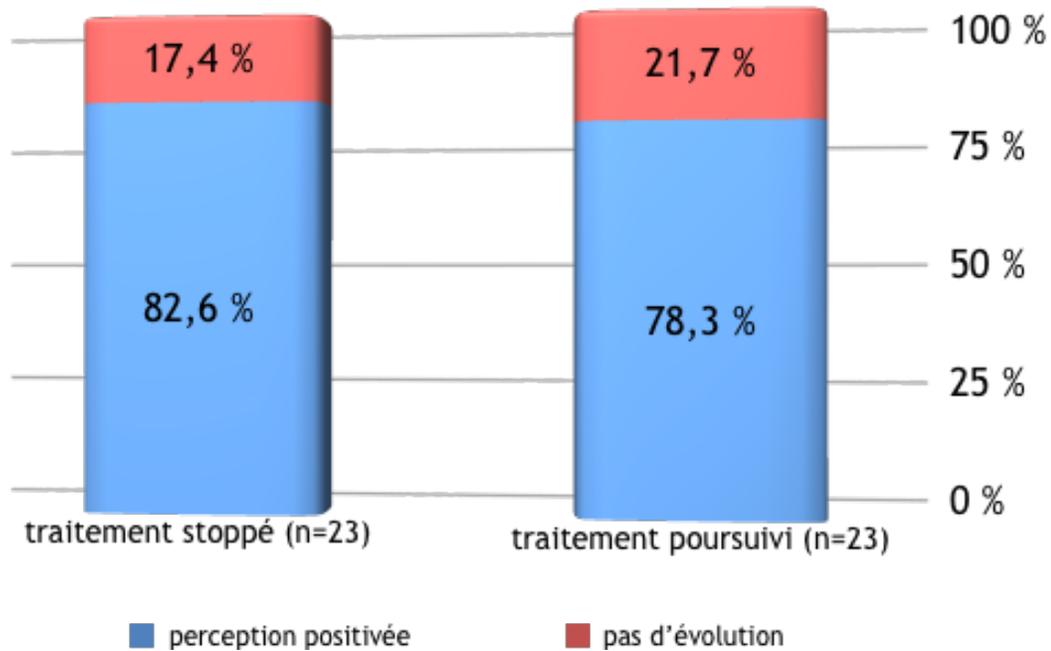


Figure 12 : Evolution de l'opinion sur les AOD des médecins traitants répondeurs (n=46) selon la poursuite ou non du traitement par Rivaroxaban.

3.3.13/ Considération sur un éventuel arrêt du traitement

Peu de médecin traitant (13%) ont envisagé au cours de cette période de suivi de 2 ans de déprescrire le traitement par Rivaroxaban. Chez les patients chez qui le Rivaroxaban a été stoppé (quel que soit le médecin déprescripteur), les médecins traitants étaient partagés puisque 39,2% relataient ne jamais avoir

envisagé d'interrompre le traitement et 47,8% ne se prononçaient pas sur la question. Chez les patients chez qui le Rivaroxaban a été poursuivi, leur médecin traitant étaient 82% à n'avoir jamais envisagé une déprescription. Cette différence entre les deux groupes apparaissait comme significative ($p=0,002$) (Tableau III).

Les 13% de médecins ($n=6$) ayant envisagé de déprescrire le traitement (qu'il ait été déprescrit ou non) ne l'ont pas effectué car ils rapportaient ne pas souhaiter remettre en cause la prescription d'un confrère.

En étudiant dans le détail ces 6 cas :

- Un premier patient traité pour une FANV a vu son traitement stoppé du fait d'un décès consécutif à une néoplasie sous-jacente.
- Le deuxième patient chez qui le Rivaroxaban avait été instauré pour une FANV avait une polyarthrite rhumatoïde. Le traitement a été poursuivi. La raison pour laquelle il a été envisagé de déprescrire ce traitement n'a pas été mentionnée.
- Le troisième patient avait présenté une thrombose d'un pontage artériel fémoral sous double AAP. Le traitement par Rivaroxaban mis en place par le chirurgien vasculaire a aussi été arrêté par la suite par ce même médecin pour cause de mauvaise observance.
- Le quatrième patient avait une néoplasie sous-jacente. Le Rivaroxaban instauré pour une FANV a été stoppé par son oncologue du fait d'une insuffisance rénale consécutive à son traitement par chimiothérapie.
- Le cinquième patient chez qui le Rivaroxaban avait été instauré pour une FANV a subi des événements indésirables de type épistaxis. Le traitement a été poursuivi.

- Le dernier patient chez qui le Rivaroxaban avait été instauré suite à un AIT et découverte de FANV a poursuivi son traitement. Le médecin traitant avait envisagé de stopper le traitement suite à un épisode d'anémie occulte.

Tableau III: descriptions des réponses aux questionnaires selon la poursuite ou l'arrêt du RIVAROXABAN au terme d'un suivi de 2 ans

	TOTAL	RIVAROXABAN stoppé	RIVAROXABAN poursuivi	p
	n=46	n=23	n=23	
Opinion des MT vis-à-vis des AOD, n (%)				
positivée	37 (80,4)	19 (82,6)	18 (78,3)	1 ^b
pas d'évolution	9 (18,6)	4 (17,4)	5 (21,7)	
négative	0	0	0	
Age du médecin traitant, n (%)				
31-40ans	1 (2,2)	0	1 (4,4)	0,86 ^b
41-50ans	20 (43,5)	10 (43,5)	10 (43,4)	
51-60ans	14 (30,4)	8 (34,8)	6 (26,1)	
> 61ans	11 (23,9)	5 (21,7)	6 (26,1)	
Mode d'exercice du médecin traitant, n (%)				
seul	14 (30,4)	5 (21,7)	9 (39,1)	0,2 ^b
groupe	31 (67,4)	18 (78,3)	13 (56,5)	
EHPAD	1 (2,2)	0	1 (4,4)	
Milieu d'exercice du médecin traitant, n (%)				
rural	18 (39,1)	10 (43,5)	8 (34,8)	0,18 ^b
semi-rural	10 (21,8)	7 (30,4)	3 (13)	
urbain	18 (39,1)	6 (26,1)	12 (52,2)	
Formations effectuées sur AOD par les médecins traitants, n (%)				
revues	24 (52,2)	11 (47,8)	13 (56,5)	0,42 ^b
GEP*	5 (10,9)	3 (13)	2 (8,7)	
FMC**	33 (71,7)	19 (82,6)	14 (60,9)	
visite médicale	15 (32,6)	10 (43,5)	5 (21,7)	
aucune	2 (4,3)	0	2 (8,7)	

Médecins traitants ayant envisagé de déprescrire le traitement, n (%)

oui	6 (13)	3 (13)	3 (13)	0,001 ^b
non	28 (60,9)	9 (39,2)	19 (82,6)	
ne se prononcent pas	12 (26,1)	11 (47,8)	1 (4,4)	

- groupe d'échange de pratique; ** Formation médicale continue; ^b test de Fischer

V. DISCUSSION

Après 2012, l'essor des AOD faisaient réagir la presse médicale suite à la publication d'articles faisant part d'effets indésirables graves. Le syndicat des jeunes biologistes médicaux qualifiait même leur mise sur le marché « d'aberration médicale » (41). Le prix de ces médicaments était aussi décrié puisque beaucoup plus cher qu'un traitement par AVK conventionnel.

C'est dans ce contexte que la HAS avait publié des recommandations quant à la prescription de ces molécules invitant les médecins à ne les prescrire que sous certaines conditions, en deuxième intention après les AVK.

Malgré ces recommandations, bon nombre de médecins ont commencé à primoprescrire ces molécules. Au cours de la période du 1/10/2012 au 30/09/2013, d'après les données de la SNIIRAM, les médecins généralistes représentaient 30,9% des primoprescripteurs d'AOD, les hospitaliers 32,6%, les cardiologues libéraux 23,7% et 12,8% pour les autres spécialités libérales (42).

Même s'ils représentaient environ le tiers des primoprescripteurs, les médecins généralistes étaient quant à eux plus prudents au regard du manque de recul et de l'absence d'antidote. Ils suivaient néanmoins majoritairement leur confrère une fois la primoprescription réalisée (43).

Partant d'une population hospitalière, cette étude visait à connaître le devenir d'une primoprescription de Rivaroxaban en ambulatoire.

1/ Résultats principaux

1.1/ Population cible

Dans cette étude, l'âge moyen des patients sous Rivaroxaban dans le groupe « primoprescription » étaient de 71,7+/-14,1ans. Dans l'étude Xantus (34) la moyenne d'âge était similaire avec 71,5+/-10ans et l'âge médian était de 73 ans dans l'étude Rocket AF (16). Le sex-ratio dans l'ensemble de notre population était de 0,66 et de 0,59 dans l'étude Xantus.

Dans cette étude, la clairance de la créatinine était inférieure à 60ml/min chez 36% des patients du groupe primoprescription. Dans l'étude Xantus, 9,3% des patients ont une clairance inférieure à 50ml/min (34). Dans l'étude de cohorte CACAO portant sur des patients ambulatoires français, 21,2% des patients sous AOD avaient une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min (44). La différence observée pourrait être expliquée en partie par les patients dont la clairance est située entre 50 et 60ml/min. La seconde hypothèse repose sur le fait que la clairance a été calculée dans notre étude au cours d'une hospitalisation, donc chez des patients probablement plus fragiles, avec plus de comorbidités.

Le CHA_2DS_2VASc n'a pas été calculé de façon précise dans cette étude du fait du manque de certaines données. Il était néanmoins possible de déterminer s'il était inférieur ou égal à 1 et cela concernait 8,7% des patients traités par Rivaroxaban pour une FANV. Le pourcentage de ces patients était légèrement plus élevé dans l'étude Xantus (12,7%) et dans NACORA-BR (14,9%) (37).

L'indication principale du Rivaroxaban était la fibrillation atriale avec 59% des primoprescriptions. Dans l'étude NACORA-BR, cette proportion était moindre avec 46,4% en sachant que les indications orthopédiques, les contre-indications et les non-indications étaient exclues. D'après les données de la SNIRAAM au dernier trimestre 2012, la FANV représentaient 39,9% des prescriptions des AOD,

ce dernier chiffre étant à nuancer puisque 41,6% des prescriptions n'avaient pas de diagnostic identifiable (42). Dans notre étude la proportion de patients traités pour une FANV est plus élevée par rapport aux études internationales menées, probablement par le fait du faible échantillonnage.

Le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (TVP+/-EP) représentait quant à lui 20,5% des primoprescriptions hospitalières sensiblement en accord avec les 25,9% dans NACORA-BR.

Une part non négligeable de primoprescriptions était aussi effectuées hors AMM (12,4%). Il s'agissait de traitement instauré suite à des procédures de revascularisation dans le cadre de pathologies artérielles du membre inférieur. Des études sont actuellement en cours dans ce domaine et devraient donner lieu à communications et publications dans les mois qui viennent (22,24).

Le traitement par Rivaroxaban lorsqu'il était prescrit avant l'hospitalisation était principalement initié par les cardiologues libéraux ou hospitaliers (22,9%) suivis des médecins généralistes (8,5%). Le fait de n'avoir pu déterminer le primoprescripteur dans 59% de ces cas amène à prendre ces résultats avec beaucoup de prudence et pourrait expliquer la différence observée avec l'étude NACORA-BR où les omnipraticiens libéraux représentent 39,8% des primoprescripteurs de Rivaroxaban (37).

Les primoprescripteurs hospitaliers étaient largement représentés par les cardiologues et les neurologues du fait des indications dans la FANV et les AVC sur FANV. Ceux-ci semblaient plutôt suivre les recommandations de l'ESC plutôt que celles de la HAS en 2012 puisque 80% des patients naïfs de tout anticoagulants se sont vu proposer le Rivaroxaban en première intention sans essai d'AVK préalable.

Chez tous les patients hospitalisés recevant le Rivaroxaban (n=166), les posologies étaient globalement respectées en fonction de l'indication et de leur fonction rénale. Le taux d'erreur posologique variait peu selon la formule de calcul de clairance de la créatinine, MDRD ou Cockroft & Gault (14,8%). Pour comparaison, ce taux d'erreur dans la cohorte néerlandaise de l'étude XANTUS atteignait 8,3% (45).

La majorité des erreurs posologiques allait dans le sens du sous-dosage traduisant plutôt un signe de prudence si l'on considère que les patients « primoprescription » étaient plus âgés que la population initiale (naïfs et non naïfs en AOD) (âge médian de 84 ans) et que leur clairance de la créatinine était comprise dans une zone grise comprise entre 51ml/min et 60ml/min pour 82% d'entre eux.

La formule de la clairance selon Cockroft & Gault a été calculée à posteriori puisque le laboratoire de l'hôpital affichait les résultats selon le formule MDRD. Il a été jugé utile de le faire puisque d'une part le MDRD surestime le débit de filtration glomérulaire chez les sujets très maigres et que toutes les études d'évaluation du Rivaroxaban se basaient sur le formule du Cockroft & Gault (46,47).

Dans cette étude, pour l'ensemble des patients (n=166), il était relevé sur une période de suivi de deux ans 28 patients ayant subi des effets indésirables pouvant être attribués au traitement par Rivaroxaban soit 16,8% de l'ensemble des patients sous Rivaroxaban. Cela représente une incidence d'effets indésirables proche de 8,5 % patients-année. En comparaison dans l'étude prospective en vie réelle Xantus, ce taux atteint 19,3% (34), démontrant que bon nombre d'effets secondaires dans cette étude, probablement les saignements mineurs, n'ont pas été recueillis.

On notera que 2 patients (représentant 0,6% patients-année) ont présenté une hémorragie cérébrale, dont une fatale. Dans Xantus, ce taux était comparable avec 0,4% patient-années.

Dans NACORA-BR, les proportions de saignements majeurs étaient de 13,6% pour les hémorragies intracrâniennes, 37,9% pour les hémorragies gastro-intestinales et de 48,5% pour les autres. Une même tendance est observée dans notre étude avec 7,1% d'hémorragies intracrâniennes, 21,4% d'hémorragies gastro-intestinales et 64,4% pour les hémorragies d'autres origines.

Dans notre étude, la coprescription d'un AAP semblait influencer modérément la survenue de saignement puisque 18% des patients (n=5) ayant eu un effet indésirable avaient aussi une prescription d'aspirine.

1.2/ Arrêt du traitement par Rivaroxaban primoprescrit à l'hôpital

La primoprescription de Rivaroxaban à l'hôpital Nord-Ouest de Villefranche-sur-Saône a concerné dans cette étude 80 patients entre septembre 2012 et mars 2014. Plus de la moitié de ces primoprescriptions (55%) ont été arrêtées dans les deux ans suivant la primoprescription initiale ce qui paraît être un chiffre élevé au regard d'autres études de grandes échelles, en vie réelle. Un chiffre sensiblement similaire dans l'indication FANV était aussi retrouvé à 2 ans dans notre étude (52%) alors que le taux de persistance du Rivaroxaban dans l'étude Xantus avoisine les 80% à 1 an.

Des taux de persistance du traitement par Rivaroxaban moindres étaient retrouvés dans d'autres études, comme une étude de cohorte canadienne où ce taux à 6 mois était de 68% (48).

Ce taux d'arrêt du Rivaroxaban dans notre étude pourrait être expliqué par le fait que la primoprescription a été effectuée lors d'une hospitalisation à la différence de l'étude Xantus. L'âge moyen des patients est sensiblement le même, mais leur fonction rénale paraît plus altérée que dans la cohorte internationale témoignant probablement de comorbidités plus fréquentes et d'une plus grande fragilité des patients. Or plusieurs études dont la vaste étude de cohorte française CACAO ont montré que les AVK étaient plus volontiers prescrits chez les patients insuffisants rénaux et/ou polyopathologiques (44). Des switches pour les AVK durant la période de suivi sont sans doute corrélés à ce faible taux de persistance. De plus, le suivi était deux fois plus long dans notre étude que dans XANTUS. On peut ainsi logiquement supposer que cela engendre une augmentation croissante d'arrêt du traitement.

1.3/ Facteurs associés à l'arrêt du traitement

Devant ce taux d'arrêt important, il était nécessaire de rechercher des facteurs prédisposant à la déprescription du Rivaroxaban. Ces facteurs pouvaient être liés au patient lui-même ou au médecin déprescripteur.

L'âge des patients ne semblait pas être un facteur associé à l'arrêt du Rivaroxaban ($p=0.37$).

L'indication du traitement ne semblait pas non plus être un facteur déterminant. Concernant les indications hors AMM représentées par les revascularisations artérielles de membres inférieurs, il n'a pu être déterminé si ces patients étaient inclus dans un protocole spécifique de recherche.

Le fait d'être un homme paraissait quant à lui être associé à l'arrêt du Rivaroxaban ($p=0,04$).

La coprescription d'un AAP, la survenue d'effets indésirables imputables au Rivaroxaban, un antécédent d'exposition à un autre anticoagulant ou un faible

risque thrombotique artériel (CHADSVASC<1) ne semblaient pas être associés à la déprescription du Rivaroxaban. Il n'existait pas non plus de corrélation avec un diagnostic d'AIT ou d'AVC à l'initiation du traitement, question posée puisque dans NACORA-BR, les prescriptions d'AOD étaient moindres chez les patients aux antécédents d'AVC (37).

Seule une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min à l'initiation du traitement était associée à une déprescription de l'AOD ($p= 0,018$) traduisant la prudence des prescripteurs vis-à-vis des contre-indications de ce médicament.

Une étude de suivi publiée en 2016 montrait que dans l'indication de FANV, le taux d'arrêt d'un traitement par AVK pouvait atteindre 47% à 4 mois de suivi. L'interruption de ce type de traitement était plus fréquente lorsque les patients avaient présenté un événement hémorragique. Il semblait aussi que la prescription d'un AOD était associée à un taux d'arrêt des anticoagulants moindre en comparaison des AVK (49).

Sur les 46 médecins traitants répondants, une très grande majorité (80,4%) a vu son opinion se positiver vis-à-vis des traitements par AOD. Une étude menée sur des médecins généralistes libéraux français entre décembre 2012 et mai 2013 concluait à une certaine retenue de leur part au regard du manque de recul concernant le risque hémorragique et l'absence d'antidote disponible (50). L'étude de la CNAM fin 2013 contrebalançait ces affirmations au vu de l'envolée de prescriptions d'AOD durant le dernier trimestre de 2012 (51) et vient conforter les résultats obtenus dans notre étude.

Aucun des facteurs liés au médecin traitant (âge, mode d'exercice, milieu d'exercice, type de formations exercées sur les AOD) ne paraissaient influencer la décision de poursuivre ou non le traitement par Rivaroxaban initié à l'hôpital.

On retiendra que 13% des médecins ont envisagé à un moment déprescrire ce traitement sans le faire. Le frein principal était qu'ils ne souhaitent pas remettre en cause la prescription d'un confrère faisant autorité dans sa spécialité.

En 2014, une étude menée sur les praticiens adhérents à la société française de médecine générale montrait que plus d'un généraliste sur deux avaient déjà arrêté un traitement par AOD au profit d'un AVK du fait de la balance bénéfique/risque, du coût et des potentiels événements indésirables de ce type de traitement (52).

En 2013, les freins à leur prescription étaient essentiellement représentés par l'absence d'antidote, le manque de recul et la gestion incertaine des événements hémorragiques (43).

Dans cette étude, la déprescription du Rivaroxaban n'était le fait du médecin généraliste que dans moins d'un cas sur cinq.

On retiendra aussi qu'un tiers des médecins interrogés utilise la visite médicale comme outil de formation même si cette dernière n'est pas la plus fiable d'un point de vue scientifique et influence largement les prescriptions des médecins généralistes (53,54).

2/ Limites de l'étude

Un des biais de cette étude est un biais de recrutement du fait de la sélection de l'échantillon choisi, celui des patients ayant eu une prescription de Rivaroxaban au centre hospitalier de Villefranche-sur-Saône. Ce dernier, bien qu'exhaustif, ne

pourrait être représentatif de la population générale des patients hospitalisés au même moment du fait de son caractère monocentrique.

Il eût aussi été intéressant d'effectuer la même étude sur le Dabigatran afin de pouvoir mieux cerner la problématique des AOD en général.

La taille plutôt modeste de l'échantillon peut aussi être considérée comme une limite de cette étude quant à son interprétation et ses conclusions, notamment pour les objectifs secondaires, puisqu'ils ne concernaient qu'environ la moitié de l'échantillon de départ.

Des biais d'information peuvent aussi figurer parmi les faiblesses de cette étude. En effet, le recueil des données sur 2 ans a pu être effectué grâce au dossier médical informatisé si tant est que le patient soit retourné à l'hôpital (hospitalisation ou consultation). C'est dans cette optique que le questionnaire au médecin traitant a permis de compléter certaines informations manquantes. Même si le taux de réponse est considéré comme correct avec 57,5% de médecins répondants, certaines informations sont probablement absentes. En outre, ces questionnaires pourraient être à l'origine d'un biais de minimisation sur les critères secondaires de jugement si l'on considère que les médecins des patients ayant interrompu leur traitement étaient moins répondants que les autres.

Certains paramètres auraient aussi mérité d'être relevés : score HAS Bled, traitements associés (autres qu'AAP), calcul affiné du CHA₂DS₂VASc. Peut-être auraient-ils permis d'établir une association avec la poursuite ou l'arrêt du traitement par Rivaroxaban au cours du suivi.

VI. CONCLUSION

Les AOD sont devenus en quelques années des molécules de référence en matière de prescription d'anticoagulation orale. Bien que la HAS ait formulé des recommandations lors de leur mise sur le marché français quant à leur indication en seconde intention, leur prescription n'a cessé de croître, avec les cardiologues comme initiateurs principaux.

L'étude réalisée visait à établir le taux de poursuite à deux ans d'un traitement par Rivaroxaban initié chez des patients au cours d'une hospitalisation au centre hospitalier de Villefranche-sur-Saône, et ce, grâce à l'étude de leur dossier médical informatique hospitalier et aux données déclaratives de leur médecin traitant. Cette étude tendait aussi à examiner les facteurs associés à une déprescription de ce traitement.

Les résultats obtenus montrent entre 2012 et 2014 un taux de poursuite assez faible du Rivaroxaban à deux ans, avec des résultats sensiblement similaires pour toutes indications confondues.

Il semble que ce résultat soit principalement associé à la fonction rénale du patient et par extrapolation à l'état de fragilité de ce dernier. Les différentes caractéristiques du médecin traitant ne s'avèrent quant à elles pas avoir d'influence quant à la poursuite ou l'arrêt de ce traitement, surtout si l'on considère que la plupart des médecins déprescripteurs sont des spécialistes hors médecine générale.

Il semble enfin que ces résultats pourraient être nuancés par l'amélioration du jugement des médecins traitants vis-à-vis des AOD ces dernières années.

Les dernières études internationales en vie réelle tendent à démontrer l'efficacité, le profil de sécurité du Rivaroxaban et sa meilleure adhérence. D'autres études en cours semblent aussi mener vers un élargissement de ses indications.

Il est donc fort à parier que ce type de molécules pourrait à l'avenir remplacer les AVK même si leur coût et l'absence d'antidote encore validé reste un frein pour certains praticiens.

BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitaminé K. AFSSPAS ; 2008 Sep.
2. Fiessinger J-N, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H, Francis CW, Eriksson H, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):681–9.
3. ANSM. Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM; 2006 Feb [cited 2017 Jun 16]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>
4. ten Cate V, ten Cate H, Verheugt FWA. The Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF): Exploring the changes in anticoagulant practice in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2016 Oct;24(10):574–80.
5. ANSM. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban) - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Jun 23]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communique>
6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Sep 15;370(9591):949–56.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost JTH*. 2007 Nov;5(11):2178–85.
8. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2776–86.

9. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2765–75.
10. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Mar 6;375(9717):807–15.
11. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2487–98.
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
13. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
14. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799–808.
16. 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 Sep 8;365(10):883–91.
17. 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 Sep 17;361(12):1139–51.
18. 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 Sep 15;365(11):981–92.
19. Plosker GL. Rivaroxaban: a review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs*. 2014 Mar;74(4):451–64.
20. Rédaction Prescrire. Rivaroxaban 2.5 mg. No justification for using this

anticoagulant after an acute coronary syndrome. *Prescrire Int.* 2014 Oct;23(153):229–32.

21. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1409–24.
22. U.S. National Library of medicine. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Jun 23]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424>
23. Bayer AG Communications and Public Affairs. Phase III COMPASS study with Bayer's Rivaroxaban in Patients with Coronary or Peripheral Artery Disease Shows Overwhelming Efficacy and Meets Primary Endpoint Early [Internet]. [cited 2017 Jun 23]. Available from: [http://www.news.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/BAF21410A6C41901C12580C10052A834/\\$File/2017-0041E.pdf?open&mod=08.02.2017_16:43:04](http://www.news.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/BAF21410A6C41901C12580C10052A834/$File/2017-0041E.pdf?open&mod=08.02.2017_16:43:04)
24. U.S. National Library of medicine. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects With Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremities - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Jun 23]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504216>
25. Rédaction *Prescrire*. Rivaroxaban and atrial fibrillation: continue to use warfarin or in some cases, dabigatran. *Prescrire Int.* 2012 Nov;21(132):257–60.
26. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Andrès E. Anticoagulation de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants chez la personne âgée: les limites de «l'Evidence-Based Medicine». *Médecine Thérapeutique.* 2014;20(1):3–14.
27. Vogel T, Lang P-O, Kaltenbach G, Karcher P. [The use of the new direct oral anticoagulants among older subjects: The limits of the evidence-based medicine?]. *Rev Med Interne.* 2015 Dec;36(12):840–2.
28. ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM; 2012 Apr [cited 2017 Jun 16]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>

29. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) - Recherche Google [Internet]. [cited 2017 Jun 16]. Available from: https://www.google.fr/search?q=Fibrillation+auriculaire+non+valvulaire.+Quelle+place+pour+les+anticoagulants+oraux+non+antivitamine+K+%3A+apixaban+%28Eliquis%C2%AE%29%2C+dabigatran+%28Pradaxa%C2%AE%29+et+rivaroxaban+%28Xarelto%C2%AE%29&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab&gfe_rd=cr&ei=rL5DWemABYbBaNXRpZgB
30. Krieger C. Les médecins face aux nouveaux anticoagulants oraux : enquête prospective en Alsace [Internet]. Univeristé de Strasbourg; 2013 [cited 2017 Jul 28]. Available from: <http://www.theseimg.fr/1/node/182>
31. Rédaction Prescrire. Idarucizumab : ne pas trop compter dessus comme antidote du dabigatran. Prescrire. 2016 Jul;36(393):494–9.
32. Rédaction Prescrire. Dabigatran: gastrointestinal ulcers. Prescrire Int. 2014 Jul;23(151):186.
33. Rédaction Prescrire. Dabigatran and mechanical valves: less effective and more risky than warfarin. Prescrire Int. 2013 May;22(138):128.
34. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016 Apr 7;37(14):1145–53.
35. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Haupt V, Schneider J, et al. XALIA: rationale and design of a non-interventional study of rivaroxaban compared with standard therapy for initial and long-term anticoagulation in deep vein thrombosis. Thromb J. 2014;12:16.
36. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315–52.
37. CNAMTS. Étude “en vie réelle” du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés). 2014 Jun 23;
38. ANSM. Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d’un médicament antivitamine K (AVK) vers un

anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation. Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch Etude NACORA-Switch. 2014 Jun; Available from: <http://ansm.sante.fr/content/download/64711/828903/version/4/file/NACORA+-etude+ANSMjuillet2014.pdf>

39. 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 Oct 7;37(38):2893–962.
40. ANSM. Les anticoagulants en France : Etudes et surveillance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Sep 3]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0)
41. Salvestroni J. Un syndicat de biologistes alerte sur les dangers des nouveaux anticoagulants. *Le Monde.fr* [Internet]. 2013 Sep 20 [cited 2017 Jul 17]; Available from: http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/20/un-syndicat-de-biologistes-alerte-sur-les-dangers-des-nouveaux-anticoagulants_3482081_1651302.html
42. ANSM. Commission de suivi du rapport bénéfice risque des produits de santé - compte rendu de réunion du 26 novembre 2013 [Internet]. [cited 2017 Jul 17]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8a79f6006082e61086459f16055d852e.pdf
43. Kozłowska A. Déterminants de l'appropriation et de la prescription de nouveaux médicaments par les médecins généralistes en France: l'exemple des nouveaux anticoagulants oraux. Université de Versailles saint Quentin en Yvelines; 2013.
44. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Calafiore M, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLOS ONE*. 2017 avr;12(4):e0175167.
45. Pisters R, van Vugt SPG, Brouwer MA, Elvan A, Ten Holt WL, Zwart P a. G, et al. Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. 2017 Jul 3;

46. Froissart M. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb 9;16(3):763–73.
47. Barra S, Providência R, Faustino C, Paiva L, Fernandes A, Leitão Marques A. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI Formulae in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Which one Should be Used for Risk Stratification? *J Atr Fibrillation*. 2013 Nov;6(3):896.
48. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, Atzema C, Eisenberg MJ, Tu JV, et al. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 2017 Mar 12;
49. Kachroo S, Hamilton M, Liu X, Pan X, Brixner D, Marrouche N, et al. Oral anticoagulant discontinuation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Manag Care*. 2016 Jan 1;22(1):e1-8.
50. Krieger C, Stephan D, Aleil B. [Prospective study of the new oral anticoagulants in private practice: cautious optimism]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015 Apr;64(2):68–75.
51. CNAM. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation [Internet]. 2013 Nov [cited 2017 Jun 16]. Available from: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:psK1exMN3kcJ:an.sm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b-ab>
52. Mear F-X. Les nouveaux anticoagulants oraux : modalités de prescription et perception par les généralistes [Internet]. Université de Nantes; 2014 [cited 2017 Jul 28]. Available from: http://www.sfmng.org/publications/les_theses/les_nouveaux_anticoagulants_oraux_modalites_de_prescription_et_perception_par_les_generalistes.html
53. Mason A. New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Feb;33(1):1–10.
54. McGettigan P, Golden J, Fryer J, Chan R, Feely J. Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Feb;51(2):184–9.

ANNEXES

Questionnaire suivi à 2 ans d'un traitement par RIVAROXABAN

Votre patient M. XXX, né le XXX, a été hospitalisé à l'Hôpital Nord Ouest de Villefranche sur Saône en XXX, où un traitement par XARELTO (RIVAROXABAN) lui a été prescrit.

1/ A votre connaissance, ce traitement a-t-il été arrêté avant le XXX?

- Oui
- Non
- Ne sait pas ; merci de préciser :
 - Changement de médecin traitant/perdu de vue
 - Autre :

Si le traitement n'a pas été arrêté ou que l'information est manquante, merci de passer directement à la question N°5.

2/ Si le traitement a été arrêté durant cette période, êtes-vous à l'origine de cet arrêt ?

- Oui
- Si non, par quel médecin (spécialité) :

3/ A votre connaissance, pour quelle(s) raison(s) a été arrêté ce traitement ? (Plusieurs choix possibles)

- Patient décédé
- Date de fin de traitement prévue lors de la primoprescription (pathologie thromboembolique veineuse)
- L'indication initiale n'existe plus (ex : ablation de FA selon CHA₂DS₂VASC)
- Remplacement par un autre anticoagulant, précisez :
- Volonté de la part du patient
- Volonté de la part du médecin
- Survenue d'un événement indésirable (saignement par exemple)
- Non efficacité du traitement avec survenue d'un événement cardiovasculaire sous traitement
- Autres (précisez) :
- Ne sait pas

4/ Si l'arrêt du traitement est dû à la volonté du médecin, quelles ont été les causes influençant cette décision ?

- Risque hémorragique
- Risque de chute
- Non efficacité du traitement avec survenue d'un événement cardiovasculaire sous traitement
- Mauvaise observance du patient ou difficulté à évaluer son observance
- Existence/Majoration d'une insuffisance rénale
- Événements indésirables survenus lors de la période du traitement ;
merci de préciser :
 - Non maîtrise de la part du médecin de ce type de traitement
 - Manque de recul de ce type de traitement
 - Campagne de sensibilisation de la HAS
 - Rapport coût/efficacité
 - Formation
 - Absence d'antidote
 - Interaction médicamenteuse ou difficulté dans la gestion de cette interaction
 - Autres (merci de préciser) :
 - Ne sait pas

5/ Si vous avez reconduit le traitement par RIVAROXABAN pour ce patient, avez-vous envisagé à un moment de le déprescrire ?

- Non
- Oui ; Dans ce cas, quels ont été les freins à cette déprescription :
 - Explications à donner au patient
 - Gestion des AVK chronophage
 - Vous ne souhaitez pas remettre en cause la prescription d'un confrère
 - Autres (merci de préciser) :

6/ Au cours de ces dernières années, vous diriez que votre perception vis-à-vis des anticoagulants oraux directs (anciennement NACO)

- N'a pas évolué
- S'est positivée
- S'est négativée

Votre âge :

- 25-30 ans
- 31-40ans
- 41-50 ans
- 61 et +

Votre mode d'exercice :

- Seul
- cabinet de groupe

Votre milieu d'exercice :

- Rural
- Urbain

Formations effectuées sur les anticoagulants oraux directs :

- Revues scientifiques
- groupe de pairs
- FMC
- visite médicale
- aucune



Nom, prénom du candidat : BONSACQUET Jérémie

CONCLUSIONS

Les AOD sont devenus en quelques années des molécules de référence en matière de prescription d'anticoagulation orale. Bien que la HAS ait formulé des recommandations lors de leur mise sur le marché français quant à leur indication en seconde intention, leur prescription n'a cessé de croître, avec les cardiologues comme initiateurs principaux.

L'étude réalisée visait à établir le taux de poursuite à deux ans d'un traitement par Rivaroxaban initié chez des patients au cours d'une hospitalisation au centre hospitalier de Villefranche-sur-Saône, et ce, grâce à l'étude de leur dossier médical informatique hospitalier et aux données déclaratives de leur médecin traitant. Cette étude tendait aussi à examiner les facteurs associés à une déprescription de ce traitement.

Les résultats obtenus montrent entre 2012 et 2014 un taux de poursuite assez faible du Rivaroxaban à deux ans, avec des résultats sensiblement similaires pour toutes indications confondues.

Il semble que ce résultat soit principalement associé à la fonction rénale du patient et par extrapolation à l'état de fragilité de ce dernier. Les différentes caractéristiques du médecin traitant ne s'avèrent quant à elles pas avoir d'influence quant à la poursuite ou l'arrêt de ce traitement, surtout si l'on considère que la plupart des médecins déprescripteurs sont des spécialistes hors médecine générale.

Il semble enfin que ces résultats pourraient être nuancés par l'amélioration du jugement des médecins traitants vis-à-vis des AOD ces dernières années.

Les dernières études internationales en vie réelle tendent à démontrer l'efficacité, le profil de sécurité du Rivaroxaban et sa meilleure adhérence. D'autres études en cours semblent aussi mener vers un élargissement de ses indications. Il est donc fort à parier que ce type de molécules pourrait à l'avenir remplacer les AVK même si leur coût et l'absence d'antidote encore validé reste un frein pour certains praticiens.

Le Président de jury,
Nom et Prénom
Signature

le 15/09/2017

Professeure Christiane BROUSSOLLE
Professeure Christiane BROUSSOLLE
Chef de Service
N° RPPS : 10003875381
Numéro FINESS : 990-784-152
Service de Médecine Interne
Groupe Hôpitaux Nord
Hôpital de la Croix-Rouge
103 boulevard de la Croix-Rouge
69317 Lyon cedex 04

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Carole Burillon
Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 19/09/2017

Résumé :

Contexte. Les anticoagulants oraux directs sont des molécules développées dans le but de rendre un traitement anticoagulant oral moins contraignant. Un envol des prescriptions de ces molécules est objectivé en France début 2012.

Objectifs. L'objectif principal était d'étudier le taux d'arrêt à deux ans d'un traitement par Rivaroxaban initié en milieu hospitalier. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si des données clinico-biologiques des patients ou des caractéristiques de leur médecin traitant étaient associées à sa déprescription.

Matériel et Méthodes. Une étude rétrospective descriptive monocentrique a été réalisée sur une cohorte de patients ayant bénéficié d'une prescription de Rivaroxaban au CH de Villefranche-sur-Saône entre septembre 2012 et mars 2014. Le taux d'arrêt a été déterminé, au terme d'un suivi de deux ans. Les données clinico-biologiques des patients (indication du traitement, motif d'arrêt, spécialité médicale à l'origine de l'arrêt, médicaments associés, risque artériel thrombotique, fonction rénale) ont été recueillies grâce à leur dossier médical informatique. Un questionnaire déclaratif envoyé à leur médecin traitant à l'issue de la période de suivi a permis de recueillir l'opinion des médecins traitant quant aux AOD et de confirmer les variables précédemment recueillies. Les tests de Fischer et de Student ont été utilisés afin de déterminer une éventuelle corrélation à l'arrêt du traitement.

Résultats. 49,4% des 166 patients de la cohorte d'étude ont bénéficié d'une initiation de traitement hospitalière. La fibrillation atriale représentait l'indication principale du traitement. Après deux ans de suivi, il était observé un taux d'arrêt de 55%. 18,75% des patients ont présenté un effet indésirable. Ceux-ci étaient essentiellement représentés par des saignements d'origine digestive, urologique et ORL. Aucune des variables clinico-biologiques ou ayant trait au médecin traitant n'était associée statistiquement à l'arrêt du traitement. Seule une clairance de la créatinine ≤ 59 ml/min à l'initiation du traitement paraissait corrélée à son arrêt ($p=0,018$). Par ailleurs, les médecins interrogés étaient 80,4% à déclarer une opinion se positivant vis-à-vis de ces nouveaux anticoagulants.

Conclusion. Un taux d'arrêt à deux ans du Rivaroxaban relativement élevé a été déterminé après initiation hospitalière. Ce résultat contraste avec les dernières études menées en vie réelle. Les AOD se sont néanmoins imposés dans l'arsenal thérapeutique des médecins généralistes et leur utilisation pourrait être élargie à d'autres indications dans un futur proche.

MOTS CLES : Anticoagulants oraux directs (AOD), Rivaroxaban, Primoprescription.

JURY :

Président	BROUSSOLLE, Christiane	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Membres :	LANTELME, Pierre LAINÉ, Xavier LE SCANFF, Julie BOURDELIN, Magali	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier Professeur associé de Médecine Générale Praticien Hospitalier, Directrice de thèse Pharmacien Praticien Hospitalier, Membre invitée

DATE DE SOUTENANCE : mercredi 18 octobre 2017

Adresse de l'auteur : 37 rue Saint Gervais 69008 Lyon ; jbonsacquet@gmail.com