

UNIVERSITE DE LILLE II  
Faculté de médecine

Année 2016

N° \_\_\_\_\_

# THESE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE  
DOCTEUR de l'UNIVERSITE de LILLE II

Discipline : Pharmacologie

Présentée par

Johana Béné

---

**Déterminants du risque hémorragique et thrombotique  
des anticoagulants oraux et études de bon usage.**

---

Directeur de Thèse : Sophie Gautier

**Soutenue le 21 septembre 2016**

## JURY

Maryse Lapeyre Mestre  
Céline Verstuyft  
Antoine Pariente  
Sophie Susen  
Vincent Berezowski  
Sophie Gautier

Président  
Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur de thèse

Ce travail de recherche a été effectué au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille au sein du laboratoire de Pharmacologie Médicale (équipe INSERM U1171), débuté sous la responsabilité de Mr le Professeur Jacques Caron, puis du Docteur Sophie Gautier.

Je remercie Mme le Docteur Céline Verstuyft et Mr le Professeur Antoine Pariente d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail. Soyez assurés de toute ma reconnaissance pour avoir accompli cette lourde tâche.

Mme le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant la présidence de ce Jury. Acceptez en retour la marque de mon plus grand respect.

Merci également à Mme le Professeur Sophie Susen et Mr le Professeur Vincent Berezowski d'avoir accepté d'être examinateurs de ce travail.

Sophie, comme dirait l'autre « Cette fille-là mon vieux, elle est terrible ! » (bien moins intello que Shakespeare je sais..). On rembobine, mai 2009 -7 ans déjà- découverte du CRPV avec Noémie. Après des débuts un peu hésitants, c'est la révélation : si je dois rester ce sera pour ça et avec eux. Et tout s'enchaîne, Bordeaux, le Master 2, des hauts, des bas, la petite thèse, Nicolas, le poste d'AHU... vite oublié par l'arrivée de Joséphine, départ de Mr Caron, concours PH, un poste qui joue à l'Arlésienne, et la grande thèse, encadrée par cette fille-là, Sophie. « Ta deuxième maman » comme dirait, secrètement (mais pas toujours) et jalousement, la vraie, mais tu sais que dans le sud on exagère toujours un peu. Bref, merci d'avoir cru en moi et d'être toujours là autant sur le plan professionnel que personnel. *At last*, je te fais remarquer que je suis officiellement ta première thésarde et rien que pour ça je suis contente de l'avoir faite cette thèse !

Mr Caron, sans Joséphine vous seriez aujourd'hui à la place de Sophie... mais vous êtes certainement beaucoup mieux là où vous êtes, entouré de vos petits-enfants ou sur la papamobile qui sait ! Je vous remercie de m'avoir acceptée au sein de votre belle équipe et d'avoir toujours su être à l'écoute dans les bons moments mais également les moins bons.

Régis, je repense souvent au jour où nous avons parlé d'un projet de Master 2 dans votre ancien bureau du 4<sup>ème</sup>... je n'imaginai pas à l'époque en arriver là. Je vous remercie Chef pour votre confiance.

A mes amies du CRPV, Diana, Jackie, Joëlle, Louise, et Marine, merci pour votre soutien moral et vos petites attentions. Belle équipe ! C'est tous les jours un plaisir de travailler à vos côtés.

A tous mes collègues du laboratoire de Pharmacologie, et quelle équipe... vivement le repas de Noël !

Inès, je te remercie pour ta présence et ton aide en cette fin de thèse. Je te félicite également pour ton travail, ta rigueur, ta curiosité. Des M2 comme toi on en voudrait tous les jours, on rigolerait bien !

A mes très chers parents, Paule, Tony et Mounette. Mes pardons ne suffiraient pas à gommer la distance que je nous impose et tous les bons moments ratés. Je vous aime tant. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien sans limites, le résultat est là. Cette thèse est pour vous.

A mon Coco, merci pour ta patience, ta présence, tes pâtes, et ces dimanches à garder l'ouragan Josie... Je t'en dois quelques-uns...

## Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Les antivitamines K, pionniers dans l’anticoagulation par voie orale.....</b>	<b>4</b>
I. Epidémiologie des anti vitamines K.....	4
II. Pharmacologie des antivitamines K.....	6
1. La vitamine K.....	6
2. Mécanisme des antivitamines K.....	9
3. Pharmacocinétique des anti vitamines K.....	10
<b>Les anticoagulants oraux directs, révolution de l’anticoagulation orale.....</b>	<b>14</b>
I. Epidémiologie des anticoagulants oraux directs.....	14
II. Pharmacologie des anticoagulants oraux directs.....	16
1. Le dabigatran étexilate.....	16
2. Le rivaroxaban.....	17
3. L’apixaban.....	19
4. L’édoxaban.....	21
III. Suivi biologique des anticoagulants oraux directs.....	23
<b>Iatrogénie liée aux anticoagulants oraux.....</b>	<b>26</b>
I. Risque hémorragique.....	26
II. Risque thrombotique.....	32
III. Autres effets indésirables.....	35
<b>Critères de choix des anticoagulants oraux.....</b>	<b>38</b>
I. Efficacité et sécurité.....	38
II. Pharmacocinétique/ pharmacodynamie.....	43

1. Facteurs influençant la variabilité des AVK.....	43
2. Facteurs influençant la variabilité des AOD .....	48
<b>III. Délai d'action et relai.....</b>	<b>52</b>
<b>IV. Suivi biologique de routine .....</b>	<b>52</b>
<b>V. Antidote.....</b>	<b>53</b>
<b>VI. Pharmaco-économie .....</b>	<b>54</b>
<b>VII. Avis des autorités de santé.....</b>	<b>56</b>
<b>VIII. Règles de bon usage des anticoagulants oraux.....</b>	<b>57</b>
<b>Présentation du travail.....</b>	<b>61</b>
<b>Travaux de recherche.....</b>	<b>63</b>
<b>I. Etudes des facteurs de risque d'évènements hémorragiques et thrombotiques liés à la prise d'anticoagulants oraux .....</b>	<b>63</b>
1. Influence, au sein d'une cohorte de patients ayant présenté un AVC, de la prise d'AVK en pré-AVC	63
2. Admissions dans un service d'urgences sous anticoagulants oraux : étude observationnelle sur 5 ans	78
<b>II. Etudes de bon usage des anticoagulants oraux directs.....</b>	<b>92</b>
1. Les médecins généralistes et les anticoagulants oraux directs .....	92
2. Etude de prescription à l'hôpital .....	108
3. Etude de prescription à l'officine .....	126
<b>Article n°1 .....</b>	<b>142</b>
<b>Article n°2 .....</b>	<b>159</b>
<b>Article n°3 .....</b>	<b>168</b>
<b>Article n°4.....</b>	<b>179</b>
<b>Synthèse des résultats .....</b>	<b>196</b>

<b>Discussion .....</b>	<b>198</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>205</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>206</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>227</b>
Annexe 1.....	227
Annexe 2.....	228
Annexe 3.....	230

## Table des figures

<b>Figure 1.</b> Structure chimique des différentes formes de vitamine K.	7
<b>Figure 2.</b> Cycle de la vitamine K.	8
<b>Figure 3.</b> Evolution de la consommation des anticoagulants oraux en France entre 2000 et 2013.	15
<b>Figure 4.</b> Indications et posologies des anticoagulants oraux directs.	60
<b>Figure 5.</b> Valeurs des INR en fonction de la nature de l'AVC.	70
<b>Figure 6.</b> Scores CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc chez les patients en fibrillation atriale.	73
<b>Figure 7.</b> Répartition des sujets en fonction de leur motif d'hospitalisation.	84
<b>Figure 8.</b> Sources d'information des médecins généralistes sur les AOD.	97
<b>Figure 9.</b> Critères de choix des AOD par les médecins généralistes.	99
<b>Figure 10.</b> Type de prescription en fonction de l'indication de l'AOD.	101
<b>Figure 11.</b> Type de prescription en fonction de l'âge des patients.	101
<b>Figure 12.</b> Type de prescription en fonction d'autres situations.	102
<b>Figure 13.</b> Avis général des médecins généralistes sur les AOD.	104
<b>Figure 14.</b> Avantages des AOD par rapport aux AVK pour les médecins généralistes.	105
<b>Figure 15.</b> Inconvénients des AOD par rapport aux AVK pour les médecins généralistes.	106
<b>Figure 16.</b> Principales interrogations des patients sur les AOD.	107
<b>Figure 17.</b> Répartition des prescriptions selon le type d'AOD (étude CHU).	114
<b>Figure 18.</b> Répartition des prescriptions selon le type d'AO D (étude officine).	130
<b>Figure 19.</b> Conformité des prescriptions selon la nature de l'AOD.	139



## Table des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. _____	8
<b>Tableau 2.</b> Anti vitamines K commercialisés en France. _____	11
<b>Tableau 3.</b> Pharmacologie des anticoagulants oraux directs. _____	22
<b>Tableau 4.</b> Concentrations plasmatiques des AOD administrés aux doses maximales journalières. _____	25
<b>Tableau 5.</b> Caractéristiques des essais cliniques des différents anticoagulants oraux directs dans la prévention des AVC et des ES en cas de FANV. _____	40
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques des essais cliniques des différents anticoagulants oraux directs dans la prévention et le traitement des maladies veineuses thromboemboliques. _____	42
<b>Tableau 7.</b> Médicaments pouvant interagir avec les AVK. _____	47
<b>Tableau 8.</b> Coût des traitements anticoagulants oraux en France. _____	56
<b>Tableau 9.</b> SMR et ASMR des anticoagulants oraux. _____	57
<b>Tableau 10.</b> Principales caractéristiques des patients de la cohorte selon la prise d'AVK. _____	69
<b>Tableau 11.</b> Valeurs des INR en fonction de la nature de l'AVC. _____	70
<b>Tableau 12.</b> Scores CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC chez les patients en fibrillation atriale. _____	73
<b>Tableau 13.</b> Principales caractéristiques des patients aux antécédents de fibrillation atriale et ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique. _____	75
<b>Tableau 14.</b> Facteurs de risque associés à la survenue d'une hémorragie intracrânienne ou d'un AVC ischémique/AIT. _____	77
<b>Tableau 15.</b> Répartition des sujets en fonction de leur traitement par anticoagulant oral et selon la période d'étude. _____	82
<b>Tableau 16.</b> Répartition des sujets en fonction de leur motif d'hospitalisation. _____	83
<b>Tableau 17.</b> Comparaison du profil des patients traités par AVK entre 2012 et 2016. _____	89
<b>Tableau 18.</b> Comparaison du profil des patients de 2016 selon l'anticoagulant oral. _____	89
<b>Tableau 19.</b> Description de l'activité des médecins généralistes. _____	96
<b>Tableau 20.</b> Lecture des journaux scientifiques sur les AOD par les médecins généralistes. _____	98
<b>Tableau 21.</b> Caractéristiques générales de la population d'étude. _____	113
<b>Tableau 22.</b> Caractéristiques des prescriptions d'anticoagulants oraux directs. _____	117

<b>Tableau 23.</b> <i>Motifs d'hospitalisation.</i> _____	119
<b>Tableau 24.</b> <i>Conformité des prescriptions par anticoagulant oral direct.</i> _____	121
<b>Tableau 25.</b> <i>Interactions médicamenteuses identifiées.</i> _____	123
<b>Tableau 26.</b> <i>Caractéristiques générales de la population d'étude.</i> _____	132
<b>Tableau 27.</b> <i>Description des prescriptions.</i> _____	133
<b>Tableau 28.</b> <i>Modalités de prise des anticoagulants oraux directs.</i> _____	135
<b>Tableau 29.</b> <i>Etude de conformité des prescriptions issues des pharmacies d'officine.</i> _____	141

## Abréviations

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

APEC : Association à Prendre En Compte

ASDEC : Association Déconseillée

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

CCP : Concentré de Complexes Prothrombiniques

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ClCr : Clairance de la Créatinine

CNAM-TS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CYP : Cytochrome P

DDJ : Dose Définie Journalière

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EMA : Agence Européenne du Médicament

EP : Embolie Pulmonaire

ES : Embolie Systémique

FA : Fibrillation Atriale

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HIC : Hémorragie Intra Crânienne

IDM : Infarctus du Myocarde

INR : International Normalized Ratio

MMSE : Mini Mental State Examination

MVTE : Maladie Veineuse ThromboEmbolique

NACO : Nouveaux Anti Coagulants Oraux

NIHSS : National Institute of Health Stroke Score

PE : Précaution d'Emploi

P-gp : glycoprotéine-P

PGR : Plan de Gestion des Risques

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

QALY : Quality-Adjusted Life Year

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SMR : Service Médical Rendu

SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie

TCA : Temps de Céphaline avec Activateur

TQ : Temps de Quick

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

UGD : Ulcère Gastro Duodéal

VKORC1 : Vitamin K epoxide Reductase Complex unit 1

## Introduction

Pendant plus de six décennies, les antivitamines K (AVK) ont été la seule classe d'anticoagulants oraux disponible sur le marché. Warfarine, acénocoumarol et fluindione, une spécificité française, ont longtemps représenté l'unique alternative en cas de nécessité de traitement anticoagulant par voie orale. La prise de ces molécules, dont le bénéfice thérapeutique n'est plus à démontrer, implique cependant quelques contraintes d'utilisation et notamment la nécessité d'un suivi biologique ou encore le respect de certaines précautions alimentaires ou thérapeutiques au vu du risque d'interactions. Au-delà de la contrainte individuelle, ces caractéristiques sont, parmi d'autres causes, à l'origine d'un réel problème d'adhésion des patients au traitement mais également d'une sous-prescription de ces molécules dans certaines populations à risque (1,2).

L'année 2008 a marqué un réel tournant dans l'anticoagulation par voie orale avec l'arrivée d'une nouvelle classe innovante sur plusieurs points par rapport aux AVK. Ces nouvelles molécules, appelées les premières années « Nouveaux Anticoagulants Oraux » ou « NACO » et désormais appelées « Anticoagulants Oraux Directs » (« AOD ») ont actuellement trois représentants commercialisés en France : le dabigatran étextilate (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim), le rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) et l'apixaban (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb). Ils ont initialement été mis sur le marché dans la thromboprophylaxie en orthopédie après pose de prothèse totale de hanche et de genou (PTH, PTG) avant de bénéficier d'indications cardiovasculaires, les mettant en concurrence directe avec les AVK, en particulier après qu'elles ont bénéficié d'une

autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des embolies systémiques (ES) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) en 2012. Le principal avantage, si tant est que l'on puisse le qualifier ainsi, présenté par ces molécules est l'absence de nécessité de suivi biologique en routine, rendant le traitement par AOD beaucoup moins contraignant qu'un traitement par AVK. Les AOD ont effectivement été présentés comme des molécules aux profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques prévisibles, à large marge thérapeutique (comme les héparines de bas poids moléculaires pour la forme injectable des anticoagulants). Cette particularité rend cependant l'appréciation de l'efficacité et du risque hémorragique difficile.

Si l'arrivée de ces molécules a été accueillie avec engouement de la part de certains cliniciens (cardiologues notamment) et patients, une grande méfiance de la part des professionnels de santé, dont les pharmacologues, a néanmoins surgi, avec une polémique sur les AOD qui a pris rapidement de l'ampleur. La presse s'est évidemment emparée du sujet titrant l'arrivée des AOD dans la FA par « Les mirages des nouveaux anticoagulants », « les NACO : le nouveau Médiator ? », « Il faut sauver le soldat AVK », « Une aberration médicale d'une extrême imprudence » ou évoquant « Du Flou dans l'encadrement des prescriptions » (3-7). La question d'alors, au moment où ce travail de recherche débutait, était donc de savoir si nous étions confrontés à une réelle bombe pharmacologique et un futur scandale sanitaire.

Une bonne connaissance des anticoagulants oraux et de leur utilisation en vie réelle sont une étape essentielle pour une prise en charge adaptée des patients, mais

également pour mieux répondre à la question de leur balance bénéfice / risque. Ce travail de recherche s'attache donc, après une revue des données de la littérature sur les AVK, les AOD, le risque iatrogène inhérent à la prise de ces médicaments, et les facteurs à prendre en compte pour leur prescription, à présenter et discuter les travaux en vie réelle réalisés sur les anticoagulants oraux, et en particulier sur les facteurs de risque associés à la survenue d'évènements hémorragiques et thrombotiques et sur le bon usage de ces molécules.

## Les antivitamines K, pionniers dans l'anticoagulation par voie orale

### I. Epidémiologie des anti vitamines K

Les AVK sont des médicaments très largement utilisés en thérapeutique. En 2011 en France, 1,1 million de personnes ont pris des AVK, ce qui représente plus de 1% de la population française (8,9). La consommation des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter depuis 10 ans, avec un nombre de boîtes vendues d'AVK ayant presque doublé passant de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010. Le nombre de sujets traités en 2013 était estimé à environ 1,49 million (10). Néanmoins, selon les dernières données de l'ANSM datant d'avril 2014, en France, une diminution rapide d'utilisation des AVK était observée passant de 1,9% à 1,7% des bénéficiaires du régime générale en 2013, secondaire à l'arrivée des AOD sur le marché dans l'indication fibrillation atriale (FA) (10). La consommation d'AVK, et plus largement des anticoagulants oraux, augmente avec l'âge : au dernier trimestre 2013 en France, 15,2% des consommateurs d'AVK avaient moins de 60 ans, 19,5% entre 60 et 69 ans, 27,8% entre 70 et 79 ans, et 37,5% plus de 80 ans (11).

Au niveau mondial, en 1995, entre 1 à 2 % de la population était concerné par la prescription d'AVK (en particulier la warfarine), soit 300 000 patients en Angleterre et 1,5 million aux Etats-Unis (12). L'augmentation de la consommation des AVK était également observée au niveau international : les résultats portant sur une grande cohorte canadienne issue des données de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec



décrivent une augmentation de consommation des AVK dans la FA passant de 33% à 39% entre 2000 et 2009 (13). Les raisons principales à cette augmentation de consommation sont le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires, notamment par la meilleure détection de ces maladies.

En France, c'est la fluindione qui remporte la majorité du marché des AVK. En 2013, elle concernait environ 80% des prescriptions d'AVK (10). La warfarine et l'acénocoumarol sont prescrits dans le même ordre de grandeur, on observe cependant une diminution lente de l'utilisation de l'acénocoumarol (0,23% en 2007 et 0,14% en 2013) et une augmentation parallèle de la consommation de warfarine (0,09% en 2007 et 0,24% en 2013) (10).

Selon les données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), échantillon au 1/97<sup>ème</sup> des bénéficiaires des régimes obligatoires de l'Assurance Maladie que sont le régime général, le régime agricole et le régime des salariés indépendants, qui collige depuis 2003 des informations relatives aux caractéristiques sociodémographiques et médicales et aux prestations donnant lieu à des remboursements sur plus de 670 000 sujets, les analyses effectuées sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2001 au 31 décembre 2011 montraient que (8) :

- les sujets de 75 ans et plus sont les plus exposés aux AVK (près de 12% d'entre eux sont traités par AVK) ;
- l'âge moyen des utilisateurs d'AVK est de 72,5 ans ;
- 51,7% sont des hommes ;

- la fluindione, consommée par 81,4% des bénéficiaires, est la molécule la plus utilisée ;
- les patients sont plutôt traités au long cours ;
- les posologies utilisées sont celles recommandées.

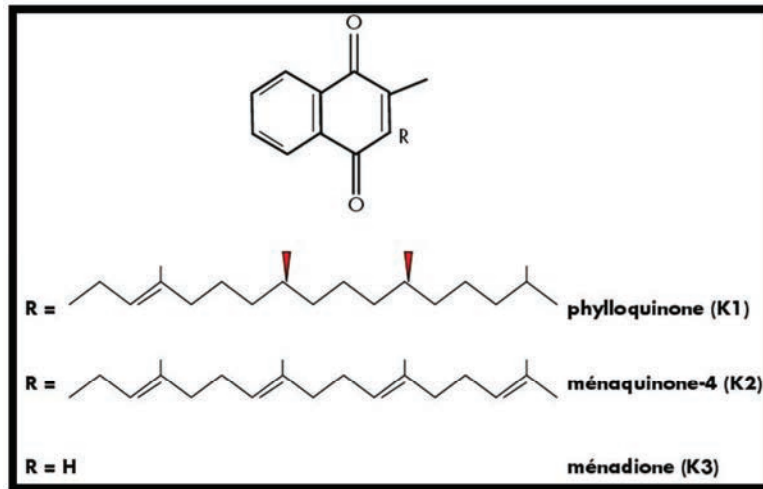
## II. Pharmacologie des antivitamines K

### 1. La vitamine K

En 1935, le Danois Carl Henrik Dam découvre un composé liposoluble, distinct du cholestérol, dont la carence est caractérisée par des hémorragies. Il le nomme vitamine K, du danois *Koagulation* (14). Cette découverte lui vaut le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en collaboration avec l'Américain Edouard Daisy. Le terme de vitamine K désigne en réalité un ensemble de substances ayant une structure chimique et des propriétés biologiques communes. Toutes comportent un noyau naphthoquinone (2-méthyl-1,4-naphthoquinone) substitué en position 3 soit par une chaîne phytyl (phylloquinone ou vitamine K1), soit par des résidus isoprényl (ménaquinone ou vitamine K2), soit par un hydrogène (ménadione ou vitamine K3) (figure 1).

La vitamine K est synthétisée par les bactéries de la flore intestinale (source endogène) et est également apportée par l'alimentation (source exogène). Les apports journaliers recommandés en vitamine K1 sont compris entre 0,1 et 1 µg/kg/jour (15). Les besoins en vitamine K sont difficiles à évaluer, ils sont cependant extrêmement

faibles car leur mécanisme de recyclage est très efficace. Ces apports ont été calculés pour maintenir une activité coagulante normale.



*Figure 1. Structure chimique des différentes formes de vitamine K.(14)*

La vitamine K représente un groupe de vitamines liposolubles nécessaires à la synthèse des protéines intervenant, entre autres, dans la coagulation sanguine ou encore dans la minéralisation osseuse.

Sous sa forme active, la vitamine K est un facteur qui permet la  $\gamma$ -carboxylation, au niveau des résidus glutamates des protéines de la coagulation vitamine K dépendantes. Cette  $\gamma$ -carboxylation intervient :

- au niveau de facteurs pro-coagulants : facteur II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur anti-hémophilique B), X (facteur Stuart) ;
- au niveau de facteurs anticoagulants : protéine C et protéine S (tableau 1).

Tableau 1. Demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.

Facteurs de la coagulation		Demi-vie (heures)
<b>Facteurs procoagulants</b>	II, Prothrombine	60
	VII, Proconvertine	6
	IX, Facteur anti-hémophilique B	24
	X, Facteur Stuart	40
<b>Facteurs anticoagulants</b>	Protéine C	9
	Protéine S	60

Les résidus glutamates ainsi carboxylés sont des diacides de type [R-C-(COOH)<sub>2</sub>] qui fixent chacun un ion Ca<sup>2+</sup> ce qui les rend fonctionnels, capables d'interagir notamment avec les phospholipides des membranes cellulaires. Cette carboxylation s'effectue en présence d'oxygène, de dioxyde de carbone et de vitamine K réduite (KH<sub>2</sub>) (figure 2). La vitamine K réduite est oxydée au cours de cette réaction de carboxylation et sa régénération par une époxyde-réductase et une NADPH-quinone-réductase, appelée aussi diaphorase, est nécessaire à la poursuite de la réaction. La réduction fait intervenir des groupes thiols.

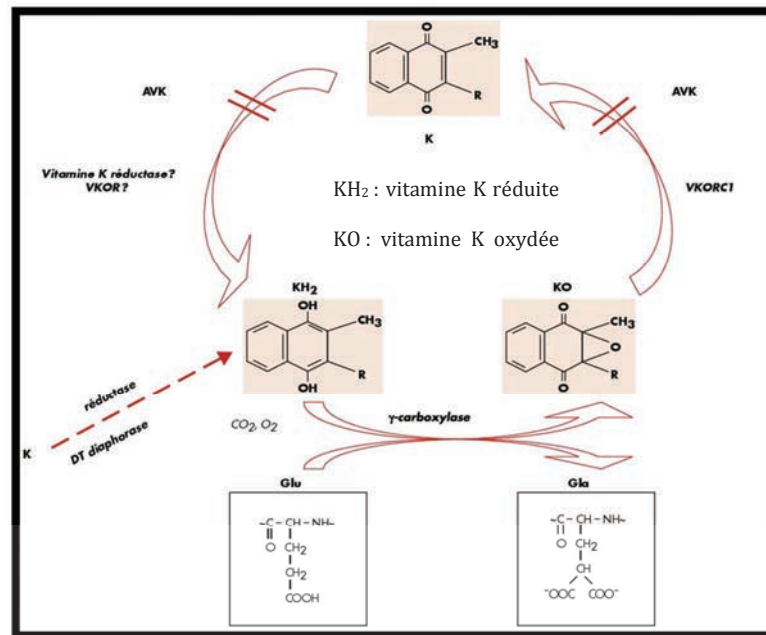


Figure 2. Cycle de la vitamine K. (14)

## 2. Mécanisme des antivitamines K

Les AVK inhibent l'époxyde réductase et donc empêchent la régénération de la vitamine K réduite (figure 2). Les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants sont alors synthétisés par le foie sous une forme inactive, « a- $\gamma$ -carboxylée », appelée PIVKA (*Protein Induced by Anti Vitamin K Antagonist*).

Les AVK, et en premier lieu le dicoumarol, ont été découverts aux Etats-Unis dans les années 1930 et mis sur le marché américain au début des années 1940 (14). Quelques années plus tôt, dans les années 20, des fermiers d'Alberta au Canada avaient constaté qu'une étrange maladie atteignait leur bétail, entraînant des hémorragies. Schofield, un vétérinaire local montra alors en 1921 que cette maladie était due à l'ingestion de fourrage avarié contenant du trèfle doux ou mélilot. Le mélilot contient normalement de la coumarine (l'acide coumarique s'appelle d'ailleurs également l'acide mélilotique) mais celle-ci est peu toxique. En revanche, on retrouve dans les moisissures de mélilot la dicoumarine, ou 4-hydroxy-coumarine, ou 3,3'-methylenebis, produit toxique isolé en 1939 par Karl Link de l'université du Wisconsin (16).

Quelques années plus tard, en 1945, Karl Link s'intéressa à l'éradication des rats et fit du dicoumarol le rodenticide idéal. En 1948, il synthétise la warfarine (mot hybride formé à partir de « *Wisconsin Alumni Research Foundation* » qui subventionnait sa recherche et du suffixe de *coumarin*), le dicoumarol n'étant pas assez efficace dans cette utilisation. En 1948, la warfarine était alors le rodenticide de référence mais son utilité chez l'Homme n'avait pas encore été évoquée. Cependant, les équipes européennes s'étant rapidement mises à développer des dérivés du dicoumarol comme

l'acénocoumarol, les équipes américaines testèrent avec succès la warfarine chez l'Homme. Considérée comme largement plus efficace que le dicoumarol, celle-ci fut mise sur le marché en 1954.

Le mécanisme d'action de la warfarine ne fut cependant élucidé qu'en 1974, lorsque Stenflo *et al.* décrivirent la  $\gamma$ -carboxylation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (17).

A ce jour en France, deux familles d'AVK sont commercialisées :

- Les indanediones dont le seul représentant est la fluindione (Préviscan® 20 mg) ;
- Les coumariniques avec la warfarine (Coumadine® 2 et 5 mg) et l'acénocoumarol (Minisintrom® 1 mg et Sintrom® 4 mg).

### 3. Pharmacocinétique des antivitamines K

Les AVK sont généralement bien résorbés par voie digestive, permettant une administration par voie orale.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante (>95%) et l'élimination se fait principalement après métabolisme hépatique et par voie rénale, ces deux caractéristiques expliquant les nombreuses interactions médicamenteuses rencontrées avec ces médicaments. Les AVK subissent effectivement un métabolisme hépatique passant par les cytochromes P (CYP) 450 2C9 (voie majeure) et les CYP 1A2, 2C8, 2C18, 2C19, et 3A4 (voies mineures) pour être transformés en métabolites inactifs (18). Ces données sont bien décrites pour les dérivés coumariniques mais le sont beaucoup moins

pour la fluindione. Certains auteurs considèrent cependant, au vu des analogiques pharmacologiques de ces molécules, qu'elles bénéficient des mêmes caractéristiques de métabolisation (19-21). Cette métabolisation a plusieurs conséquences : d'une part un risque d'interactions médicamenteuses (que nous aborderons plus loin) mais également un risque de variation d'effet pharmacologique en cas de polymorphisme génétique des gènes codant ces cytochromes (22-24).

La demi-vie d'élimination de ces molécules est variable : courte avec les dérivés de l'acénocoumarol, longue avec la warfarine et la fluindione (tableau 2). En théorie, les fluctuations de concentrations à l'équilibre sont plus faibles lorsque la demi-vie est plus longue, ce qui incite les experts à préconiser l'utilisation préférentielle d'AVK à demi-vie longue (25). La durée d'action anticoagulante des AVK est prolongée de quelques jours après l'arrêt des molécules.

**Tableau 2.** Anti vitamines K commercialisés en France.

Médicament		Demi-vie (heures)	Durée d'action (jours)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose par comprimé (mg)	Sécable en
DCI	Nom commercial					
Acénocoumarol	Sintrom®	8-9	2-4	2-10	4	4
	Minisintrom®	5-10	2-4	2-10	1	Non sécable
Fluindione	Préviscan®	31	2	20	20	4
Warfarine	Coumadine®	35-45	4-5	2-15	5	2
	Coumadine®	35-45	4-5	2-15	2	2

Après métabolisation, les AVK sont éliminés par voie biliaire ou rénale.

Administrés *per os* les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures après la première prise car ils n'ont pas d'action sur les facteurs circulants déjà

synthétisés. Les premiers facteurs dont l'activité diminue sont ceux dont la demi-vie est la plus courte (facteur VII, 6 heures), tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue (facteur II). Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.

### **III. Suivi biologique des antivitamines K**

Il est possible d'évaluer l'efficacité des AVK par un test pouvant être effectué en routine en laboratoire : l'INR ou International Normalized Ratio. Ce test est un mode d'expression du temps de Quick (TQ) qui tient compte de la sensibilité (représentée par le facteur ISI) du réactif, la thromboplastine, utilisé pour réaliser le test ( $INR = (TQ \text{ du patient} / TQ \text{ du témoin})^{ISI}$ ). Le TQ explore trois des quatre facteurs vitamine K dépendants (facteur II, VII, X). Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité inter laboratoires et permet une meilleure surveillance du traitement que le taux de prothrombine.

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est inférieur ou égal à 1,2. Dans la majorité des indications, un INR entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché. Un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante alors qu'un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation. Dans certaines indications, comme dans le cas des patients en fibrillation valvulaire ayant une prothèse valvulaire mécanique à risque thrombogène intrinsèque moyen ou élevé, l'INR cible est plus élevé (entre 3 et 4,5)(26).

Avant initiation du traitement, il est recommandé de faire un INR de contrôle afin de détecter d'éventuels troubles de la coagulation et de pouvoir ainsi adapter au mieux



la posologie initiale. Ensuite, le contrôle doit s'effectuer après la troisième prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du quatrième jour afin de dépister une sensibilité individuelle au traitement). Le contrôle suivant s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante, selon les cas, entre trois et six jours après le premier contrôle. Les contrôles ultérieurs doivent être effectués une à deux fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de un mois. Un nouveau contrôle d'INR doit être effectué trois jours après chaque changement de posologie, ou introduction, suppression d'un médicament concomitant, afin d'adapter les posologies si nécessaire.

En 2013, un score a été développé afin de prédire la qualité de l'anticoagulation chez un sujet traité par AVK pour une FA, par l'estimation du temps passé dans la zone thérapeutique de l'INR. Ce score nommé SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> permet en réalité de faciliter le choix entre un traitement par AVK et un traitement par AOD (27). Ce score, pouvant atteindre un total de huit points, est composé des critères suivants : genre féminin, âge inférieur à 60 ans, antécédents médicaux (deux parmi : hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), pathologie pulmonaire, atteinte hépatique ou rénale), interaction médicamenteuse (un point), consommation de tabac depuis minimum deux ans, et origine non caucasienne (deux points). Ainsi, les patients au score inférieur ou égal à un pourront être traités par AVK, alors qu'un AOD sera préféré chez les autres patients. En France, ce score ne devrait pas être utilisé lors de l'introduction d'un anticoagulant oral, la première intention revenant aux AVK (28).

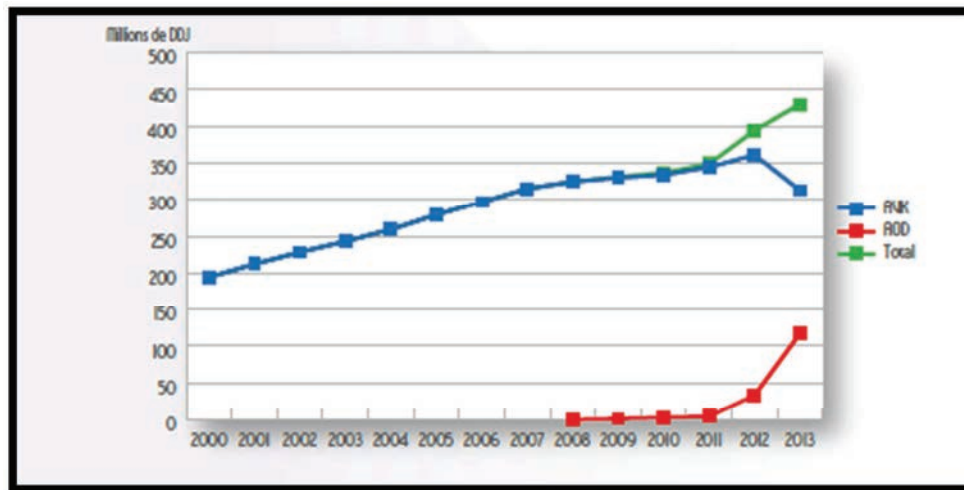
## Les anticoagulants oraux directs, révolution de l'anticoagulation orale

Depuis des années, chercheurs et industries pharmaceutiques étudient très activement des alternatives aux AVK, permettant la découverte de deux nouvelles classes d'anticoagulants :

- les inhibiteurs directs de la thrombine, dont la dénomination commune internationale se termine par « -gatan », classe actuellement représentée par le dabigatran éxilate (Pradaxa®) ;
- et les inhibiteurs directs du facteur X activé, dont la dénomination commune internationale se termine par « -xaban », représentés actuellement par le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'édoxaban.

### I. Epidémiologie des anticoagulants oraux directs

Comme évoqué précédemment, en France, la consommation des anticoagulants oraux n'a cessé d'augmenter ces dix dernières années (figure 3). En 2013, 11 310 bénéficiaires de la CNAM-TS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) ont perçu au moins un remboursement d'anticoagulants oraux, soit 2,1 % de la population couverte par le régime général. A cette période, les AOD voient une évolution très rapide de leurs chiffres de vente avec 117 millions de doses définies journalières (DDJ) en 2013 contre 1 million en 2009, dû à l'élargissement de leurs indications. Ainsi l'évolution de la prévalence d'utilisation des AOD passait de 0,1 % en 2011 à 0,6 % en 2013.



**Figure 3.** Evolution de la consommation des anticoagulants oraux en France entre 2000 et 2013. (10)

Au sein des AOD, on observe à partir des données de l'EGB, que les niveaux d'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban étaient similaires jusqu'en 2012 (0,16% pour le dabigatran et 0,13% pour le rivaroxaban) puis l'utilisation du rivaroxaban a dépassé celle du dabigatran en avril 2013 (0,34% vs 0,22%) (10). L'utilisation du dabigatran s'est alors stabilisée autour de 0,12 à 0,13 % alors que celle du rivaroxaban augmentait jusqu'en octobre 2013 pour se stabiliser autour de 0,17%. Les ventes d'apixaban étaient à ce moment là encore très faibles, celui-ci n'ayant été mis sur le marché dans l'indication FA que fin 2013 (29). Pour aller un peu plus loin, toujours en 2013, parmi l'ensemble des bénéficiaires de la CNAM-TS, la répartition des consommateurs par type d'anticoagulant oral était la suivante : fluindione (62,1%), rivaroxaban (12,6%), warfarine (9,8%), dabigatran (9,1%), acénocoumarol (6,1%) et apixaban (0,3%) (10). La répartition des patients selon le sexe était comparable quel que soit l'anticoagulant oral. Les patients traités par AVK étaient par contre plus âgés que ceux traités par AOD ( $p < 0,001$ ). La proportion de sujets de 80 ans et plus était de 41,0% pour les AVK et de 30,3% pour les AOD.

## II. Pharmacologie des anticoagulants oraux directs

### 1. Le dabigatran étexilate

Le dabigatran étexilate (Pradaxa®), inhibiteur direct de la thrombine libre et liée, commercialisé par le laboratoire Boehringer Ingelheim, a été mis sur le marché français en mars 2008 dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTG ou PTH (gélules à 75 mg et à 110 mg). En août 2011, il reçoit une AMM dans la prévention des AVC et des ES chez les patients présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (gélules à 110 mg et 150 mg). Les gélules de Pradaxa® dosées à 150 mg sont remboursées dans cette indication depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2012. Il bénéficie également d'une indication dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), aux dosages de 110 et 150 mg.

Après administration orale, le dabigatran étexilate est rapidement et complètement métabolisé en dabigatran qui est la forme active dans le plasma. Le clivage du pro-médicament, dabigatran étexilate, en son principe actif, par hydrolyse catalysée par une estérase, constitue la principale réaction métabolique (tableau 3).

La biodisponibilité absolue du dabigatran est d'environ 6,5% après administration orale. Après une administration orale chez des volontaires sains, le profil pharmacocinétique du dabigatran se caractérise par une augmentation rapide de la concentration plasmatique, avec une concentration maximale atteinte en 0,5 à 2 heures après la prise. Le dabigatran est faiblement lié aux protéines plasmatiques humaines (34-35%) et cette liaison est indépendante des concentrations en dabigatran. Le volume de distribution du dabigatran est de 60 à 70 litres.

La demi-vie terminale moyenne du dabigatran est de 14 à 17 heures chez le volontaire sain (30). Cette demi-vie est indépendante de la dose en dabigatran étextilate initiale. Son élimination se fait principalement par voie urinaire sous forme inchangée (85%). Sa demi-vie est donc prolongée en cas d'altération de la fonction rénale. L'aire sous la courbe du dabigatran est respectivement 2,7 et 6 fois plus élevée chez les volontaires avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine,  $\text{ClCr} < 50 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) ou sévère ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), avec une demi-vie deux fois plus élevée, que chez les volontaires sains. Le dabigatran étextilate est ainsi contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

Le dabigatran étextilate est par ailleurs un substrat du transporteur d'efflux glycoprotéine-P (P-gp), mais il n'a pas d'influence directe sur ce transporteur. Il n'est pas métabolisé par les voies du CYP 450 et n'exerce aucun effet *in vitro* sur les enzymes du CYP 450 humain. Des interactions médicamenteuses liées à ce système ne sont donc pas attendues avec le dabigatran.

### 2. Le rivaroxaban

Le rivaroxaban (Xarelto®), commercialisé par le laboratoire Bayer®, est un inhibiteur direct du facteur Xa, indiqué, pour sa forme à 10 mg, dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche et du genou (PTH ou PTG). Aux dosages 15 et 20 mg, le Xarelto® est indiqué depuis le 9 décembre 2011, dans la prévention des AVC et des ES chez les patients atteints de FANV et dans le traitement

des TVP et la prévention des récurrences des événements thromboemboliques sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

En mai 2012, la Food and Drug Administration (FDA), agence du médicament aux Etats-Unis, avait refusé la demande d'extension d'indication du laboratoire dans la prévention des événements athérothrombotiques (infarctus du myocarde (IDM), décès cardiovasculaire, AVC) après un syndrome coronarien aigu (SCA) chez les adultes à haut risque (biomarqueurs cardiaques élevés) en association à des antiagrégants plaquettaires. Cette demande était basée sur les résultats de l'étude ATLAS ACS, mais avait été exclue en raison d'un grand nombre de perdus de vue. Les données supplémentaires apportées par le laboratoire en septembre 2012 n'avaient pas suffi à convaincre les experts de la FDA (31). A la surprise générale, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) rendait quant à lui en mars 2013 un avis favorable à l'extension d'indication du rivaroxaban dans cette indication (32). Le rivaroxaban ne bénéficie cependant toujours pas d'une AMM dans cette indication où il serait proposé à la posologie de 2,5mgx2/j.

La biodisponibilité absolue du rivaroxaban est élevée (80 à 100%) (tableau 3). Il est rapidement absorbé et ses concentrations maximales sont obtenues en 2 à 4 heures après la prise du comprimé. Après une administration par voie orale de 10 mg de rivaroxaban, sa demi-vie terminale moyenne est de 7 à 11 heures.

Le rivaroxaban est fortement lié aux protéines plasmatiques (environ 92 à 95%) et en particulier à l'albumine. Le volume de distribution est de 50 litres. Sur l'ensemble de la dose de rivaroxaban administrée, les 2/3 subissent une dégradation par voie

métabolique (en métabolites inactifs), la moitié étant ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le tiers restant de la dose administrée subit une excrétion rénale directe dans les urines sous forme inchangée, essentiellement par sécrétion tubulaire active. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr : 50 à 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou modérée (ClCr : 30 à 49 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). En cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr : de 15 à 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence. Enfin, en cas de ClCr < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, le rivaroxaban n'est pas recommandé.

Le métabolisme du rivaroxaban s'effectue via les CYP 450 3A4, 2J2 et d'autres mécanismes indépendants de ces cytochromes. Le produit est également un substrat du transporteur d'efflux P-gp. Le rivaroxaban sous forme inchangée est cependant le principal composant retrouvé dans le plasma humain, aucun métabolite majeur ou actif n'étant présent dans la circulation.

La pharmacocinétique non linéaire du rivaroxaban rendrait compte de la potentielle difficulté à équilibrer certains patients.

### 3. L'apixaban

Un autre inhibiteur direct du facteur Xa, l'apixaban, commercialisé par le laboratoire Bristol-Myers Squibb, possède une AMM européenne depuis mai 2011 dans la prévention de la maladie thromboembolique après chirurgie orthopédique au dosage de 2,5 mg. Il bénéficie également de l'indication dans la FA depuis 2013 aux dosages de

2,5 et 5 mg ainsi que dans le traitement de la prévention des récives des évènements thromboemboliques sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte aux dosages de 2,5 ou 5 mg.

La biodisponibilité absolue de l'apixaban est d'environ 50% pour des doses allant jusqu'à 10 mg (tableau 3). A des doses  $\geq 25$  mg, l'apixaban montre une absorption limitée avec une diminution de la biodisponibilité. L'apixaban est rapidement absorbé et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 3 à 4 heures après la prise du comprimé. La liaison aux protéines plasmatiques de l'apixaban est d'environ 87 % et son volume de distribution est d'environ 21 litres.

Les voies d'élimination de l'apixaban sont nombreuses : environ 25 % de la dose administrée chez l'homme est retrouvée sous forme de métabolites, la majorité éliminée dans les selles. L'élimination rénale de l'apixaban compte pour environ 27 % de sa clairance totale, le reste étant éliminé par les voies biliaires et intestinales directe. La demi-vie d'élimination de l'apixaban est d'environ 12 heures. L'apixaban est métabolisé par le CYP3A4/5 (voie majeure) et les CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2 (voies mineures). Le composé principal circulant est cependant l'apixaban inchangé, avec absence de métabolites actifs circulants. L'apixaban est également un substrat des protéines de transport P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).

Chez les individus atteints d'insuffisance rénale légère ( $ClCr$  : 50 à 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), modérée ( $ClCr$  : 30 à 49 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou sévère ( $ClCr$  : de 15 à 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), les concentrations plasmatiques de l'apixaban ont été augmentées respectivement de 16, 29 et 44 %, par rapport aux individus ayant une clairance de la



créatinine normale. En cas d'insuffisance rénale sévère la posologie de l'apixaban doit être réduite.

#### 4. L'édoxaban

L'édoxaban, inhibiteur direct du facteur Xa, est l'un des derniers nés de la famille des AOD développé par le laboratoire Daiichi Sankyo. Actuellement non commercialisé en France, il a cependant une autorisation de commercialisation au Japon, en Ecosse, au Royaume-Unis, en Allemagne, en Suisse et aux Pays Bas sous le nom de spécialité de Lixiana® (33,34). L'édoxaban est indiqué dans la prévention des AVC et des ES chez les patients en FA à raison de 60 mg en une seule prise par jour, et dans le traitement et la prévention des récurrences de TVP et EP en relais de l'héparine et toujours à la posologie de 60 mg en une seule prise par jour (35).

L'édoxaban est absorbé, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes en 1 à 2 heures (tableau 3). Sa biodisponibilité absolue est d'environ 60 %. Le volume de distribution moyen est de 107 litres. In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 55 %. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 3 jours. La forme prédominante dans le plasma est l'édoxaban sous forme inchangée. Il est cependant métabolisé par hydrolyse (par la carboxylestérase 1), conjugaison ou oxydation par les CYP3A4/5 mais à moins de 10 %. Il possède trois métabolites actifs mais le principal représente moins de 10 % de l'exposition à la molécule mère et l'exposition aux autres métabolites est inférieure à 5 %. L'édoxaban est un substrat de la P-gp. Chez les volontaires sains, la clairance totale estimée est de 22 ( $\pm$  3) litres/heure ; la clairance rénale représente 50 % de la clairance totale (11 litres/heure). Environ 35

% de la dose administrée sont éliminés par voie rénale, le métabolisme et l'excrétion biliaire/intestinale contribuent au reste des voies d'élimination. Enfin la demi-vie de l'apixaban est comprise entre 10 à 14 heures.

Une adaptation de posologie est requise (30 mg par jour en une seule prise) en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère, de poids inférieur à 60kg, ou de traitement concomitant par inhibiteurs de la P-gp comme la ciclosporine, la dronédarone, l'érythromycine ou encore le kétoconazole, quelle que soit l'indication.

**Tableau 3.** Pharmacologie des anticoagulants oraux directs.

Caractéristiques (36-41)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Pharmacodynamie</b>	Inhibition directe et réversible du facteur Xa et du facteur IIa			
<b>Dosages disponibles</b>	75 mg 110 mg 150 mg	2,5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	2,5 mg 5 mg	60 mg
<b>Drogue/prodrogue</b>	Prodrogue		Drogue	
<b>Schéma d'administration</b>	1-2 fois/jour	1-2 fois/jour	2 fois/jour	1 fois/jour
<b>Biodisponibilité</b>	6%	100% à 10mg	50%	60%
<b>Effet repas</b>	Non	+39%	Non	+6-22%
<b>Pic plasmatique</b>	1-3 heures	2-4 heures	3-4 heures	1-2 heures
<b>½vie d'élimination</b>	12-17 heures	5-9 heures	8-15 heures	9-10 heures
<b>Liaison aux protéines plasmatiques</b>	35%	>90%	87%	40-59%
<b>Élimination rénale</b>	80%	33%	25%	35-39%
<b>Voies métaboliques</b>	Activation : estérases Élimination : P-gp		CYP 3A4 P-gp	

P-gp : glycoprotéine P, CYP: cytochrome P 450

### III. Suivi biologique des anticoagulants oraux directs

En pratique, les AOD perturbent les tests conventionnels d'hémostase : le TQ est allongé de façon relativement modérée avec le dabigatran et plus marqué avec le rivaroxaban et très faiblement avec l'apixaban en l'absence de surdosage (42–45). La zone thérapeutique de l'INR ne s'applique pas aux AOD.

Le temps de céphaline avec activateur (TCA) est prolongé de façon modérée aux Cmax usuelles de dabigatran et de rivaroxaban, mais pratiquement pas avec l'apixaban en dehors de forts surdosages (46). La relation entre l'allongement du TCA et la concentration de l'AOD est non linéaire avec un effet plateau pour les concentrations les plus fortes. Au total, le TQ et le TCA ne sont pas adaptés à la surveillance biologique des AOD. L'impact de l'AOD sur ces tests varie également en fonction du délai depuis la dernière prise.

Le temps de thrombine, test qui présente l'avantage d'être un test simple, disponible dans de nombreux laboratoires de biologie et relativement facile à réaliser, est très sensible au dabigatran, mais du fait de sa forte sensibilité il ne peut être utilisé pour le suivi des patients traités par cet AOD (46). Le temps de thrombine peut être utile comme mesure qualitative afin de détecter l'activité anticoagulante du dabigatran. Grâce à sa grande sensibilité, un temps de thrombine normal permet d'exclure la présence de dabigatran (47). Ce test n'est pas sensible aux anti-Xa.

L'activité anti-Xa mesurée par les techniques standards adaptées aux héparines et calibrées en UI anti Xa/ml montre des valeurs très élevées au-delà des limites de la

gamme de mesure et ne sont donc pas adaptées en dehors d'évaluations de nature quantitative (47).

En pratique, en cas de situation critique (hémorragie majeure active ou acte invasif non programmé et à risque hémorragique), la mesure des concentrations plasmatiques sont basées sur des tests de mesures d'activité anti-IIa ou anti-Xa spécialement adaptées aux AOD, à l'aide de trousse de calibration. Les résultats sont exprimés en concentrations dites pondérales en ng/mL (tableau 4). Ces tests sont relativement simples, rapides et automatisables. L'interprétation des résultats de ces tests doit se faire en fonction de la molécule, de la dose et du nombre de prises par jour (posologie), de l'heure de la dernière prise et de la fonction rénale du patient, évaluée par la formule de Cockcroft et Gault. Ainsi, l'Hémoclot® Thrombin Inhibitor, Biophen® Direct Thrombin Inhibitors (Laboratoire Hyphen Biomed) et ECA-T® de chez Diagnostica Stago® ont été développés au vu des limites présentées par le temps de thrombine vis-à-vis du dabigatran. Il s'agit en réalité d'un temps de thrombine réalisé sur le plasma malade dilué en présence de plasma normal. Cette dilution permet de diminuer la sensibilité et la durée d'analyse. Plusieurs trousse basées sur la mesure de l'activité anti-Xa chromogénique sont également commercialisées (STA® - Liquid anti-Xa, Diagnostica Stago ; Biophen® Direct Factor Xa Inhibitors, Hyphen Biomed, HemosIL Liquid anti-Xa® Instrumentation Laboratory, Technochrom anti-Xa® Technoclone) (48).

Ces tests ne sont cependant pas encore disponibles en routine dans tous les laboratoires de biologie. Le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) a ainsi proposé, en cas de situation d'urgence et de nécessité de prise de décision rapide, une solution

dégradée en utilisant les valeurs des TQ et TCA pour le dabigatran et le rivaroxaban (49). Un TQ normal associé à un TCA normal permet de conclure que la concentration en dabigatran ou rivaroxaban est très faible (<30ng/mL).

**Tableau 4.** Concentrations plasmatiques des AOD administrés aux doses maximales journalières.

(42,43,50)

	Cmax (ng/mL)		Cres (ng/mL)	
	2-4 heures		12 heures	24 heures
Dabigatran (150mg x2/j)	175 (117-275)		91 (61-143)	
Rivaroxaban (20mg /j)	290 (22-535)		32 (6-239)	
Apixaban (5mg x2/j)			107 (57-203)	

Cmax : concentration maximale, Cres : concentration résiduelle

Les méthodes de référence pour la mesure de la concentration plasmatique d'un AOD sont des techniques séparatives (chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse) rarement disponibles en urgence. Ces méthodes sont cependant sensibles dans les zones de faibles concentrations (51).

## **Iatrogénie liée aux anticoagulants oraux**

Toute la difficulté d'utilisation des anticoagulants oraux réside dans le risque inhérent à ces prescriptions, redouté pour leur sévérité potentielle. C'est d'ailleurs la crainte de ce risque qui a en partie alimenté la polémique sur les AOD. Le principal risque iatrogène que l'on redoute lors de la prise d'anticoagulants oraux quels qu'ils soient est bien sûr la survenue d'évènements hémorragiques ou thrombotiques (par absence d'efficacité).

### **I. Risque hémorragique**

En 1997, une première étude sur la iatrogénie médicamenteuse a été menée par le Réseau National des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) portant sur l'évaluation des risques iatrogènes médicamenteux évitables (52). Cette étude transversale, descriptive, multicentrique, réalisée un jour donné sur un échantillon représentatif d'une population de patients hospitalisés dans un Centre Hospitalier Général ou Universitaire, montrait un taux de prévalence des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux de 10,3%. Une deuxième enquête était réalisée en 1998 par le Réseau des CRPV sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics (53). Cette étude était menée sur 14 jours et incluait tous les patients hospitalisés durant cette période. Les cas étaient les patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux. Les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux représentaient 3,2% des hospitalisations. L'étude montrait également que les accidents hémorragiques sous AVK arrivaient au premier rang des accidents iatrogènes (13%), et représentaient environ 17 000 hospitalisations

par an. Des études ultérieures, comme l'étude ENEIS (Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux soins) menée en 2004, ont confirmé ces tendances montrant qu'un tiers des évènements indésirables graves liés aux médicaments impliquait un anticoagulant, généralement de la classe des AVK (54). C'est à la suite de ce travail que la question de l'évitabilité s'est posée.

Enfin, l'étude EMIR (Effets Indésirables de Médicaments : Incidence et Risque), étude prospective menée en 2007 par le Réseau des CRPV, a permis de disposer de données actualisées sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux (55). Les résultats de cette étude confirmaient ceux de 1998 en ce qui concerne les AVK. Ces médicaments sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (soit 12,3% des hospitalisations pour effets indésirables en 2007).

On pourrait penser que le recul de plus de 60 ans sur la manipulation de ces molécules ainsi que leur utilisation courante auraient rendu leur utilisation plus sûre mais il en est autrement puisque ces molécules représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène médicamenteux en France, la troisième cause au Royaume-Uni et la première cause de mortalité pour effet indésirable médicamenteux aux Etats-Unis (56-58).

L'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 7%, et celle des saignements fatals à 1% (59). Le surdosage en AVK, notamment à partir d'une valeur d'INR supérieure à 4 est associé à une augmentation du risque hémorragique. Dans le cadre de la FA, le risque hémorragique (quel que soit sa gravité) augmente ainsi d'un facteur 30 pour un INR supérieur à 4 (60). Concernant les saignements

intracrâniens, le taux d'incidence annuel passerait de 0,5% par patient-année pour un INR inférieur à 4, à 2,7% pour un INR compris entre 4 et 5, soit une augmentation d'un facteur 20 (61,62). Dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse et des prothèses valvulaires mécaniques les complications hémorragiques sont plus fréquentes pour un INR supérieur à 4 et beaucoup plus fréquentes pour un INR supérieur à 5 (63-65). Chaque augmentation d'un point de l'INR au-delà de 2 serait même associée à une augmentation du risque hémorragique de 50%. Rappelons néanmoins que le traitement par AVK est en soit un facteur de risque majeur de saignement, et ce quelle que soit la valeur de l'INR.

Des recommandations précises d'ajustement de l'AVK en fonction de l'INR sont édictées. Ainsi, en cas d'élévation de l'INR avec un INR cible à 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) (66):

- INR < 4 : il n'est pas nécessaire de sauter de prise, et pas d'administration de vitamine K requise ;
- $4 \leq \text{INR} < 6$  : saut d'une prise, pas de vitamine K ;
- $6 \leq \text{INR} < 10$  : arrêt de l'AVK, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale ( $\frac{1}{2}$  à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
- INR  $\geq 10$  : arrêt de l'AVK, 5 mg de vitamine K par voie orale ( $\frac{1}{2}$  ampoule buvable forme adulte).

En cas de traitement par AVK avec INR cible  $\geq 3$  (fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5) :

- INR < 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K ;



- $6 \leq \text{INR} < 10$  : saut d'une prise et un avis spécialisé est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale ( $\frac{1}{2}$  à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
- $\text{INR} \geq 10$  : un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé.

Quel que soit la situation, l'INR doit être contrôlé le lendemain. Si l'élévation de l'INR persiste les recommandations doivent être poursuivies, moyennant la recherche et la prise en charge des causes de cette élévation. La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

En cas d'hémorragie grave, l'objectif est un INR au moins inférieur à 1,5. Après arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un concentré de complexes prothrombiniques (CCP), anciennement appelés PPSB (prothrombine, proconvertine, Stuart, B) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ (66). Un INR de contrôle doit être effectué dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP. Si l'INR persiste au-dessus de 1,5, un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR est recommandé. Un INR doit être réalisé 6 à 8 heures plus tard, puis tous les jours pendant la période critique. L'administration de vitamine K peut être effectuée toutes les 12 heures. Après un traitement par de fortes doses de vitamine K, un délai peut être observé avant le retour de l'efficacité des AVK. Si le traitement par AVK doit être repris, une période de transition par traitement par héparine devra être envisagée.

Le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux, en particulier lors de leur utilisation dans la FA, a été rappelé en avril 2012 dans un communiqué de presse de

l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), à la suite de signalements d'accidents hémorragiques graves notifiés avec ces produits (67). Comme nous le verrons plus loin, la fréquence des saignements est globalement similaire sous AOD par rapport à la warfarine, avec cependant un risque de saignements gastro intestinaux en défaveur des AOD mais un risque en faveur des AOD sur les hémorragies intracrâniennes. Notons qu'il n'y a pas d'étude comparative des AOD avec la fluindione ou l'acénocoumarol. Ces données étaient rapidement corroborées dans la littérature par les données de pharmacovigilance en vie réelle (68,69). Une étude menée récemment par une équipe française à partir des observations d'effets indésirables de la région Midi-Pyrénées enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance sur les données de 2009 à 2014 comparaient les localisations des événements hémorragiques entre AOD et AVK (70). Sur un total de 670 observations, la seule différence observée entre les deux groupes était un risque de saignement musculaire supérieur sous AVK vs AOD. Un peu plus tard la même équipe s'intéressait à l'ensemble de ces notifications dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et montrait sur 11 366 notifications, 13 608 événements hémorragiques (AVK=10 315 vs AOD=3 293) (71). Cette analyse observait plus de saignements digestifs, urogénitaux, des oreilles et du nez, broncho-pulmonaires, intra articulaires, cardiaques et ophtalmologiques sous AOD que sous AVK et plus d'hémorragies intracrâniennes et musculaires sous AVK.

En cas d'hémorragie grave sous AOD ou avant une chirurgie en urgence, l'utilisation de charbon activé (si la prise date de moins de 6 heures), de concentrés de facteurs de la coagulation ou d'antidotes spécifiques peut s'avérer nécessaire (72). Selon la localisation de l'hémorragie, une réversion immédiate sera mise en route sans attendre

les résultats du dosage de l'AOD (72). Le cas échéant en cas d'activité <30 ng/mL ou après mesure des TQ et TCA pour le dabigatran et le rivaroxaban (en l'absence de dosage spécifique, un TQ normal associé à un TCA normal permet de conclure à une activité en AOD <30 ng/mL) aucune réversion n'est requise, sinon la suite de la prise en charge doit être discutée. Actuellement, la gestion des hémorragies sous AOD est encore mal établie et basée majoritairement sur des données animales ou l'expérience observée chez le volontaire sain. En cas de nécessité, les agents hémostatiques peuvent être utilisés bien que l'effet soit très hétérogène (73). La priorité est alors aux CCP composé de facteurs sous forme inactive et active (25-50 UI/kg). Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa, Feiba®) à la posologie de 30 à 50 UI/kg peut également être utilisé mais peu de données sont à ce jour disponibles (72). Cette molécule est cependant à utiliser avec précaution au vu de son potentiel thrombogène, en particulier chez le sujet âgé (74). Enfin, le Praxbind® (idarucizumab) antidote du dabigatran étexilate doit être utilisé, si possible, en première intention en cas d'hémorragie sous dabigatran, à la dose de 5 g (soit 2x 2,5 g à 15 minutes d'intervalle en perfusion intraveineuse) (75).

Plusieurs scores permettant d'évaluer le risque hémorragique chez les patients traités par anticoagulants oraux dans la FA ont été proposés : parmi les plus connus citons le score HAS-BLED (prenant en compte : l'hypertension artérielle, la fonction rénale, la fonction hépatique, un antécédent d'AVC, un antécédent d'hémorragie, un INR labile, un âge  $\geq 65$  ans, la consommation d'anti inflammatoires non stéroïdiens, d'aspirine ou d'alcool), le score HEMORR2HAGES (atteinte hépatique ou rénale, consommation d'alcool, néoplasie, âge  $\geq 75$  ans, thrombopénie, hémorragie, HTA non contrôlée, anémie, risque de chute, AVC), ou encore le score ATRIA (antécédents d'AVC,

âge, anémie, atteinte rénale sévère, antécédent d'hémorragie, hypertension artérielle) (76). Ces trois scores aujourd'hui bien validés dans la littérature notamment chez des patients traités par warfarine (77,78) ont été comparés à plusieurs reprises. Récemment une équipe française, ayant mené une étude sur 533 044 patients en FA, montrait un avantage à l'utilisation du score HAS-BLED par rapport aux deux autres scores au vu de sa simplicité d'utilisation pour des performances similaires (79). Pour rappel, un score HAS-BLED supérieur ou égal à trois est prédictif d'un risque hémorragique élevé (26). Comme le recommande la Haute Autorité de Santé (HAS), le score HEMORR2HAGES peut cependant être préféré chez la personne très âgée, celui-ci tenant compte du risque de chute (26).

## **II. Risque thrombotique**

Concernant le risque thrombotique, alors même que l'index thérapeutique des AVK est faible, leur efficacité est sans égale : l'incidence d'un AVC en présence d'une prothèse valvulaire mitrale mécanique passe de 4% par an sans anticoagulant à 1% sous AVK (63,80). Chez les patients en FA le risque embolique passe de 1,25% sous aspirine à 0,43% sous AVK dans une population à faible risque thrombotique (81). Dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse, le risque thrombotique est nettement diminué par le traitement AVK, une réduction de 80% étant classiquement évoquée quel que soit le type d'évènement (82).

Malgré la présence d'un traitement anticoagulant, les évènements thrombotiques ne sont pas rares, mais ce type de situations cliniques, qui correspond à une inefficacité thérapeutique, reste cependant peu décrit dans la littérature. La plupart des études

portant sur ce sujet s'intéressent aux évènements thrombotiques apparaissant après l'arrêt des anticoagulants et non au cours du traitement. Selon certains auteurs, 3 à 6% des patients traités par anticoagulants au long cours présenteraient une récurrence d'évènement thromboembolique, en particulier pendant les trois premiers mois de traitement (83,84). Une étude publiée en 1995 montrait que l'incidence cumulée d'évènement thromboembolique survenant 1, 3, 12 et 24 mois après l'arrêt d'un traitement anticoagulant oral était respectivement de 2,3%, 5,0%, 7,4% et 13,1% (85).

Concernant le suivi national de pharmacovigilance des nouveaux anticoagulants oraux, lors du dernier point en date de juillet 2010 portant sur une période de 17 mois (décembre 2008 à mai 2010) parmi les effets les plus fréquemment rapportés on relève les cas d'«inefficacité» avec évènement thromboembolique, évalués à 22% des cas pour le dabigatran, comme pour le rivaroxaban (le délai d'apparition de ces évènements après l'introduction des traitements n'est pas précisé dans ces résultats) (86).

En 2014 étaient publiées sur le site de l'ANSM deux travaux de pharmaco-épidémiologie issus de la collaboration entre la CNAM-TS et l'ANSM. Ces deux études comparaient les risques entre AVK et AOD observés en vie réelle (87,88). Elles étaient réalisées à partir des données du Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et d'hospitalisation du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

L'étude réalisée par la CNAM-TS (NACORA-BR) avait pour objectif principal d'évaluer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban et de dabigatran et les nouveaux utilisateurs d'AVK (patients "naïfs" de traitement

anticoagulant) quelle que soit l'indication (88). L'étude menée sur 71 589 patients ne montrait pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique chez les patients débutant un traitement par AOD vs AVK dans les 90 premiers jours de traitement. Les auteurs décrivaient également une prescription différente en termes de dosages selon les caractéristiques des patients, et notamment leur risque hémorragique de base. Ainsi, les patients débutant un traitement à faible dose d'AOD étaient plus âgés (> 80 ans) et globalement plus à risques (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant leur traitement à forte dose. L'étude réalisée par l'ANSM (NACORA-switch) avait, quant à elle, pour objectif de comparer, quelle que soit l'indication de l'anticoagulant, le risque d'hémorragie majeure entre les patients qui changeaient de traitement anticoagulant (passant d'un AVK à un AOD) et ceux qui restaient sous AVK (87). Cette étude ayant inclus 24 820 patients suivis pendant quatre mois ne montrait pas d'augmentation du risque d'événement hémorragique majeur chez les personnes qui passaient d'un traitement AVK vers un AOD (quel qu'il soit) par rapport à celles qui restaient sous AVK. Cette étude ne montrait pas non plus, entre les différents groupes de patients, d'augmentation à quatre mois du risque ischémique.

Le risque thrombotique chez un patient devant bénéficier d'un traitement par anticoagulant oral dans le cadre de la FA peut être évalué par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ou son prédécesseur le score CHADS<sub>2</sub> (89,90). Ces scores sont fortement corrélés au risque de présenter un AVC. Le premier score, sur six points, prenait en compte une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, un age ≥ 75 ans, un diabète ou un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) (sur deux points) a été complété, dans le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de trois variables à savoir une pathologie

vasculaire, un âge compris entre 65 et 74 ans et le genre féminin, et un score de deux points est dorénavant attribué à l'âge  $\geq 75$  ans. Selon les recommandations, le score de CHADS<sub>2</sub> est recommandé comme un moyen simple d'évaluer le risque d'AVC chez les patients ayant une FA non valvulaire (classe I, niveau A). Pour une évaluation plus détaillée et plus complète du risque d'AVC chez ces patients, en particulier en cas de scores faibles entre 0 et 1, une approche basée sur le calcul du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est recommandée (classe I, niveau A). Ce score est donc divisé en trois niveaux de gravité permettant d'estimer le risque de présenter un AVC chez un sujet en FA : le risque est bas si le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est de zéro, le risque est considéré comme intermédiaire si le score est égal à un (risque de présenter un AVC dans l'année de 1,3%), et le risque est élevé si le score est supérieur ou égal à deux (un score de trois entraîne un risque de 3,2% de présenter un AVC, et un score de neuf expose à un risque estimé à 15,2%)(91). En cas de risque bas un traitement anticoagulant n'est pas recommandé, à risque intermédiaire il doit être discuté en fonction des facteurs de risque présentés par le patient, et à risque élevé le traitement anticoagulant est recommandé (26).

### **III. Autres effets indésirables**

Le profil de sécurité de ces molécules ne se limite pas aux seuls événements liés à leur effet, ou absence d'effet, pharmacologique.

Le recul que nous avons aujourd'hui sur les AVK permet de bien connaître leur profil d'effets indésirables. Parmi les effets non pharmacologiques attendus, la fluindione, notre exception française, fait parler d'elle (92). En juin 2014, le CRPV de Lyon

présentait à l'occasion du Comité Technique de Pharmacovigilance les résultats de son enquête concernant l'incidence des effets indésirables non hémorragiques graves des AVK (93). Il ressortait de cette étude un risque bien connu, rare, mais grave, d'atteintes immuno-allergiques lors de la prise de fluindione ayant conduit, il y a déjà bien longtemps, de nombreux pays à abandonner l'utilisation de cette molécule. En effet, la fluindione est associée à la survenue de cas d'atteintes rénales sévères et notamment de néphropathies tubulo-interstitielles de mécanisme immuno-allergique (94-96). A ces atteintes rénales s'ajoute un risque d'atteintes cutanées à type de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS syndrome), de pustuloses exanthématisées aiguës généralisées, de toxidermies sévères ou encore de vascularites (97-100). Ces effets indésirables immuno-allergiques surviennent essentiellement dans les trois premiers mois du traitement (bien que des apparitions tardives soient possibles), et sont certes rares mais potentiellement graves. Ils peuvent être à l'origine de séquelles, en particulier rénales, en cas de diagnostic tardif. De tels effets indésirables ont été, par comparaison, exceptionnellement décrits avec les dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol) et aucun risque de réaction croisée n'est par ailleurs attendu entre ces deux classes d'anticoagulants. Ces observations permettaient de rappeler que la warfarine était l'AVK de référence, faisant l'objet des grands essais cliniques internationaux et également celui ayant la demi-vie d'élimination plasmatique la plus longue (35 à 45 heures) permettant ainsi une meilleure stabilité de l'anticoagulation. Parmi les autres effets indésirables très rares mais cependant trop méconnus nous pouvons citer les arthralgies isolées (hors événement hémorragique) (101). Ces événements sont décrits quelle que soit la nature de l'AVK, survenant en dehors de tout contexte immuno-allergique et plutôt chez des sujets jeunes.



Le profil d'effets indésirables, hors hémorragies et thromboses des AOD, est quant à lui l'objet de toutes les attentions depuis la mise sur le marché de ces molécules, ce d'autant que les prédécesseurs des anti-Xa, le mélagatran et le ximélagatran, commercialisés en France en juillet 2005, avaient été rapidement retirés du marché au vu de leur hépatotoxicité (102). L'hépatotoxicité des autres AOD n'a pas tardé à être également identifiée même si les cas restent rares (103,104). Une récente revue de la littérature portant sur l'analyse des cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) concluait à un risque faible mais probable, survenant à doses thérapeutiques, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients, et de mécanisme encore inconnu (105). Le risque était décrit tout particulièrement avec le rivaroxaban et dans une moindre mesure avec l'apixaban et le dabigatran étexilate.

Des cas de néphropathies ont également été associés à la prise de dabigatran étexilate (106,107). Ces néphropathies seraient doses-dépendantes et associées à des hémorragies glomérulaires. D'un point de vue mécanistique, cette toxicité passerait par l'action du dabigatran sur la thrombine qui diminuerait l'activité du PAR-1 (Protease Activated Receptor 1) une protéine G couplée à la thrombine (107). Une perturbation de l'activité de cette protéase serait à l'origine de modifications de l'intégrité de l'endothélium. Plus généralement des atteintes rénales sont décrites sous AOD (108).

Des doutes sont également émis sur de possibles effets indésirables inattendus sous apixaban et notamment des vascularites, des pneumopathies interstitielles, des agranulocytoses, mais ces signaux demandent plus de recul pour être confirmés ou infirmés (109).

## Critères de choix des anticoagulants oraux

### I. Efficacité et sécurité

Du fait de leur effet retardé de deux à trois jours, les AVK ne sont pas des médicaments de l'urgence. Leurs principales indications sont la prévention des complications thromboemboliques (66) :

- chez les patients présentant des troubles du rythme supraventriculaire (FA, flutter, tachycardie atriale),
- dans certaines valvulopathies mitrales,
- lors de la présence d'une prothèse valvulaire,
- des IDM compliqués en relai de l'héparine ;
- ils sont également indiqués dans le traitement et la prévention des récurrences des TVP et des EP, en relai de l'héparine.

Globalement, deux tiers des AVK sont prescrits dans le cadre d'une pathologie cardiaque et un tiers dans le cadre d'une pathologie veineuse (25). Le rapport bénéfice/risque favorable des AVK dans la FA est bien établi. En résumé, les AVK vs placebo entraînent une diminution du risque relatif d'AVC de l'ordre de 65% (59% en prévention primaire et 68% en prévention secondaire) avec une diminution de la mortalité totale de l'ordre de 25% (110). Les AVK permettent ainsi de prévenir efficacement la thrombose dans chacune de ces situations avec une efficacité largement supérieure aux autres thérapeutiques, en particulier à celle des antiagrégants plaquettaires (111).

Les essais cliniques ayant permis aux AOD de bénéficier de leurs AMM ont été effectués sur comparaison, selon les indications, à la warfarine (la référence internationale des AVK) ou aux héparines. Nous présentons ci-dessous les études comparant les AOD aux AVK et plus particulièrement à la warfarine.

Les principaux résultats des essais menés dans l'indication concurrente aux AVK à savoir la prévention des AVC et ES chez les sujets présentant une FANV sont présentés dans le tableau 5. Les résultats de ces études montraient que :

- le dabigatran à faible dose (110mgx2/j) était non inférieur à la warfarine, alors qu'il était supérieur à forte dose (150mgx2/j) dans la réduction du nombre d'AVC et d'ES (1,11%/an vs 1,69%,  $p<0,001$ ) (112). Le risque d'hémorragies majeures était inférieur sous dabigatran faible dose que sous warfarine (2,71% vs 3,36% ;  $p<0,05$ ). Le risque d'hémorragies intracrâniennes était également plus faible sous dabigatran toutes doses que sous warfarine (à 110mgx2/j : 0,23% vs 0,74% ;  $p<0,001$  et à 150mgx2/j : 0,30% vs 0,74% ;  $p<0,001$ ). Enfin le nombre d'hémorragies digestives était supérieur sous dabigatran forte dose que sous warfarine (1,51% vs 1,02%) ;
- le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine dans la réduction du nombre d'AVC et d'ES (2,1% vs 2,4% ;  $p<0,001$ ) (113). Le taux d'hémorragies majeures était similaire dans les deux groupes. Comme pour le dabigatran, le risque d'hémorragies intracrâniennes était plus faible sous rivaroxaban que sous warfarine (0,5% vs 0,7% ;  $p<0,05$ ) alors que le nombre d'hémorragies digestives était supérieur sous rivaroxaban (3,2% vs 2,2% ;  $p<0,001$ ) ;
- l'apixaban était supérieur à la warfarine concernant la réduction du risque d'AVC ou d'ES (1,27% vs 1,60% ;  $p<0,05$ ) (114). Le taux d'hémorragies majeures (2,13% vs

3,09% ;  $p < 0,001$ ) et le taux de mortalité (3,52 vs 3,94 ;  $p < 0,05$ ) étaient inférieurs sous apixaban que sous warfarine ;

- enfin, l'édoxaban à faible (30mg/j) ou forte dose (60mg/j) était non inférieur à la warfarine sur la réduction du nombre d'AVC et d'ES (115). Le taux d'hémorragies majeures (à faible dose 1,61% vs 3,43% ;  $p < 0,001$  et à forte dose 2,75% vs 3,43% ;  $p < 0,001$ ) et le taux de mortalité étaient plus faible sous édoxaban que sous warfarine mais il existait cependant un risque majoré d'hémorragies digestives sous édoxaban forte dose (1,51% vs 1,23% ;  $p = 0,03$ ).

*Tableau 5. Caractéristiques des essais cliniques des différents anticoagulants oraux directs dans la prévention des AVC et des ES en cas de FANV.*

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>Nom de l'essai</b>	RE-LY (112)	ROCKET AF (113)	ARISTOTLE (114)	ENGAGE-AF TIMI48 (115)
<b>Schéma</b>	Randomisé Ouvert Non infériorité	Randomisé Double insu Non infériorité	Randomisé Double insu Non infériorité	Randomisé Double insu Non infériorité
<b>Nombre de patients inclus</b>	18 111	14 264	18 201	21 105
<b>Suivi médian (ans)</b>	2	1,9	1,8	2,8
<b>Age (ans)</b>	71,5±8,7 (moy±DS)	73 (65-78) Med (IQ1-IQ3)	70 (63-76) Med (IQ1-IQ3)	72 (64-78) Med (IQ1-IQ3)
<b>Genre masculin (%)</b>	63,60	60,30	34,70	61,90
<b>Score CHADS<sub>2</sub> moyen</b>	2,1	3,5	2,1	2,8

Ces données étaient confirmées en 2014 par une méta-analyse des données issues de ces différents essais cliniques (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, et ENGAGE AF-TIMI 48) comparant 42 411 patients sous AOD vs 29 272 patients traités par warfarine (116). Cette méta-analyse montrait que les AOD réduisaient de manière significative le risque d'AVC ou d'ES de 19% comparé à la warfarine (RR 0,81 ; IC95% 0,73-0,91 ;  $p < 0,0001$ ) notamment par une réduction des AVC hémorragiques. Les AOD réduisaient également le risque de mortalité toute cause (0,90 ; 0,85-0,95;  $p = 0,0003$ ), et le risque d'hémorragies intracrâniennes (0,48 ; 0,39-0,59;  $p < 0,0001$ ) mais pas de saignements gastro-intestinaux (1,25 ; 1,01-1,55 ;  $p = 0,04$ ).

Dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique, les AOD entraînant une anticoagulation plus rapide permettent, à l'inverse des AVK, de se passer d'une anticoagulation parentérale. Les caractéristiques de ces études sont décrites dans le tableau 6. Les principaux résultats montraient que toutes ces molécules étaient aussi efficaces mais non supérieures au traitement de référence (héparine puis relai par warfarine) en termes de récurrence thromboembolique, d'EP fatales et de mortalité toute cause (117–122). Les AOD sont également associés à une réduction significative des saignements comparés au schéma de référence dans cette indication (123).

Enfin, l'utilisation des AOD a été testée dans la prise en charge des SCA en association aux traitements conventionnels antiagrégants plaquettaires. L'essai ATLAS ACS 2-TIMI 51 concernait le rivaroxaban à la dose de 2,5 mg 2x/j ou 5mg 2x/j vs placebo (124). Elle montrait une baisse des événements cardiovasculaires, de la mortalité cardiovasculaire,

des récurrences d'infarctus et des AVC sans augmentation significative des hémorragies majeures. L'apixaban a également été testé dans ces conditions à la posologie de 5mgx2/j dans l'étude APPRAISE-2 mais l'essai a été arrêté prématurément au vu du nombre d'évènements hémorragiques majeurs, notamment d'hémorragies intracrâniennes, et en l'absence de bénéfice en termes d'évènements ischémiques (125).

*Tableau 6. Caractéristiques des essais cliniques des différents anticoagulants oraux directs dans la prévention et le traitement des maladies veineuses thromboemboliques.*

	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
<b>Nom de l'essai</b>	RE-COVER (121)	EINSTEIN-DVT (120)/ EINSTEIN-PE (119)	AMPLIFY (118)	HOKUSAI (117)
<b>Schéma</b>	Randomisé Double aveugle Non-infériorité	Randomisé Ouvert Non-infériorité	Randomisé Double aveugle Non-infériorité	Randomisé Double aveugle Non-infériorité
<b>Malades</b>	MVTE	TVP/ EP	MVTE	MVTE
<b>Nombre de patients inclus</b>	5128	3449/ 4832	5395	8240
<b>Age moyen (ans)</b>	55	58/ 56	57	56
<b>Durée du traitement (mois)</b>	6	3/6/12	6	3/6/12
<b>Dosage</b>	150mgx2/j	15mgx2/j (21 j) puis 20mg/j	10mgx2/j (7j) puis 5mgx2/j	60mg
<b>Temps dans l'INR cible</b>	60%	58% 63%	61%	64%

\*MVTE : maladie veineuse thromboembolique

## II. Pharmacocinétique/ pharmacodynamie

### 1. Facteurs influençant la variabilité des AVK

#### *Fonction rénale*

Une mauvaise fonction rénale peut être à l'origine du déséquilibre d'un traitement par AVK : ainsi en cas d'insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} < 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), le traitement par AVK est déconseillé (66).

#### *Fonction hépatique*

En cas d'atteinte hépatique la posologie des AVK doit être adaptée avec une surveillance accrue des INR (66).

#### *Âge*

Au-delà de 75 ans, il existe clairement un risque majoré de saignements intracrâniens (126). Indépendamment des variations interindividuelles, pour un même niveau d'anticoagulation, les posologies d'AVK requises sont plus faibles chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (127), mais cette augmentation de la sensibilité aux AVK avec l'âge reste mal comprise puisque les modifications de leur pharmacologie avec l'âge semblent négligeables (128).

#### *Autres facteurs physiopathologiques*

D'autres situations telles que les pathologies infectieuses, les états inflammatoires ou encore les pathologies cancéreuses sont susceptibles d'entraîner une modification de

l'efficacité de l'anticoagulant, favorisant selon les cas un risque thrombotique ou hémorragique (129).

### ***Polymorphisme génétique***

Le polymorphisme génétique peut également être un facteur de déséquilibre d'un traitement par AVK. Dans le cas des dérivés coumariniques, des variants génétiques du CYP 2C9, l'une des enzymes responsable de la transformation de la molécule en forme inactive, contribuent à la variabilité de la réponse interindividuelle aux anticoagulants (130,131). Le gène codant pour cette protéine possède en effet 24 variants alléliques dont certains sont à l'origine d'une baisse d'activité de ces cytochromes, et notamment les variants CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3 voyant leur activité diminuer respectivement à 12 % et 5% par rapport au CYP2C9\*1 dont l'activité est considérée à 100% (132). Un autre polymorphisme génétique peut être à l'origine d'une variabilité d'effet des AVK et concerne le gène codant pour la protéine cible de ces molécules à savoir la vitamine K époxyde réductase. Cette cible est codée par le gène VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex unit 1), qui peut subir une mutation à l'origine d'une variation de la sensibilité des patients aux AVK (133). Deux autres polymorphismes ont également été identifiés comme pouvant faire varier l'effet des dérivés coumariniques à savoir les gènes EPHX1 (codant pour l'époxyde hydrolase-1 une possible sous-unité de la vitamine K époxyde réductase) et CYP4F2 (à l'origine de l' $\omega$ -hydroxylation de la vitamine K1) (134). A l'inverse il semblerait que l'effet de la fluindione soit surtout affecté par un polymorphisme sur la protéine VKORC1 et dans une moindre mesure sur les CYP2C9, CYP4F2, et l'EPHX1 (135).



La prise en compte de ces polymorphismes génétiques avant l'introduction d'un AVK chez un patient permettrait de choisir *a priori* une posologie optimisée (136-138). Une « sensibilité » élevée (génétiquement identifiée) à la warfarine pourrait également, comme le suggère les auteurs d'une étude menée secondairement sur l'essai clinique ENGAGE AF-TIMI 48 comparant l'édoxaban à la warfarine dans la FA, être un argument de choix pour l'introduction d'un AOD (139).

### ***Interactions***

Les principales interactions médicamenteuses avec les AVK sont présentées dans le tableau suivant (tableau 7) (140). Lors de l'instauration, de l'arrêt ou d'une modification de l'un de ces traitements, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR trois à quatre jours après chaque modification.

Des interactions de type pharmacodynamique entre certains aliments et les AVK sont également à noter : elles concernent les aliments riches en vitamine K tels que les légumes verts, contenant de la phylloquinone, comme la laitue, les choux, les choux de Bruxelles, les asperges, les épinards, les avocats, ou encore les laits fermentés comme les fromages, contenant de la ménaquinone (141). La teneur en vitamine K est variable selon les aliments, mais également selon leur origine, les saisons, leur mode de culture, le mode de cuisson ou encore leur assaisonnement. La consommation de ces aliments diminuerait l'effet des AVK. Parmi les autres inhibiteurs possibles citons également le lait de soja, le ginseng, ou le thé vert (142,143).

***Autres facteurs physiopathologiques***

D'autres situations telles que les pathologies infectieuses, les états inflammatoires ou encore les pathologies cancéreuses sont susceptibles d'entraîner une modification de l'efficacité de l'anticoagulant, favorisant selon les cas un risque thrombotique ou hémorragique (129).

Tableau 7. Médicaments pouvant interagir avec les AVK.

Augmentation de l'effet anticoagulant (140)	Diminution de l'effet anticoagulant
<b>Associations contre-indiquées</b>	
Aspirine à forte dose (dose anti-inflammatoire et anti-pyrétique ou antalgique avec UGD) AINS pyrazolés Miconazole Phénylbutazone	Millepertuis
<b>Associations déconseillées</b>	
Aspirine (dose antipyrétique ou antalgique sans UGD ou dose antiagrégante avec UGD) AINS (sauf pyrazolés) Fluoro-uracile Noscapine Sulfaméthoxazole	
<b>Associations nécessitant des précautions d'emploi</b>	
Allopurinol, colchicine Alpha tocophérol Amiodarone, dronédarone Androgènes Antibiotiques (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone, clindamycine, cyclines, fluoroquinolones, macrolides, sulfamides, rifampicine) Cimétidine (>800mg/jour) Antifongiques azolés : éco/fluco/itraco/voriconazole Danazol Disulfirame Méthylprednisolone Héparines Hypolipémiants (statines et fibrates) Lévodopamine Orlistat Paracétamol Pentoxifylline Proguanil Propafénone Ropinirole Tamoxifène Tibolone Tramadol	Aminoglutéthimide (pour la warfarine et l'acénocoumarol) Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Anti purines Antirétroviraux (éfavirenz, IP, névirapine) Aprépitant Bosentan Colestyramine Griséofulvine Sucralfate
<b>Associations à prendre en compte</b>	
Alcool (boisson ou excipient) Déférasiprox Thrombolytiques Antiagrégants plaquettaires Aspirine à dose antiagrégante sans UGD*	

UGD : ulcère gastro duodéal

## 2. Facteurs influençant la variabilité des AOD

### *Fonction rénale*

Avant l'initiation d'un traitement par AOD, la fonction rénale du patient doit systématiquement être évaluée. En effet, comme mentionné précédemment, le dabigatran est pour 85% éliminé sous forme inchangée dans les urines (38). L'exposition des patients au dabigatran est augmentée de 2,7 et 6 respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. Le PRADAXA® est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, et peut nécessiter un ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale modérée (38).

Les patients atteints d'insuffisance rénale traités par rivaroxaban montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques : 1,4, 1,5 et 1,6 respectivement en cas d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'élimination rénale du rivaroxaban étant de 33% sous forme active (39). La posologie est à adapter en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (39). Pour l'apixaban, les concentrations plasmatiques des patients ont été augmentées de 16, 29 et 44% respectivement chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère (37). Cependant uniquement 25% de la dose administrée d'apixaban est éliminée par voie rénale. La posologie de l'apixaban est seulement à adapter en cas d'insuffisance rénale sévère.

### *Fonction hépatique*

Le dabigatran est en faible partie métabolisé par les UDP-glucuronosyltransférases pour subir une glucurono-conjugaison, l'insuffisance hépatique n'affecte donc pas son exposition mais par précaution il est tout de même

contre-indiqué chez les sujets présentant une insuffisance hépatique. Le rivaroxaban et l'apixaban, métabolisés par le foie via certains CYP450, sont également contre-indiqués chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque hémorragique (140).

### ***Âge***

L'âge augmente l'exposition du dabigatran de 40 à 60% par rapport aux sujets jeunes, la posologie doit donc être adaptée chez les sujets de 75 ans ou plus (38). Les patients âgés traités par rivaroxaban et apixaban présentent des concentrations plasmatiques augmentées d'environ 30 à 50% par rapport aux sujets jeunes. Si aucune adaptation de posologie n'est requise avec le rivaroxaban en fonction de l'âge du patient, une adaptation doit être envisagée chez les patients traités par apixaban et présentant d'autres facteurs de risque (37).

### ***Poids extrêmes***

Les concentrations résiduelles des trois molécules diminuent d'environ 20% à 30% chez les patients dont le poids est inférieur à 60kg. Aucune adaptation de dose n'est requise pour le dabigatran ou le rivaroxaban contrairement à l'apixaban où la posologie doit être réduite si le poids du patient est inférieur à 60kg et qu'il présente d'autres facteurs de risque (37).

### ***Polymorphisme génétique***

Au même titre que les AVK, l'effet pharmacologique des AOD pourrait être dépendant de certaines variabilités génétiques : comme dit précédemment, les AOD subissent l'effet d'une protéine d'efflux, la P-gp, codée par le gène ABCB1 (ATP-binding cassette, subfamily B, member 1), pouvant présenter un polymorphisme à l'origine de possibles variations d'efficacité. Ils sont également métabolisés, pour les anti-Xa, par les CYP3A4, pour lesquels aucune mutation avec un impact cliniquement significatif n'a été démontrée et le CYP3A5 (spécifiquement pour l'apixaban), dont certains variants alléliques pourraient être à l'origine de variations d'effet (144). D'autres gènes à l'origine de la transformation des AOD pourraient également expliquer des variabilités d'effet inter individuelles comme la CES1 (carboxylestérase 1) pour le dabigatran, le CYP2J2 pour les anti-Xa, et les SULT1A1 et SULT1E1 pour l'apixaban (37,39,145,146). Enfin, l'hypothèse d'une variabilité des gènes codant les facteurs de la coagulation, cibles directes de ces anticoagulants, pourraient également être une voie de recherche.

### ***Interactions médicamenteuses***

Même si les AOD présentent moins d'interactions médicamenteuses que les AVK, certaines doivent cependant être prises en compte avant la prescription de ces molécules.

Le dabigatran étexilate étant un substrat du transporteur d'efflux P-gp, son association à un inhibiteur puissant de la P-gp, tel que la ciclosporine, la dronédarone, l'itraconazole, le kétoconazole, le tacrolimus (qui constituent une contre-indication), l'amiodarone, la quinidine, le vérapamil (précaution d'emploi et nécessitant une

adaptation de posologie), et le ticagrélor (association à prendre en compte), augmente ainsi les concentrations de cette molécule (140). Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques et la rifampicine représentent eux une association déconseillée avec cet AOD.

L'utilisation concomitante du rivaroxaban avec les puissants inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, ou encore le millepertuis, peut entraîner une diminution de concentrations plasmatiques du rivaroxaban, et représentent une association déconseillée (140). De la même manière, l'association du rivaroxaban aux puissants inhibiteurs enzymatiques est également une association déconseillée, qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des concentrations de ces molécules. Les interactions de l'apixaban sont les mêmes qu'avec le rivaroxaban (140).

Plus généralement et de manière commune à tous les anticoagulants oraux, l'association des AOD à l'acide acétylsalicylique est contre-indiquée aux doses anti-inflammatoires, ou antalgiques et antipyrétiques en cas d'ulcères gastro-intestinaux (UGD), déconseillée aux doses antalgiques ou antipyrétiques sans UGD, aux doses antiagrégantes et en cas d'UGD, et à prendre en compte aux doses antiagrégantes sans UGD (140). Avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les AOD sont déconseillés et contre-indiqués avec la phénylbutazone. Leur association avec les autres anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires est à prendre en compte. Elle relève enfin d'une précaution d'emploi avec les glucocorticoïdes, les héparines de bas poids moléculaire,

les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, l'ipilimumab et les médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques

### **III. Délai d'action et relai**

Alors que les AVK ont un délai d'action considéré comme plutôt long (entre 48 et 72 heures pour la warfarine), les AOD ont à l'inverse un délai d'action beaucoup plus court avec des Tmax allant d'1 à 2 heures pour l'édoxaban à 3 à 4 heures pour l'apixaban (147). Cette caractéristique représente un réel avantage et permet au prescripteur de s'assurer d'un effet pharmacologique rapide. Les demi-vies de ces deux classes sont également bien différentes : celle de la warfarine est d'une quarantaine d'heures alors que celle des AOD ne dépasse pas 14 heures quelle que soit la molécule (147).

Ainsi, lors d'un relai AVK par AOD, l'AOD doit être introduit après arrêt de l'AVK, lorsque l'INR du patient a atteint une valeur seuil (selon l'AOD de remplacement) (10). A l'inverse, en cas de relai AOD par AVK, l'AVK sera débuté conjointement au traitement par AOD et ce dernier sera arrêté lorsque le patient aura atteint un INR cible (rivaroxaban ou apixaban) ou après 2 ou 3 jours d'AVK (dabigatran étexilate).

### **IV. Suivi biologique de routine**

Comme mentionné précédemment, alors que les patients traités par AVK bénéficient d'un suivi de routine grâce au dosage de l'INR afin d'évaluer leur niveau d'anticoagulation, les AOD ont été autorisés sur le marché sans suivi de ce type. Cette caractéristique était présentée comme un avantage par le laboratoire, alors que d'autres pouvaient considérer cette absence de suivi comme une prise de risque pour le patient.



Cette absence de monitoring a été justifiée par les laboratoires sur différents arguments à savoir (148) :

- une variabilité interindividuelle réduite par rapport aux AVK,
- une bonne prédictibilité de l'effet anticoagulant selon la dose administrée,
- une fenêtre thérapeutique large,
- peu d'interactions,
- une demi-vie courte permettant une disparition rapide de l'effet anticoagulant à l'arrêt du traitement,
- des essais cliniques menés avec succès sans recours au suivi biologiques pour ajuster la posologie.

### V. Antidote

Les AVK bénéficient de la vitamine K et du PPSB. La prise en charge des hémorragies graves sous AOD est par contre plus complexe : en effet, le dabigatran étexilate bénéficie d'un antidote disponible à l'hôpital depuis février 2016 (AMM européenne depuis décembre 2015) mis sur le marché sous le nom de Praxbind® (idarucizumab), un fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé et purifié présentant des similarités structurelles avec la thrombine. Cet anticorps qui se lie au dabigatran a une affinité 300 fois plus importante que la thrombine et neutralise ainsi son effet anticoagulant. Il est éliminé par voie rénale et sa demi-vie est courte (45 minutes) (149–151). A l'inverse, le rivaroxaban et l'apixaban ne sont pas encore pourvus d'antidotes spécifiques à disposition des cliniciens. Ces derniers sont cependant en cours d'étude avec notamment l'andexanet alfa (recombinant du facteur Xa modifié), antidote qui possède une grande affinité dirigée contre tous les anti-Xa. Deux essais de

phase III ont été publiés récemment dans la littérature confirmant l'efficacité de cette molécule, sur critères biologiques chez des volontaires sains, sur la réversion de l'apixaban (ANNEXA-A) et du rivaroxaban (ANNEXA-R) (152,153). L'effet de l'andexanet s'est cependant révélé transitoire, au vu de sa demi-vie courte d'environ une heure, ce qui peut être problématique en cas de nécessité de normaliser l'hémostase pendant plusieurs heures. Un autre schéma posologique a alors été proposé avec une perfusion continue de 120 minutes après le bolus, permettant une neutralisation jusqu'à une à trois heures après la fin de la perfusion. Une troisième étude est actuellement en cours (ANNEXA-4) évaluant cette fois l'andexanet sur des critères cliniques chez des patients présentant un événement hémorragique et traités par un -xaban. Enfin, l'aripazine (PER977, Ciraparantag®) peptide de synthèse, petite molécule cationique capable de se lier et d'inhiber les AOD, les héparines de bas poids moléculaire, et le fondaparinux (151,154). Les résultats des essais de phase II confirmaient l'efficacité de cette molécule, stable au-delà de 24 heures et, contrairement à l'andexanet, sans effet procoagulant.

## **VI. Pharmaco-économie**

D'un point de vue économique, le poids de l'arrivée des AOD est fort, ce qui a participé à la polémique. Si l'on se place dans l'indication de prévention des AVC et ES chez les patients en FA, aux dosages maximaux, le prix d'un traitement journalier par AOD est environ 26 fois supérieur au prix d'un traitement journalier par fluindione (tableau 8) (155-159). Les prix des AOD varient en fonction des pays de commercialisation : ils sont 1,7 fois plus chers en Suisse qu'au Canada, et la France se situe dans la fourchette basse de ces prix (160). Les mêmes différences sont retrouvées

pour les AVK qui sont les moins chers en Italie et presque 8 fois plus chers en Belgique. Les prix français sont intermédiaires.

L'analyse des surcoûts présentés par ces molécules ne peut cependant pas se limiter à une simple règle de trois, celle-ci ne prenant pas en compte les dosages biologiques ou d'autres variables pouvant faire varier les coûts de prise en charge. Une revue de la littérature récemment parue faisait un état des lieux des analyses coût/efficacité des AOD en Europe (160). Au total, 19 études ont été retenues couvrant onze pays européens et le Canada et comparant les AOD aux AVK, mais également les AOD entre eux. Les études rendaient entre autres un rapport simple des coûts annuels de traitement AOD vs AVK (en prenant en compte le prix des médicaments et en estimant les coûts de monitoring, le coût moyen d'un INR mensuel est de 8,60 euros) et calculaient également un ratio de coût par Quality-Adjusted Life Year (QALY) (161). La principale conclusion de ces analyses était que les AOD présentaient dans la majorité des cas des rapports coût/efficacité acceptables (inférieurs à 20 000 euros par QALY) au regard du bénéfice de l'innovation thérapeutique. L'apixaban et le dabigatran à forte dose présentaient les meilleurs ratios par rapport aux autres AOD.

**Tableau 8.** Coût des traitements anticoagulants oraux en France.

	<b>Dabigatran</b> (159)	<b>Rivaroxaban</b> (158)	<b>Apixaban</b> (157)	<b>Warfarine</b> (156)	<b>Fluindione</b> (155)
Présentation	60 gélules	28 cp	60 cp	30 cp	30 cp
Dosage	150 mg	20 mg	5 mg	5 mg	20 mg
Coût (hors honoraires de dispensation) (euros)	74,04	69,33	70,51	5,68	2,79
Coût journalier (euros)	2,47	2,47	2,35	0,19	0,09
Rapport prix anticoagulant / prix fluindione	26,6	26,6	25,3	2,04	1

Cp : comprimés

## VII. Avis des autorités de santé

La Commission de la Transparence rendait en 2012 pour le Pradaxa® et le Xarelto® et en 2013 pour l'Eliquis® un avis favorable pour le remboursement de ces molécules dans l'indication prévention des AVC et des ES chez les sujets présentant une FANV (29,162,163). La Commission de la Transparence concluait alors à l'absence d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux AVK (ASMR V) pour ces trois spécialités dans cette même indication mais leur attribuait un niveau de Service Médical Rendu (SMR) important.

En janvier 2015, une réévaluation des AOD dans leur indication dans la FA était menée par la HAS, reléguant le SMR du dabigatran à un rang inférieur (SMR modéré) et maintenant un SMR important pour les deux autres (28). L'ASMR était jugée mineure pour l'apixaban (ASMR IV) par rapport aux AVK, alors que le dabigatran et le rivaroxaban voyaient leur ASMR de niveau V maintenu. La HAS rappelait alors la place

des AOD en traitement de seconde intention, sauf en cas d'INR labile ou de contre-indication ou d'intolérances aux AVK. Le Pradaxa® voyait son taux de remboursement diminué à 30% dans cette indication. Le reste des avis est présenté dans le tableau 9.

*Tableau 9. SMR et ASMR des anticoagulants oraux.*

Molécules	Service Médical Rendu	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>Antivitamines K</b>		
Coumadine® (164,165)	Important	NA
Fluindione® (166)	Important	NA
Sintrom® (167)	Important	NA
Mini-sintrom® (168)	Important	NA
<b>Anticoagulants oraux directs*</b>		
Pradaxa® (169-171)	Modéré	Inexistant (niveau V)
Xarelto® (172-174)	Important	- Inexistant (niveau V) dans la FA et dans la prévention et le traitement des TVP / EP - Mineur (niveau IV) en post pose de PTH ou de PTG
Eliquis® (175,176)	Important	- Mineur (niveau IV) dans la FA et en post pose de PTH ou de PTG - Inexistant (niveau V) dans la prévention et le traitement des TVP/EP

NA : non applicable, FA : fibrillation atriale, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, PTH : prothèse totale de hanche, PTG : prothèse totale de genou.

\*Comparateurs : warfarine ou énoxaparine, selon l'indication.

## VIII. Règles de bon usage des anticoagulants oraux

Les règles de bon usage des anticoagulants oraux sont basées, comme pour tous les traitements, sur le respect des indications, des contre-indications, et des critères nécessitant des adaptations de posologies. Ces facteurs sont aujourd'hui bien définis

quelle que soit la nature de l'anticoagulant, mais sont cependant plus ou moins complexes à prendre en compte. Comme le rappelait l'ANSM en 2013 «si la prescription des nouveaux anticoagulants apparaît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique de routine, les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants » (177).

Les AVK sont présentés sous la forme de comprimés quadri sécables pour la fluindione, l'acénocoumarol à 4mg, bi sécables pour la warfarine (tout dosage) et non sécable pour l'acénocoumarol dosé à 1mg (tableau 2). Cette caractéristique galénique apporte une flexibilité pour une adaptation de posologie optimale, basée notamment sur le contrôle de l'INR, ou la survenue d'évènements hémorragiques ou thrombotiques. De plus cette adaptation des doses est indispensable étant donné la forte variabilité inter et intra individuelle de ces molécules. A l'inverse, une telle adaptation de posologie n'est pas permise avec les AOD, ceux-là se présentant sous forme de gélules (dabigatran étexilate) ou de comprimés non sécables (rivaroxaban et apixaban). Ils sont cependant proposés sous plusieurs dosages (en général deux par indication). Comme nous l'avons mentionné à plusieurs reprises, ces AOD ne nécessitent (ou ne bénéficient) pas d'un suivi biologique de routine, aucune adaptation de posologie n'étant donc requise en cours de traitement, hormis en cas d'évènement traduisant un effet pharmacologique insuffisant ou trop important ou lors de l'évolution des facteurs de risque du patient. A l'inverse des AVK la variabilité inter et intra individuelle de ces molécules est considérée comme faible et de telles adaptations ne sont donc *a priori* pas utiles.

Le bon usage des AVK et en particulier le respect des posologies est difficile à analyser car il est soumis aux valeurs de l'INR du patient (conduisant à des adaptations régulières de posologie, ce qui relève du bon usage mais est particulièrement source d'erreur), alors que le même exercice avec les AOD semble plus facile car plus formaté (une indication, une posologie, pas de suivi de l'activité donc pas d'adaptation). Si l'on regarde cependant un document proposé en 2014 par l'ANSM, résumant les principales adaptations de posologie à prendre en compte en fonction de l'indication pour un AOD, l'exercice n'est plus si évident (figure 4) (178). Si l'on simplifie, il s'agit de tenir compte, en plus de l'indication qui induit une posologie particulière, de la fonction rénale du patient, de son poids, du risque hémorragique et de possibles interactions médicamenteuses. Ce tableau, pratique au premier abord, traduit la complexité de prescription de ces AOD. En plus, les critères sont différents pour chaque AOD, mais également entre les différentes indications d'une même molécule.

Indication	PRADAXA (dabigatran)		XARELTO (rivaroxaban)		ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg
Dosage						
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situations à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP)	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé par jour à partir de J22	-
Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé par jour au-delà de J22*	-	-
Prévention des événements athérotrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AASt <sup>1</sup> seul ou avec de l'AASt <sup>1</sup> plus du dlopigrel ou de la ticlopidine	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	-	-

1 AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronaire aigu ; AAS : acide acétylsalicylique  
\* En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose

### Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée\*\*

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	Traitement TVP et EP / Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22*
<b>PRADAXA 75 mg</b> 2 gélules en 1 prise par jour ♦ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min) ♦ Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp) ♦ Age ≥ 75 ans <b>PRADAXA 75 mg</b> 1 gélule par jour ♦ Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil	<b>PRADAXA 110 mg</b> 1 gélule 2 fois par jour ♦ Age ≥ 80 ans ♦ Administration concomitante de vérapamil En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose : ♦ Age 75-79 ans ♦ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min) ♦ Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien ♦ Autre patient présentant un risque augmenté de saignement	Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ♦ Prévention AVC <sup>1</sup> et ES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ♦ Traitement TVP et EP / Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP à partir de J22*	<b>XARELTO 15 mg</b> 1 comprimé par jour ♦ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-49 mL/min) ♦ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)
			<b>ELIQUIS 2,5 mg</b> 1 comprimé 2 fois par jour ♦ Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : - âge ≥ 80 ans - poids corporel ≤ 60 kg - créatinine sérique ≈ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) ♦ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)

Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)  
\*\* Consulter l'AMM pour plus de précisions

Figure 4. Indications et posologies des anticoagulants oraux directs (178).



## Présentation du travail

Ce travail avait pour objectif de faire un état des lieux sur les anticoagulants oraux en France au moment de l'arrivée des AOD, en s'intéressant plus particulièrement aux risques (et facteurs associés) associés de leur utilisation et à leur bon usage.

Le premier volet de ce travail s'est intéressé aux caractéristiques des patients traités par anticoagulants, et les conséquences en termes d'hospitalisations pour évènement hémorragique ou ischémique. Le premier travail a porté sur l'étude des facteurs associés à l'utilisation des anticoagulants oraux dans une cohorte de patients hospitalisés pour un AVC (ischémique, hémorragique ou AIT) (cohorte lilloise BIOSTROKE). Cette analyse montrait que l'hypertension artérielle, l'âge et l'hypercholestérolémie étaient les trois principaux critères de choix pour la mise en place d'un AVK chez les sujets en FA. Par ailleurs, l'exposition aux AVK avant la survenue de l'AVC n'influçait pas l'évolution du patient (en termes de mortalité, de sévérité, de handicap et de déclin cognitif) à 3 mois. En parallèle, une étude menée dans un service d'urgences d'un Centre Hospitalier périphérique (Centre hospitalier de Béthune) sur 3 années (2012, 2014, 2016) a permis de suivre l'évolution des prescriptions des anticoagulants oraux, d'observer l'impact de la mise sur le marché des AOD et d'étudier plus spécifiquement les facteurs de risques associés à la survenue d'évènements hémorragiques et thrombotiques chez des patientes traités par anticoagulants oraux. Cette étude montrait bien l'arrivée progressive des AOD sur le marché français, sans signal particulier en termes de risque hémorragique et thrombotique et de facteurs

associés, et une stabilité du nombre et du type d'évènements sous AVK, au cours du temps.

Forts de ces données rassurantes, la deuxième partie de ce travail s'est intéressée aux pratiques de prescription et au bon usage de ces médicaments, et notamment la prise en compte des facteurs de risque d'utilisation, avec un focus particulier sur les AOD. Ce travail a été mené en 3 études : la première réalisée auprès des médecins généralistes des départements du Nord et du Pas-de-Calais avec pour triple objectif de connaître leur mode d'information sur les AOD, de détailler les modalités de prescription de ces molécules et de recueillir leur avis (et celui de leurs patients) sur la place des AOD vis-à-vis des AVK dans leur pratique médicale. Ce travail traduisait une méfiance des médecins généralistes face aux AOD, avec cependant un intérêt fort pour leur facilité d'emploi. Une prescription préférentielle des anti-Xa, même s'ils bénéficient de moins de recul que le dabigatran, ressortait de l'étude, avec pour principaux arguments une moindre élimination rénale et la récente réévaluation menée par la HAS. Les deux autres études ont porté sur le bon usage des AOD, évalué à partir de prescriptions d'officine (grâce à la participation des étudiants en pharmacie de la faculté de Lille stagiaires en officine) et à l'hôpital (Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille). Ces études retrouvaient globalement des chiffres de prescriptions d'AOD transposables aux données françaises, avec cependant des disparités ville / hôpital. En termes de bon usage, les prescriptions d'AOD étaient, quelle que soit l'étude, pour moins d'un tiers d'entre elles non-conformes aux recommandations de l'ANSM, avec une tendance aux sous-dosages.

## Travaux de recherche

### I. Etudes des facteurs de risque d'évènements hémorragiques et thrombotiques liés à la prise d'anticoagulants oraux

#### 1. Influence, au sein d'une cohorte de patients ayant présenté un AVC, de la prise d'AVK en pré-AVC

##### *Justification de l'étude*

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire représente l'une des principales stratégies de prévention des AVC. Le risque cardio embolique, et notamment la FA, jouent un rôle majeur dans la survenue de ces évènements thromboemboliques, justifiant, entre autre, l'utilisation d'anticoagulants oraux (147). La FA est le principal trouble du rythme associé à un risque très élevé d'AVC en termes de morbi-mortalité (179). Chez un patient en FA, la disparition de l'activité mécanique atriale est à l'origine d'une stase sanguine, associée à une dysfonction endothéliale, et à un état d'hypercoagulation locale ou systémique, pouvant être à l'origine d'un thrombus auriculaire (gauche le plus souvent). Ce thrombus peut, à l'occasion de la reprise d'un rythme sinusal ou spontanément, migrer et notamment, dans  $\frac{3}{4}$  des cas, dans les artères cérébrales. Le risque d'AVC chez les sujets en FA est quatre à cinq fois plus fréquent que dans la population générale (180). La FA est responsable de 15% des AVC, allant jusqu'à 25% chez les plus de 70 ans (181,182).

Bien que l'efficacité des AVK dans la prévention des AVC chez les sujets en FA soit depuis de nombreuses années largement établie, le risque n'est à ce jour pas complètement contrôlé expliquant la survenue d'AVC malgré une prise en charge par anticoagulants oraux.

Pour débiter le travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'impact d'un traitement par AVK (les AOD n'étant pas encore sur le marché lors du déroulement de l'étude) dans une cohorte de patients hospitalisés pour un AVC. Ce travail s'inscrit dans le projet BIOSTROKE (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2004, Investigateur principal Pr. Régis Bordet) dont l'objectif initial était de déterminer de manière prospective dans une cohorte de patients ayant présenté un AVC, l'influence respective de certains marqueurs cliniques (âge, facteurs de risque vasculaire, exercice physique préalable, pression artérielle, température à l'admission...), pharmacologiques (médicaments reçus par le patient préalablement à son admission) et biologiques (cytokines pro-inflammatoires, protéines d'adhésion, facteurs de l'hémostase...) sur la sévérité du tableau clinique initial et son évolution, ainsi que les liens éventuels entre ces différents facteurs.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire et de comparer, en fonction de leur exposition aux AVK, le profil de patients ayant présenté un AVC, la nature de leur AVC et leur évolution à trois mois.

### ***Matériel et méthode***

Cette analyse a été menée à partir d'une cohorte constituée entre 2005 et 2009. Parmi les nombreux intérêts que présente une étude de cohorte, nous pouvons citer le

fait que les patients sont inclus de manière prospective ce qui permet de les interroger (ou leurs proches) en temps réel (dans cette étude, les médecins des patients ont également été contactés pour compléter les données manquantes). Ceci présente un avantage particulier dans le recueil des traitements prescrits, ce qui nous intéressait tout particulièrement ici. Ce type d'étude traduit de plus la vraie nature des expositions médicamenteuses, des profils de patients, autant en termes qualitatifs que quantitatifs, à l'inverse des essais cliniques dans lesquels les patients sont ultra-sélectionnés (183). Cette étude au sein de la cohorte BIOSTROKE nous assurait donc méthodologiquement des données fiables et complètes. Par contre, cela ne nous permettait pas d'évaluer le rôle de l'AVK dans l'apparition de l'AVC (efficacité ?).

***i. Recrutement des patients***

Les sujets ont été recrutés de façon prospective et consécutive entre juin 2005 et avril 2009. Tous les sujets admis dans les 48 premières heures suivant la survenue de leur AVC dans le service de neurologie B (Pr D. Leys) du CHU de Lille étaient éligibles quel que soit le type d'AVC, *i.e.* AVC hémorragique, ischémique constitué ou AIT.

Les patients ont été suivis sur une période de trois ans avec deux consultations intermédiaires, au 7<sup>ème</sup> jour et au 3<sup>ème</sup> mois.

***ii. Données recueillies***

Les données médicales ont été recueillies de manière prospective auprès des patients lorsque cela était possible ou auprès de leurs proches. Parmi toutes les données collectées lors de l'étude seules quelques variables d'intérêts avec la thématique de

notre travail ont été exploitées, à savoir : les caractéristiques démographiques des patients (âge, genre), l'exposition aux médicaments (AVK, antiagrégants plaquettaires), les causes de l'admission (AVC ischémique, hémorragique ou AIT) et ses caractéristiques, les antécédents médicaux en particulier cardiovasculaires, et l'évolution du patient à trois mois post-AVC avec des données sur la mortalité, sur la sévérité de l'AVC (score NIHSS : National Institute of Health Stroke Score), sur le handicap (score Rankin), et sur l'état cognitif du patient (score MMSE : Mini Mental State Examination).

Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a été calculé pour chaque patient présentant un antécédent de FA. Ce score combine plusieurs variables : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans et âge entre 65 et 74 ans, diabète, antécédents d'AVC ischémique ou d'AIT, pathologies vasculaires ou genre féminin (179). Le score HAS-BLED a également été calculé ou plutôt estimé : ce score prend en compte neuf variables (dont chacune compte pour un point), l'hypertension artérielle, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, un antécédent d'AVC, un antécédent de saignement, un INR labile, un âge supérieur ou égal à 65 ans, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine et la consommation d'alcool (184). Au vu des données recueillies dans cette étude nous n'avons cependant pu prendre en compte que six de ces neuf variables (hypertension artérielle, antécédent d'AVC, antécédent de saignement, âge supérieur ou égal à 65 ans, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine et consommation d'alcool).

**iii. Analyses statistiques**

La première partie de ce travail résidait dans la description des patients de la cohorte en fonction de la prise d'AVK. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane associées à leurs interquartiles, et les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages. Les variables quantitatives ont été comparées par le test non paramétrique de Wilcoxon - Mann Whitney et les variables qualitatives ont été comparées grâce au test du  $\chi^2$  ou le test de Fisher le cas échéant. Les patients ont ensuite été décrits et comparés selon la présence d'un antécédent de FA uniquement chez ceux ayant présenté un AVC ischémique, afin d'homogénéiser la population d'analyse.

Enfin les sujets ont été comparés sur la nature de leur AVC. Pour identifier de possibles facteurs de risque entre ces deux populations, une régression logistique univariée (limite  $p < 0,2$ ) a été effectuée et les variables sélectionnées ont été intégrées dans un modèle multivarié. Les Odds Ratio (rapport de cotes, OR) ont été présentés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

**Résultats**

A l'issue des inclusions, la population de cette cohorte comportait 477 patients. Les principales caractéristiques de cette population sont détaillées dans le tableau 10. Parmi les 477 patients, 370 (78%) ont été admis pour un AVC ischémique, 68 (14%) pour un AVC hémorragique, et 39 (8%) pour un AIT.

*i. Comparaison des patients en fonction de leur exposition aux antivitamines K*

Cette cohorte présentait l'avantage d'avoir été menée de manière prospective, en vie réelle. Dans la population d'étude, 34 (7%) patients bénéficiaient d'un traitement par AVK avant la survenue de leur AVC : 28 (82%) étaient traités par fluindione et 6 (18%) par warfarine (tableau 10). Cette proportion correspond à la prévalence d'exposition des AVK en France en particulier pour la fluindione (10).

La valeur médiane du dernier INR des patients était de 2,0 (IQ1-IQ3 : 1,6-2,4) (tableau 11, figure 5). La répartition des patients selon les valeurs de leur INR était en accord avec la nature de l'évènement : 62% des patients ayant présenté un AVC ischémique ou un AIT présentaient un INR inférieur à 2, alors qu'ils étaient 50% à présenter un INR strictement supérieur à 3 dans le groupe des AVC hémorragiques.

La comparaison des caractéristiques générales de ces patients montrait que ceux exposés aux AVK présentaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires, et étaient plus âgés, plus hypertendus, atteints plus souvent d'une FA mais étaient cependant moins souvent fumeurs que les patients non traités par AVK (tableau 10). L'âge et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risque bien connus d'AVC chez les patients présentant une FA ; ces variables sont d'ailleurs prises en compte dans les scores CHADS<sub>2</sub> et CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ce dernier attribuant ainsi deux points aux patients âgés de 75 ans ou plus, alors que les autres critères comptent pour un seul point (90,179). Une interprétation de ces résultats serait que ces deux facteurs de risque sont les plus fréquemment pris en compte lors de l'introduction d'un traitement par AVK. Concernant la nature des AVC, les patients exposés aux AVK présentaient moins fréquemment



d'événements ischémiques que les patients non traités et à l'inverse, présentaient plus d'hémorragies intracrâniennes, ce qui était *a priori* attendu.

**Tableau 10.** Principales caractéristiques des patients de la cohorte selon la prise d'AVK.

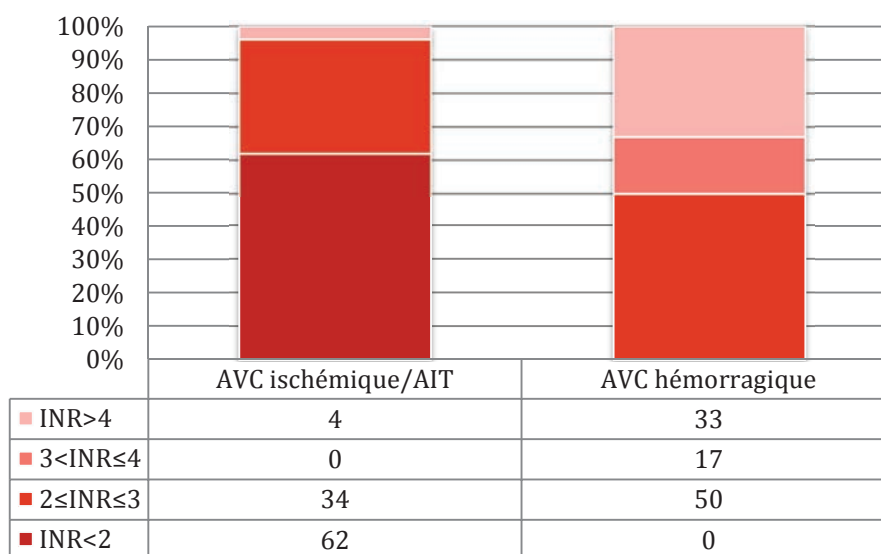
Variables	Total (n=477)	Exposition aux antivitamines K		
		Oui (n=34)	Non (n=443)	p
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age, ans, med (IQ1-IQ3)	70 (58-79)	79 (74-86)	69 (57-78)	<0,05
Age, ≥75 ans (vs <75), n (%)	173 (36)	24 (71)	149 (43)	<0,05
Sexe féminin, n (%)	221 (46)	17 (50)	204 (46)	0,66
<b>Causes de l'admission, n (%)</b>				
AVC ischémique	370 (78)	21 (62)	349 (79)	<0,05
Accident ischémique transitoire	68 (14)	7 (21)	61 (14)	0,31
AVC hémorragique	39 (8)	6 (17)	33 (7)	<0,05
Origine athéromateuse	72 (15)	1 (3)	71 (16)	<0,05
Origine cardio embolique	136 (29)	21 (62)	115 (26)	<0,05
Thrombolyse	105 (28)	3 (14)	102 (29)	0,14
NIHSS (48h), score<6 (vs ≥6)	243 (51)	15 (44)	228 (52)	0,41
<b>Exposition aux médicaments, n (%)</b>				
Fluindione		28 (82)		
Warfarine		6 (18)		
Antiagrégants plaquettaires	169 (35)	4 (12)	165 (37)	<0,05
<b>Facteurs de risque, n (%)</b>				
Hypertension artérielle	298 (62)	28 (82)	270 (61)	<0,05
Diabète	90 (19)	10 (29)	80 (18)	0,10
Hypercholestérolémie	221 (46)	21 (62)	200 (45)	0,06
Fibrillation atriale	83 (17)	26 (76)	57 (13)	<0,05
TVP / EP	34 (7)	4 (12)	30 (7)	0,29
AVC ischémique	49 (12)	6 (18)	43 (10)	0,75
AVC hémorragique	6 (1)	0	6 (1)	0,60
Tabac	144 (30)	5 (15)	139 (31)	<0,05
Alcool	72 (15)	2 (6)	70 (16)	0,28
<b>Suivi à 3 mois, n/N (%)</b>				
Mortalité	29/436 (7)	1/34 (3)	28/402 (7)	0,37
NIHSS, <6 (vs ≥6)	260/315 (83)	22/25 (88)	238/290 (82)	0,45
Rankin, <3 (vs ≥3)	291/406 (72)	16/28 (57)	275/378 (73)	0,08
MMSE, <24 (vs ≥24)	45/329 (14)	4/21 (19)	41/308 (13)	0,51

AVC: accident vasculaire cérébral, NIHSS: National Institute of Health Stroke Score, TVP: thrombose veineuse profonde, EP: embolie pulmonaire, MMSE: mini mental state examination

*Tableau 11. Valeurs des INR en fonction de la nature de l'AVC.*

n (%)	Total N= 32	AVC ischémique/AIT n=26	AVC hémorragique n=6
INR, med (IQ1-IQ3)	2,0 (1,6-2,4)	1,8 (1,6-2,2)	2,8 (2,3-4,9)
INR<2	16 (50)	16 (62)	0
2≤INR≤3	12 (38)	9 (34)	3 (50)
3<INR≤4	1 (3)	0	1 (17)
INR>4	3 (9)	1 (4)	2 (33)

INR : international normalized ratio, AVC : accident vasculaire cérébral.

*Figure 5. Valeurs des INR en fonction de la nature de l'AVC.*

## ii. Population présentant une fibrillation atriale

Au total, 83 patients avaient un antécédent de FA, correspondant à 17% des patients de cette étude. Parmi eux, 23 (28%) étaient traités par AVK seul, 42 (50%) par antiagrégants plaquettaires seuls (dont 33 par aspirine, 7 par thiénopyridines, et 2 inconnus), 3 (4%) par une bi association (AVK et aspirine exclusivement) et quinze (18%) étaient sans traitement anti thrombotique. Dans ce groupe de patients, la médiane (IQ1-IQ3) de répartition du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc était de 4 (3-6) (tableau 12,

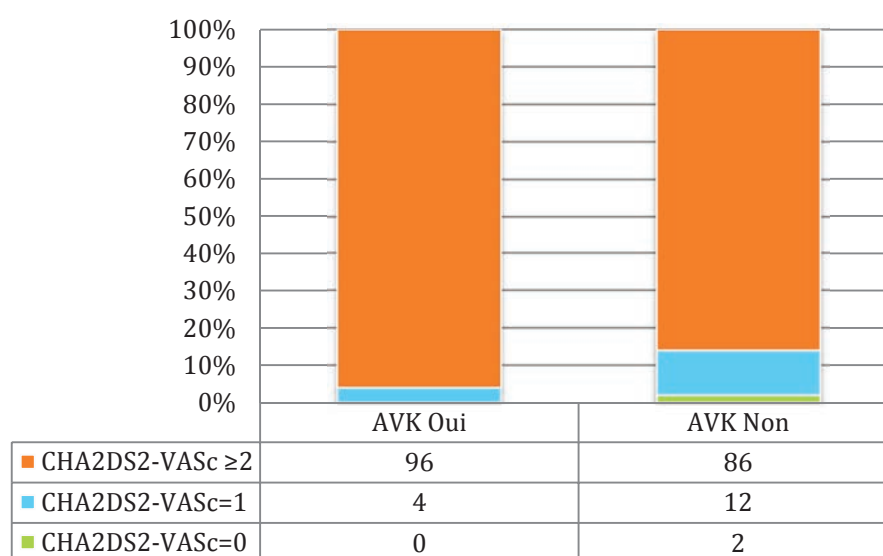
figure 6). Un patient (1%) avait un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0, huit (10%) patients avaient un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1, et 74 (89%) patients avaient un score  $\geq 2$ . Ainsi, au vu des recommandations, 74 patients, au minimum, atteints de FA auraient dû être traités par AVK avant la survenue de leur AVC, or seulement 25 (34%) d'entre eux bénéficiaient de ce traitement (90,185). Parmi les 49 patients non traités par AVK et nécessitant un traitement au vu de leur score, 37 (50%) recevaient cependant des antiagrégants plaquettaires. En 2010, Olgivie *et al.* ont effectué une revue de la littérature portant sur la sous-prescription des anticoagulants oraux (186). Les résultats variaient selon les critères pris en compte pour définir la nécessité de mettre en place un anticoagulant : les études faites sur des patients aux antécédents d'AVC ischémiques ou d'AIT rapportaient des valeurs inférieures à 60% d'exposition aux anticoagulants oraux alors que des critères basés sur le calcul du score CHADS<sub>2</sub> rendaient des taux allant jusqu'à 70%. Nous n'avons pas pu prendre en compte dans notre analyse les variables pouvant justifier une contre-indication aux AVK à l'origine d'une possible sous-prescription (186). Nous avons cependant pu tenir compte du score HAS-BLED des patients : parmi les sujets nécessitant un traitement anticoagulant et non traités par AVK (n=49), 32 (65%) présentaient un risque hémorragique élevé (HAS-BLED $\geq 3$ ) pouvant justifier une absence d'anticoagulation (ces chiffres peuvent être sous-estimés, le score ayant été calculé sur une base de six points contre neuf normalement). Une étude Polonaise récente montrait que les patients présentant les scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc les plus élevés étaient peu traités par AOD, et que ceci se justifiait chez ces patients par des scores HAS-BLED élevés (187). Cette observation est cependant logique au vu des quelques variables communes à ces deux scores (âge, hypertension artérielle, antécédents d'AVC). Dans notre étude, la

moitié des patients en FA non traités par AVK mais présentant un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc étaient cependant traités par antiagrégants plaquettaires. On sait que ces molécules sont cependant à réserver aux patients présentant les risques thrombotiques les plus faibles ou après essai et échec des AVK (cette dernière donnée n'était cependant pas connue) (90). La sous prescription des anticoagulants est une problématique persistante en France comme à l'étranger, et serait, selon certains auteurs moins fréquente chez les patients suivis par des cardiologues ou des médecins généralistes jeunes (188). Les arguments justifiant cette sous prescription seraient notamment la présence de potentielles contre-indications (souvent non justifiées), une absence d'indication, une mauvaise compliance, ou encore la crainte de l'évènement hémorragique (188).

On sait pourtant aujourd'hui que la FA est responsable d'au minimum 15% des AVC allant jusqu'à 25% chez les patients de 70 ans ou plus (181,182). Les AVC survenant chez les patients en FA sont également considérés comme plus sévères que ceux ayant d'autres étiologies avec des taux de mortalité plus élevés, des déficits plus sévères, justifiant une anticoagulation (189). La warfarine réduit ainsi le risque d'AVC ischémiques de 68% chez les patients en FA (190). Dans notre population de sujets en FA, 67 (81%) ont présenté un AVC ischémique, dont seize sous AVK, douze (14%) un AIT, dont six sous AVK, et quatre (5%) une hémorragie intracrânienne (toutes les hémorragies intracrâniennes survenaient chez les sujets traités par AVK). Les AVC ischémiques étaient exclusivement d'origine cardioembolique chez les patients traités par AVK (tableau 13).

**Tableau 12.** Scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc chez les patients en fibrillation atriale.

Variables, n (%)	Total (n=83)	Exposition aux antivitamines K		p
		Oui (n=26)	Non (n=57)	
0	1 (1)	0 (0)	1 (2)	1,00
1	8 (10)	1 (4)	7 (12)	0,43
≥2	74 (89)	25 (96)	49 (86)	0,26

**Figure 6.** Scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc chez les patients en fibrillation atriale.

Concernant plus précisément les patients en FA ayant présenté un AVC ischémique, ceux-ci avaient presque les mêmes caractéristiques que lors de l'analyse effectuée sur l'ensemble de la population : les patients traités par AVK étaient plus âgés, plus souvent hypertendus, et présentaient plus souvent une hypercholestérolémie que ceux non traités par AVK. Les patients traités par AVK avaient donc plus de facteurs de risque que ceux non traités par AVK, justifiant sans doute leur mise sous traitement.

Au vu du faible nombre de sujets ayant présenté un AVC hémorragique et traité par AVK (n=6), il n'a pas été possible d'effectuer une sous analyse chez ces patients-là.

Nous savons cependant que l'exposition aux AVK est un facteur de mauvais pronostic dans l'hémorragie cérébrale (191).

### *iii. Evolution en post-AVC*

Les profils d'évolution des patients à trois mois de suivi en termes de mortalité, de récupération post-AVC, de handicap et de cognition, ne montraient pas de différences significatives entre les patients exposés aux AVK avant l'évènement et les autres patients (tableau 10). Les résultats étaient comparables après sélection des patients en FA ayant présenté un AVC ischémique (tableau 13). Certains auteurs retrouvent néanmoins un bénéfice à la prise d'anticoagulants à l'évolution en post-AVC ischémique. Une étude issue du Registre Canadien du Réseau AVC incluant 948 patients FA ayant présenté un AVC ischémique montrait que l'exposition aux AVK avant l'AVC était associée à l'admission à une réduction de la sévérité de l'AVC, et à une diminution de l'invalidité et la mortalité au décours de l'AVC (192). Des résultats comparables issus du Registre Japonais de Fukukoa montrait que sur 602 patients traités par warfarine, l'intensité de l'anticoagulation lors de l'évènement (AVC d'origine cardioembolique) était associée à une meilleure évolution du patient en post-AVC (193). Si tel est le cas, l'absence de bénéfice retrouvé à la prise d'AVK dans notre analyse pourrait s'expliquer par un manque de puissance de cette cohorte mono-centrique et par l'impossibilité, toujours dû aux faibles effectifs, de mener des analyses de sensibilité sur les niveaux d'INR.

**Tableau 13.** Principales caractéristiques des patients aux antécédents de fibrillation atriale et ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique.

Variables	Total (n=67)	Exposition aux antivitamines K		
		Oui (n=16)	Non (n=51)	p
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age (ans), med (IQ1-IQ3)	78 (71-84)	80 (75-87)	76 (70-82)	<b>0,03</b>
Age, ≥75 ans (vs <75), n (%)	39 (58)	13 (81)	26 (51)	<b>0,03</b>
Sexe féminin, n (%)	43 (64)	10 (63)	33 (65)	0,87
<b>Caractéristiques de l'AVC</b>				
Origine athéromateuse	2 (3)	0	2 (4)	1,00
Origine cardio embolique	57 (85)	13 (81)	44 (86)	0,69
Thrombolyse	27 (40)	1 (6)	26 (51)	<b>&lt;0,05</b>
NIHSS (48h), score<6 (vs ≥6)	21 (31)	5 (31)	16 (31)	1,00
<b>Autres médicaments, n (%)</b>				
Antiagrégants plaquettaires	42 (63)	3 (19)	39 (76)	<b>&lt;0,05</b>
Aspirine	33 (79)	3 (19)	30 (59)	
Thiénopyridines	10 (24)	0	10 (20)	
<b>Facteurs de risque, n (%)</b>				
Hypertension artérielle	50 (75)	15 (94)	35 (69)	<b>0,04</b>
Diabète	20 (30)	8 (50)	12 (24)	0,06
Hypercholestérolémie	35 (52)	12 (75)	23 (45)	<b>0,04</b>
Fibrillation atriale	18 (27)	3 (19)	15 (29)	0,53
TVP / EP	6 (9)	2 (13)	4 (8)	0,62
AVC ischémique	16 (24)	3 (19)	13 (25)	0,74
AVC hémorragique	0			
Tabac	5 (7)	1 (6)	4 (8)	1,00
Alcool	7 (10)	0 (0)	7 (13)	0,18
<b>Suivi à 3 mois, n/N (%)</b>				
Mortalité	5/60 (8)	0/15 (0)	5/45 (11)	0,32
NIHSS, <6 (vs ≥6)	33/46 (72)	10/13 (77)	23/33 (71)	0,73
Rankin scale, <3 (vs ≥3)	30/55 (55)	6/15 (40)	24/40 (60)	0,19
MMSE, <24 (vs ≥24)	9/36 (25)	3/10 (30)	6/26 (23)	0,69

AVC: accident vasculaire cérébral, NIHSS: National Institute of Health Stroke Score, TVP: thrombose veineuse profonde, EP: embolie pulmonaire, MMSE: mini mental state examination

Par ailleurs, nous observons dans notre étude qu'une thrombolyse chez la moitié des patients non exposés aux AVK n'améliorait pas leurs caractéristiques à trois mois par rapport à ceux exposés aux AVK et n'ayant pas bénéficié de thrombolyse (sauf un). Il est intéressant de noter que, dans la première étude citée ci-dessus, après ajustement sur les caractéristiques de base de l'AVC, la thrombolyse effectuée chez les patients traités par AVK n'était pas associée à une évolution différente en post-AVC (192).

#### ***iv. Facteurs de risques d'hémorragie intracrânienne vs AVC ischémique***

La survenue d'un AVC hémorragique (vs AVC ischémique) était, dans cette étude, associée au statut fumeur et à un INR>3 (vs  $\leq 3$ ) en analyse multivariée (tableau 14). Si le niveau d'anticoagulation est en accord avec l'effet pharmacologique des AVK, le statut fumeur est à l'inverse très débattu dans la littérature et si celui-ci existe, il semble faible. Dans une étude comparant 597 cas (hémorragies intra crâniennes spontanées) à 1548 témoins, Martini *et al.* ne retrouvaient pas d'association entre consommation de tabac et survenue d'évènement hémorragiques (194). L'absence d'association persistait quelle que soit la localisation de l'hémorragie. De la même manière, Strugeon *et al.* ne retrouvaient pas d'association entre tabac et survenue d'une hémorragie intracrânienne à partir d'une analyse regroupant deux cohortes de 21680 patients (cohorte ARIC, n=15792 ; cohorte CHS, n=5888) et ayant identifié 135 évènements hémorragiques (195). A l'inverse la cohorte INTERSTROKE, comparant 3000 AVC, dont 663 AVC hémorragiques, à 3000 témoins, retrouvait une faible association entre le statut fumeur et la survenue d'hémorragies intracrâniennes (OR, 1,05 ; IC95%, 1,07-1,96) (196).



**Tableau 14.** Facteurs de risque associés à la survenue d'une hémorragie intracrânienne ou d'un AVC ischémique/AIT.

Variables, n (%)	Nature de l'évènement		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Hémorragie intracrânienne n=6	AVC ischémique/AIT n=28	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age (ans), ≥75 (vs <75)	3 (50)	21 (75)	0,3 (0,05-2,0)	0,24	-	-
Fibrillation atriale	4 (67)	22 (79)	0,6 (0,08-3,7)	0,54	-	-
Hypertension artérielle	4 (67)	24 (86)	0,3 (0,05-2,5)	0,28	-	-
Antécédents AVC/AIT	1 (17)	6 (21)	0,9 (0,3-2,7)	0,79		
Tabac	3 (50)	2 (7)	13 (1,5-111)	<b>0,02</b>	24 (1,5-380)	<b>0,02</b>
INR, ≤3 (vs >3)	3 (50)	25 (96)	0,04 (0,003-0,5)	<b>0,01</b>	0,02 (0,001-0,4)	<b>0,01</b>

AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, INR : international normalized ratio

Cette première étude montrait donc des résultats plutôt rassurants en termes d'impact de la prise des AVK sur les caractéristiques et l'évolution d'un AVC. Par contre, nous n'avions pas de données sur l'effet au préalable de l'AVK et les facteurs potentiels qui avaient pu conduire ces patients à présenter un AVC malgré l'anticoagulation.

### **Valorisation du travail**

- **Publication écrite, soumise à *Eur J Clin Pharmacol* (Article n°1).**

Béné J, Gautier S, Mendyk AM, Dequatre-Ponchelle N, Cordonnier C, Deplanque D, Leys D, Bordet R. Influence of pre-stroke Vitamin K Antagonists exposure in a hospital stroke cohort.

- **Communication affichée au congrès ISOP, Tianjin 2014.**

Béné J, Gautier S, Richard F, Leys D, Cordonnier C, Bordet R, Caron J. Characteristics of patients exposed to oral anti-coagulant in a stroke hospital-based cohort.

## 2. Admissions dans un service d'urgences sous anticoagulants oraux : étude observationnelle sur 5 ans

### *Justification de l'étude*

Au moment de l'arrivée des AOD sur le marché dans l'indication FA (AMM en 2011), le risque thrombotique et hémorragique, qui découle de l'utilisation des anticoagulants, et que l'on « maîtrisait » pour les AVK, a inquiété largement pour les AOD. C'est dans ce contexte que nous avons mis en place une étude observationnelle s'intéressant aux patients traités par anticoagulants oraux et admis dans un service d'urgences d'hôpital périphérique (Centre Hospitalier de Béthune) quel que soit le motif, dans l'optique d'identifier des déterminants à la survenue de ces événements. Le Centre Hospitalier de Béthune, siégeant dans le département du Pas-de-Calais, au sein du Béthunois, est localisé dans une agglomération de plus de 210 000 habitants, soit la 4<sup>ème</sup> unité urbaine de la région. Le centre Hospitalier de Béthune est équipé de 300 lits et son service d'urgences effectue en moyenne 40 000 admissions par an.

Ce travail a été débuté sur une période de trois mois (de mars à mai 2012) alors que le dabigatran étexilate, premier AOD mis sur le marché en France, était proposé dans l'indication de prévention des ETEV post-chirurgie pour PTH ou PTG et n'avait donc pas encore officiellement son AMM dans l'indication qui lui vaudrait, à terme, la majorité de ses prescriptions à savoir la prévention des AVC et de ES chez les sujets en FANV. Le même travail a été renouvelé en 2014 et en 2016, sur les trois premiers mois de chaque année.

Cette étude menée en trois temps devait nous permettre de suivre l'évolution de la prescription des AOD et des facteurs pris en compte dans cette prescription, l'évolution du profil des patients en fonction de leur montée en charge, mais également d'identifier potentiellement des facteurs de risque associés à la survenue d'accidents hémorragiques ou ischémiques avec les AVK (et nous l'espérons, les AOD).

### ***Méthodologie***

Pour répondre à notre problématique, nous avons opté pour une étude observationnelle et comparative. Le choix d'un service d'urgences était pour nous évident étant donné la diversité des causes d'admission : cette « porte d'entrée » nous permettait d'identifier tous types d'évènements sous anticoagulants oraux, quel qu'il soit et quel que soit l'organe en souffrance. De plus notre étroite collaboration avec ce service par l'intérêt qu'il porte à la pharmacovigilance et plus généralement au bon usage des médicaments, nous a permis de mettre en place une coche dans le logiciel d'admission du service permettant d'identifier de la manière la plus exhaustive possible les patients traités par anticoagulants oraux.

Dans ce travail, des analyses comparatives ont été effectuées entre les différentes périodes de l'étude (sur la nature des anticoagulants, les caractéristiques des patients..), et une étude cas-témoins, à la recherche de facteurs de risque de survenue d'évènements thrombotiques et hémorragiques sous AVK, a été menée sur les données de la première période. Les modalités de recueil des informations sur les patients à partir des dossiers informatisés (permettant l'accès aux données antérieures à l'hospitalisation, aux données biologiques), et le recours si nécessaire aux dossiers papiers, nous ont permis un recueil de données très satisfaisant, bien que fastidieux.

Les intérêts présentés par une telle étude sont notamment la possibilité d'identifier des pathologies rares pouvant survenir à distance (ou non) du début de l'exposition médicamenteuse. Cette étude nous permettait également d'obtenir des résultats rapidement, à moindres frais. Elle nous permettait également d'étudier plusieurs facteurs de risque d'évènements à la fois hémorragiques et thrombotiques.

### ***i. Schéma général de l'étude***

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, menée au Centre Hospitalier de Béthune sur trois périodes de trois mois chacune à savoir de mars à mai 2012, de janvier à mars 2014 et de janvier à mars 2016.

### ***ii. Patients***

Les patients inclus dans cette étude étaient les patients admis dans le service d'urgence au Centre Hospitalier de Béthune et traités par anticoagulants oraux quelle que soit l'indication.

Pour la période de 2012, les patients ont été identifiés grâce à une requête basée sur la recherche d'un dosage d'INR effectué par le laboratoire d'hémostase lors de l'entrée des patients aux urgences.

Pour les périodes de 2014 et 2016, les patients ont été identifiés grâce à une coche développée sur le logiciel d'admission des urgences à destination des infirmières d'accueil. Pour chaque patient admis, l'infirmière renseignait grâce à cette coche si le patient était traité par un anticoagulant oral et si oui, lequel (AVK ou AOD, puis choix de la molécule par nom de spécialité ou dénomination commune internationale).

**iii. Recueil des données**

Pour les trois études, les données ont été recueillies de manière rétrospective dans les semaines suivant l'admission des sujets.

Les données recueillies étaient les données démographiques générales (âge, genre), les données sur l'anticoagulant (nature, dose, posologie, délai de traitement, indication), les traitements concomitants, les causes de l'admission, les antécédents des patients, ainsi que les données biologiques du jour de l'admission (INR, hémoglobine, fonction rénale, albuminémie et CRP).

**iv. Analyses statistiques**

Cette étude était dans un premier temps de type descriptive. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane associées à leurs interquartiles, et les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages.

L'évolution du profil des patients entre 2012 et 2016 a été comparée sur les principaux facteurs de risque de perturbation de l'effet des anticoagulants oraux. Les variables qualitatives ont été comparées avec le test du  $\chi^2$  ou le test de Fischer et les variables quantitatives ont-elles été comparées grâce au test non paramétrique de Wilcoxon-Mann Whitney.

Enfin deux analyses cas-témoins ont été effectuées sur les données de 2012 afin d'identifier les facteurs de risque associés d'une part aux évènements hémorragiques et d'autre part aux évènements thrombotiques chez les sujets traités par AVK. Chaque cas a été apparié à deux témoins, sur l'âge et le genre. Les variables quantitatives appariées étaient comparées par le test non paramétrique de Wilcoxon et les variables qualitatives appariées par le test du  $\chi^2$  de Mac Nemar. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS 9.1® (SAS Institute, Caroline du Sud, USA).

## Résultats

### *i. Etat des lieux sur les trois périodes de l'étude*

#### a) Inclusions

A l'issue du premier travail mené en 2012, 240 patients ont été inclus, parmi lesquels 238 (99%) étaient traités par AVK et 2 (1%) par AOD (dabigatran éxétilate) (tableau 15). En 2014, 278 patients ont été identifiés, parmi lesquels 254 (91%) étaient traités par un AVK et 24 (9%) par un AOD. Enfin, en 2016 nous avons inclus 252 patients, parmi lesquels 205 (81%) étaient traités par AVK et 47 (19%) par AOD.

**Tableau 15.** Répartition des sujets en fonction de leur traitement par anticoagulant oral et selon la période d'étude.

<b>Variabes, n (%)</b>	<b>Période 1</b> n=240	<b>Période 2</b> n=278	<b>Période 3</b> n=252
<b>Patients traités par antivitamine K</b>	238 (99)	254 (91)	205 (81)
Fluindione	213 (89)	219 (86)	163 (80)
Warfarine	25 (11)	35 (14)	38 (19)
Acénocoumarol	0	0	8 (1)
<b>Patients traités par anticoagulant oral direct</b>	2 (1)	24 (9)	47 (19)
Dabigatran éxétilate	2 (100)	10 (42)	10 (21)
Rivaroxaban	0	14 (58)	24 (51)
Apixaban	0	0	13 (28)

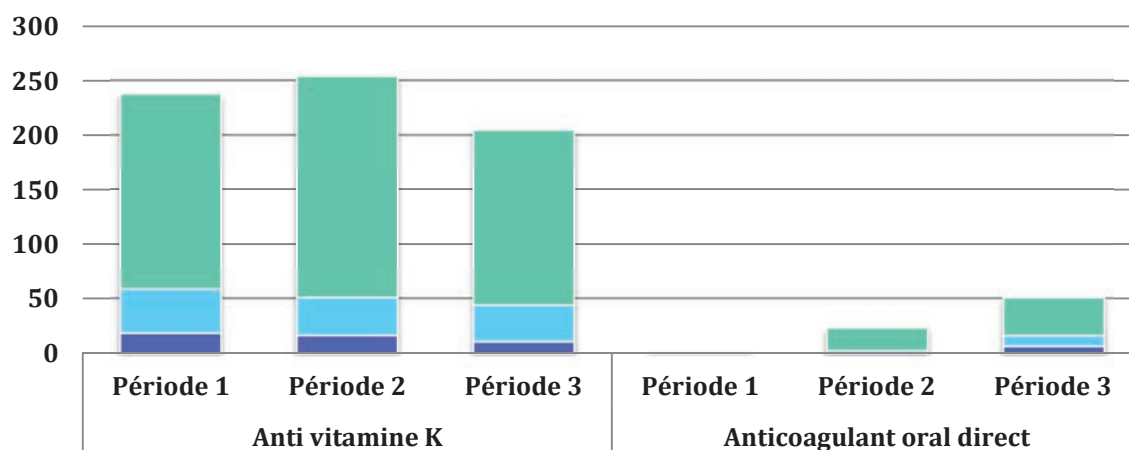
## b) Motifs d'hospitalisation

Le détail des causes d'admission de chaque période est résumé dans le tableau 16 et dans la figure 7. Sur les trois périodes de l'étude, on retrouvait une stabilité du nombre des admissions pour hémorragie ou thrombose sous AVK (au vu du faible nombre d'inclusions sous AOD l'interprétation, pour cette classe, est difficile à effectuer).

*Tableau 16. Répartition des sujets en fonction de leur motif d'hospitalisation.*

Nature de l'événement, n (%)	Anti vitamine K			Anticoagulant oral direct		
	Période 1 n=238	Période 2 n=254	Période 3 n=205	Période 1 n=2	Période 2 n=24	Période 3 n=47
<b>Evènements ischémiques/ thrombotiques</b>	19 (8)	17 (7)	11 (5)	0	0	3 (7)
Embolie pulmonaire	1 (5)	2 (12)	0	0	0	0
Phlébite	6 (32)	1 (6)	0	0	0	0
AVC ischémique	7 (37)	9 (52)	6 (55)	0	0	2 (67)
AIT	3 (16)	4 (24)	3 (27)	0	0	0
Infarctus du myocarde	2 (10)	1 (6)	2 (18)	0	0	0
Ischémie de membre	0	0	0	0	0	1 (33)
<b>Evènements hémorragiques</b>	40 (17)	34 (13)	33 (16)	0	3 (12)	10 (21)
Epistaxis	14 (35)	11 (31)	10 (30)	0	0	1 (1)
Hématuries	6 (15)	1 (3)	6 (18)	0	0	1 (1)
Méléna	2 (5)	1 (3)	2 (6)	0	0	1 (1)
Rectorragies	3 (8)	6 (18)	3 (9)	0	0	0
Hémoptysies	2 (5)	4 (12)	0	0	0	0
Hématémèse	1 (2)	0	0	0	0	0
Hémorragie digestive	2 (5)	1 (3)	4 (12)	0	0	2 (2)
HIC	6 (15)	8 (24)	5 (16)	0	2 (67)	3 (3)
Hématome	3 (8)	2 (6)	3 (9)	0	1 (33)	2 (2)
Choc hémorragique	1 (2)	0	0	0	0	0
<b>Autres évènements</b>	179 (75)	203 (80)	161 (79)	2 (100)	21 (88)	34 (72)

AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, HIC : hémorragie intracrânienne



■ Autres évènements ■ Evènements hémorragiques ■ Evènements ischémiques/thrombotiques

*Figure 7. Répartition des sujets en fonction de leur motif d'hospitalisation.*

## ii. Evolution du profil des patients entre 2012 et 2016

### a) Nature des anticoagulants

La proportion d'AVK diminuait progressivement entre 2012 et 2016 avec un taux de fluindione qui diminuait également progressivement au profit de la warfarine (2012, 11% ; 2014, 14%, 2016, 19%) en accord avec le principe d' «Evidence Based Medicine » en matière d'anticoagulation par AVK, la warfarine étant l'AVK de référence au niveau international (tableau 15) (25).

Le nombre d'admissions de patients sous AOD augmentait de 8% entre 2012 et 2014, et de 10% entre 2014 et 2016 (soit une augmentation de 18% entre 2012 et 2016), traduisant, comme nous l'attendions la percée des AOD sur le marché français. La distribution des AOD évoluait également avec deux patients sous dabigatran étexilate en 2012, 42% (n=10) en 2014, et seulement 21% (n=10) en 2016. Aucun patient n'était traité par apixaban en 2012 et 2014 contre 13 (28%) en 2016. Cette évolution des prescriptions au sein des AOD et en particulier la diminution d'intérêt pour le



dabigatran éxexilate est certainement due au fait que celui-ci est fortement éliminé par voie rénale, et donc plus craint par les prescripteurs, ainsi qu'à la réévaluation des AOD par la HAS à l'origine d'une déévaluation du SMR du dabigatran éxexilate (28).

#### **b) Indications**

Ces anticoagulants oraux étaient prescrits dans le cadre d'une FA dans 67%, 68% et 70%, respectivement en 2012, 2014 et 2016 et en prévention de récidence des TVP et EP dans 21%, 12%, et 14%, ce qui correspond aux tendances de prescriptions nationales (25). On observe donc entre 2012 et 2014 une diminution de moitié des prescriptions dans l'indication TVP et EP. Aucun patient ne bénéficiait de ces anticoagulants dans l'indication orthopédique de prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux après chirurgie programmée pour PTH ou PTG. Cette observation est intéressante car bien que l'indication nécessite une anticoagulation de courte durée, le risque qu'il soit thrombotique, mais également hémorragique, est cependant élevé en post chirurgie (197).

Si l'on s'intéresse plus spécifiquement aux indications de prescription des AOD, nous observons qu'ils étaient en majorité prescrits dans la FA et que ce taux était stable entre 2014 et 2016.

#### **c) Motifs d'hospitalisation**

En 2012, les deux sujets traités par AOD étaient traités par dabigatran éxexilate et respectivement admis pour douleur thoracique et malaise.

Durant la deuxième période, les évènements survenant sous AOD étaient tous de type hémorragique et concernaient des patients traités par dabigatran éxilate : il s'agissait de deux hémorragies intracrâniennes et d'un hématome. Ces patients étaient traités dans l'indication FA et âgés de plus de 80 ans. Deux d'entre eux étaient traités à la posologie de 150mgx2/j, or au vu de leur âge ils auraient dû bénéficier d'une posologie à 110mgx2/j (178).

En troisième période, treize évènements survenaient chez des sujets traités par AOD dont trois évènements ischémiques (apixaban et rivaroxaban) et dix évènements hémorragiques. Chez les sujets ayant présenté un évènement thrombotique ou ischémique, la posologie était adaptée au profil du patient. Parmi les patients ayant présenté un évènement hémorragique, deux d'entre eux n'étaient pas traités en accord avec les recommandations en vigueur : le premier cas était un patient traité par rivaroxaban à 20mg/j dans la FA et sur-dosé au vu de son insuffisance rénale modérée (20mg/j au lieu de 15 mg/j) et un autre patient traité par apixaban, également sur-dosé au vu de son âge de plus de 80 ans (5mgx2/j au lieu de 2,5mgx2/j). Enfin un dernier patient sans insuffisance rénale connue a été admis pour un méléna alors qu'il était en insuffisance rénale sévère à l'admission et traité par dabigatran éxilate à 110mgx2/j. Cette insuffisance rénale a pu favoriser la survenue de ce saignement digestif. Ces quelques résultats permettent de prendre conscience de la complexité de l'adaptation de posologie des AOD et de la limite que représente l'impossibilité d'effectuer un dosage de routine afin d'évaluer le niveau d'anticoagulation des patients. Dans le dernier cas cité, si le patient avait été traité par AVK, un dosage d'INR et une diminution de posologie aurait peut-être permis d'éviter cette hospitalisation.

Une étude publiée mi-2015 menée par une équipe marseillaise décrivait un travail proche du nôtre : chaque patient traité par AOD, admis au sein du service des urgences du Centre Hospitalier de la Conception de novembre 2012 à novembre 2013 pour un évènement hémorragique était inclus dans l'étude (198). Sur les douze mois d'étude 19 patients ont été inclus, soit 1,6 patients par mois. Si l'on compare ces chiffres à nos résultats de la période 2 (2014) au cours de laquelle 3 évènements hémorragiques sous AOD avaient été identifiés, on constate que les chiffres sont plutôt concordants.

#### **d) Evolution des caractéristiques des sujets entre 2012 à 2016**

La comparaison du profil des patients traités par AVK entre 2012 et 2016 montrait qu'en 2016, les patients étaient plus âgés (analyse de la variable en continue ( $p < 0,05$ ) et en classes ( $\geq 75$  ans ( $p = 0,01$ )) qu'en 2012 (tableau 17). La comparaison du profil des patients de 2016 en fonction de la nature de leur anticoagulant oral ne montrait cependant pas de différence significative sur l'âge des patients, ne traduisant donc pas un report des prescriptions des AVK aux AOD chez les sujets plus jeunes (tableau 18). Ces données montrent donc une population traitée par anticoagulants oraux globalement vieillissante sur ces cinq années d'étude comme le rappelle régulièrement l'ANSM au cours de ses points sur l'anticoagulation par voie orale en France (8,10).

Le poids des patients traités par AVK en 2016 était globalement plus faible qu'en 2012 (en variable continue), cependant le nombre de sujets de moins de 60 kg était stable dans le temps. Si l'on compare les patients de 2016, on observe cependant que le nombre de sujets pesant moins de 60 kg était supérieur chez les sujets traités par AOD vs ceux traités par AVK. Dans le détail, en 2016, les sujets de moins de 60 kg étaient

répartis de la manière suivante : trois sous dabigatran étextilate, quatre sous rivaroxaban et trois sous apixaban. Ces données sont surprenantes dans la mesure où l'on sait que de faibles poids corporels sont des facteurs pouvant limiter la prescription des AOD, en effet le poids inférieur à 60 kg nécessite une réduction des posologies d'apixaban (178). Ces recommandations pourraient favoriser la prescription des AVK dans la population de faible poids corporel ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Les patients identifiés en 2016 et traités par AVK présentaient plus souvent une dyslipidémie que les patients de 2012, alors que les sujets traités par AOD en 2016 étaient comparables à ceux traités par AVK. Cette observation est cohérente avec les conclusions faites concernant l'âge des patients et la population vieillissante.

Le nombre de sujets présentant une insuffisance rénale chronique était comparable entre 2012 et 2016. Cependant en 2016, les sujets traités par AOD étaient moins nombreux à présenter une insuffisance rénale chronique que ceux traités par AVK. Ces données suggèrent que l'atteinte rénale des patients est prise en compte lors de la prescription d'un anticoagulant oral et que les sujets dont la fonction rénale est perturbée sont plus volontiers traités par AVK pour lequel le suivi d'anticoagulation est possible. La fonction rénale des patients lors de leur admission dans le service d'urgences, était plus souvent dégradée chez les sujets de 2012 que chez ceux de 2016, en variables continue ou en classe ( $\text{ClCr} < 60 \mu\text{mol/L}$ ). La fonction rénale des sujets en 2016 ne variait cependant pas en fonction de la classe d'anticoagulant. D'une manière plus générale, hormis pour la fonction rénale, les patients de 2016 présentaient des

profils généralement plus sévères que ceux de 2012, sans différence de profil des sujets traités par AOD en 2016.

**Tableau 17.** Comparaison du profil des patients traités par AVK entre 2012 et 2016.

Variables	Total n=443	Période 1 n=238	Période 3 n=205	<i>p</i>
Âge (ans), med (IQ1-IQ3)	79 (70-85)	79 (69-85)	81 (72-87)	<0,05
Âge ≥75ans, n (%)	292 (66)	144 (61)	148 (72)	0,01
Poids (kg), med (IQ1-IQ3)	77 (64-90)	80 (70-99)	72 (63-85)	0,004
Poids ≤60kg, n/N (%)	51/282 (18)	25/138 (18)	26/144 (18)	1
Hypertension artérielle, n/N (%)	376/418 (90)	193/217 (89)	183/201 (91)	0,48
Dyslipidémie, n/N (%)	197/420 (47)	90/220 (41)	107/200 (54)	0,01
Diabète de type 2, n/N (%)	121/419 (29)	69/215 (32)	52/204 (25)	0,14
Insuffisance rénale chronique, n/N (%)	96/441 (22)	46/236 (19)	50/205 (24)	0,21
Cl. Créatinine (µmol/L), med (IQ1-IQ3)	53 (37-82)	48 (36-72)	58 (39-87)	0,02
Cl. Créatinine <60µmol/L, n (%)	235/27 (56)	140/229 (61)	95/187 (51)	0,04
Antécédent ischémique/hémorragique, n (%)	103 (23)	59 (25)	44 (21)	0,41

**Tableau 18.** Comparaison du profil des patients de 2016 selon l'anticoagulant oral.

Variables	Total n=252	AVK n=205	AOD n=47	<i>p</i>
Âge (ans), med (IQ1-IQ3)	80 (73-87)	81 (72-87)	77 (73-85)	0,31
Âge ≥75ans, n (%)	181 (72)	148 (72)	33 (70)	0,79
Poids (kg), med (IQ1-IQ3)	72 (62-85)	72 (63-85)	77 (56-93)	0,88
Poids ≤60kg, n/N (%)	36/171 (21)	26/144 (18)	10/27 (37)	0,03
Hypertension artérielle, n/N (%)	223/247 (90)	183/201 (91)	40/46 (87)	0,41
Dyslipidémie, n/N (%)	128/246 (52)	107/200 (54)	21/46 (46)	0,34
Diabète de type 2, n/N (%)	60/251 (24)	52/204 (25)	8/47 (17)	0,22
Insuffisance rénale chronique, n (%)	51 (20)	50 (24)	1 (2)	<0,05
Cl. Créatinine (µmol/L), med (IQ1-IQ3)	62 (42-88)	58 (39-87)	74 (47-92)	0,11
Cl. Créatinine <60µmol/L, n (%)	113/233 (49)	95/187 (51)	18/46 (39)	0,16
Antécédent ischémique/hémorragique, n (%)	57 (23)	44 (21)	13 (28)	0,44

*iii. Etude cas - témoins*

Pour rappel, dans cette étude menée sur la population de 2012, chaque cas a été apparié à deux témoins sur l'âge et le genre. Six cas ont dû être exclus, dont trois ayant présenté un évènement hémorragique (une hémorragie intra crânienne, et deux hématuries) et trois ayant présenté un évènement ischémique (un AVC ischémique et deux phlébites), pour âges extrêmes (22 ans, 32 ans, 38 ans, 49 ans, 92 et 95 ans) ne permettant pas de les appairer aux témoins. Ce travail a fait l'objet d'une publication écrite en 2012 présente dans l'Article n°2.

Les résultats de la première analyse recherchant les facteurs associés à un évènement hémorragique (comparant 37 cas à 74 témoins) ne retrouvaient pas de facteur de risque. A l'inverse, l'étude recherchant les facteurs de risque, initialement identifiés dans la littérature, associés à un évènement thrombotique ou ischémique, comparant 16 cas à 32 témoins, montrait une tendance à présenter plus de pathologies respiratoires chroniques de type broncho pneumopathie chronique obstructive chez les sujets ayant présenté un tel évènement. Ces données sont en accord avec la littérature, certains auteurs ayant identifié les pathologies respiratoires chroniques comme un facteur de risque indépendant d'évènement thrombotique chez des patients traités par AVK (83). Ces patients seraient en effet moins mobiles physiquement, ceci étant à l'origine d'une potentielle stase veineuse et d'une augmentation du risque thrombotique. A l'inverse, dans notre analyse, d'autres facteurs pouvant potentiellement favoriser cette baisse de mobilité, comme un surpoids ou une obésité (indice de masse corporelle >25) ou un handicap, n'étaient pas associés à l'apparition d'un évènement thrombotique.

Dans cette analyse plusieurs limites pouvaient être soulevées et notamment le faible nombre de cas présents dans chaque analyse, en particulier pour les cas thrombotiques, limitant la puissance de l'analyse statistique (l'exclusion de ces sept cas pour l'appariement a diminué d'autant plus la puissance de cette analyse). Certaines variables n'ont pas été prises en compte dans les analyses (comme la consommation tabagique ou la consommation d'alcool) car elles n'étaient pas systématiquement précisées dans les dossiers des patients.

### *Valorisation du travail*

- **Publication écrite (Article n°2).**

Béné J, Dubart AE, Senis C, et al. Risk factors associated with a thrombotic or bleeding event in patients treated with vitamin K antagonists. *J Mal Vasc.* 2014;39:248-55.

- **Communication affichée au congrès ISOP, Pise 2013.**

Béné J, Dubart AE, Auffret M, Senis C, Gautier S. Risk Factors for Hemorrhagic and Thrombotic Accidents in Patients Treated with Oral Anticoagulants: a Case-Control Study.

- **Communication affichée au congrès P2T, Angers 2013.**

Béné J, Dubart AE, Auffret M, Senis C, Gautier S. Risk Factors for Hemorrhagic and Thrombotic Accidents in Patients Treated with Oral Anticoagulants: a Case-Control Study.

- **Invité en tant qu'orateur aux XVI<sup>èmes</sup> Rencontres de Neurologie, Paris décembre 2014.**

Atelier de neuropharmacologie : « Risque des nouveaux anticoagulants oraux ».

## II. Etudes de bon usage des anticoagulants oraux directs

Nos premiers travaux ont apporté des données globalement rassurantes sur les anticoagulants oraux et ne permettaient pas de retrouver des déterminants nouveaux sur le risque thrombotique et hémorragique qui leur est associé. Par contre, ils nous ont amené à nous interroger sur l'utilisation en vie réelle des AOD. La suite de ces travaux s'est donc attachée à déterminer dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais, les modalités de prescription de ces anticoagulants oraux avec notamment une préoccupation pour le respect des règles de bon usage.

### 1. Les médecins généralistes et les anticoagulants oraux directs

#### *Justification de l'étude*

Lors de leur arrivée sur le marché en 2008, les AOD ont été encensés par certains et voués aux gémonies par d'autres. Les arguments de crainte étaient alors forts : absence de suivi biologique, absence d'antidote, pas ou peu d'adaptation de posologie possible, une élimination rénale notable... beaucoup de défauts pouvant effrayer le prescripteur et le convaincre de se contenter des AVK (199).

Les médecins généralistes sont largement confrontés dans leur pratique quotidienne à la prise en charge des patients traités par anticoagulants oraux. En première ligne pour les renouvellements, mais également quelques primo prescriptions et le recueil des effets indésirables. Qui mieux que les médecins généralistes pour nous informer sur leurs pratiques médicales face à ces traitements? Prescrivent-ils les AOD, et si oui lesquels et sur quels critères ?



L'objectif de ce travail était d'étudier, au sein d'une population de médecins généralistes *i)* leur mode d'information sur les AOD, *ii)* leurs pratiques de prescriptions, *iii)* leur avis sur le sujet ainsi que celui de leurs patients.

### ***Methodologie***

L'étude de la relation entre médecins généralistes et AOD semblait nécessaire pour appréhender l'utilisation de ces molécules en vie réelle. La question était de savoir quelle méthode utiliser pour répondre à cette problématique : le mode d'interrogation devait obligatoirement répondre à quatre critères qui étaient la rapidité de mise en place et de déroulement, la fiabilité, l'anonymat des participants et l'originalité de la méthode. Conjointement, nous avons eu l'opportunité de découvrir les questionnaires en ligne, et notamment du logiciel Lime Survey® répondant à toutes nos conditions. Cette pratique semble avoir déjà fait ses preuves et en particulier dans des travaux menés auprès de médecins généralistes (200,201). Le choix d'un questionnaire en ligne nous exposait cependant au risque d'un fort taux d'abstention, ce qui s'est confirmé, et à un biais de réponse, en particulier avec la participation des médecins les plus informés ou les plus intéressés par ces molécules.

***i. Le questionnaire***

Cette enquête prospective et déclarative a été effectuée grâce à un questionnaire en ligne envoyé à 1964 médecins généralistes de la région Nord Pas-de-Calais (soit la moitié des médecins de la région, échantillon obtenu par le département de médecine générale de la faculté de médecine de Lille).

Ce questionnaire, composé de vingt items, était divisé en trois grands thèmes : « Votre activité de médecin généraliste », « Les AOD dans votre pratique quotidienne », « Vos patients et les AOD ».

Il a été réalisé grâce au logiciel gratuit en ligne Lime Survey® v2.5, permettant de créer un masque de saisie à l'attention des personnes interrogées. Ce logiciel offre la possibilité de poser tout type de questions : ouvertes, fermées, dichotomiques, à choix multiples/réponse unique, à choix multiples/réponses multiples, ainsi que des échelles d'attitude, comme l'échelle de Likert. Ce logiciel présente l'avantage de pouvoir construire des réponses limitées en termes de nombre de caractères ou d'amplitude de valeurs afin de minimiser les valeurs aberrantes.

***ii. Envoi des questionnaires***

Le questionnaire a été envoyé une première fois en avril 2015, et trois relances ont été effectuées en juin, août et octobre 2015. Le questionnaire a été clôturé le 31 octobre 2015. Les réponses étaient anonymes.

### *iii. Analyses statistiques*

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane, associées à leurs interquartiles, et les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages. Les variables quantitatives ont été comparées selon les tests de Wilcoxon-Mann Whitney et les variables qualitatives ont été comparées à l'aide des tests du  $\chi^2$  ou de Fischer, le cas échéant. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

## **Résultats**

Au total, sur 1964 médecins généralistes sollicités, 292 (15%) ont répondu au questionnaire, parmi lesquels 267 ont répondu à 100% des questions.

### *i. Leur activité de médecin généraliste*

Sur les 292 médecins ayant répondu à notre questionnaire, 183 (63%) pratiquaient dans le département du Nord et 109 (37%) dans le département du Pas-de-Calais (tableau 19). Cette répartition était différente de la répartition des médecins généralistes de notre région (qui comptait, en 2015, 3739 praticiens libéraux ou mixtes dont 2754 dans le Nord (74%) et 955 dans le Pas-de-Calais (26%)) qui comptait plus de praticiens dans le Pas-de-Calais ( $p=0,003$ ) (202). Douze pourcent de l'échantillon exerçait en zone rurale ce qui correspondait aux données de la population générale sur les médecins généralistes qui exercent pour 14% d'entre eux en zone rurale ( $p=0,53$ ) (203). Ils travaillaient pour un peu moins de la moitié d'entre eux en cabinet de groupe ce qui était également en accord avec la référence nationale estimée à 54% ( $p=0,09$ ) (204). Enfin, le nombre de patients consultés par semaine était de 130 (médiane), sur 5

jours de travail hebdomadaire, soit un nombre médian journalier de 26 patients consultés.

L'âge des médecins interrogés et leur recul d'expérience auraient pu être utiles pour interpréter les résultats (comparaison à la population générale, stratification) mais ces questions n'ont pas été posées.

*Tableau 19. Description de l'activité des médecins généralistes.*

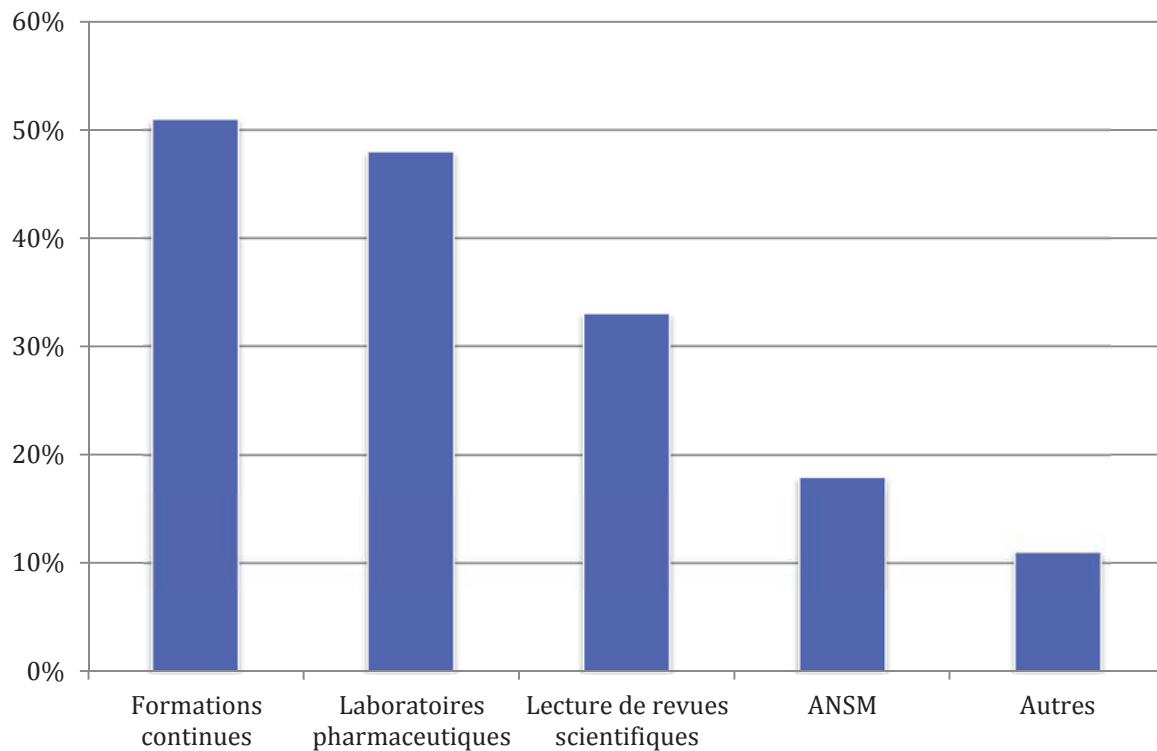
<b>Variabiles</b>	<b>n (%)</b>
<b>Département d'activité (n/292)</b>	
Nord	183 (63)
Pas-de-Calais	109 (37)
<b>Lieux d'activité (n/292)</b>	
Ville	169 (58)
Semi-rurale	88 (30)
Rurale	35 (12)
<b>Organisation (n/292)</b>	
Travail en cabinet de groupe	136 (47)
Travail seul	130 (45)
Maison de santé pluridisciplinaire	17 (6)
Autre	9 (3)
Nombre de patients consultés par semaine, med [Q1-Q3] (n/292)	130 [100-160]
Nombre de jours travaillés par semaine, med [Q1-Q3] (n/292)	5 [5-6]

## *ii. Les AOD dans leur pratique médicale*

### **a) Sources d'informations sur les AOD**

La moitié des médecins généralistes questionnés nous indiquait être informée au cours de formations continues (n=148/292, 51%) et par les laboratoires pharmaceutiques (n=141, 48%) (figure 8). Un travail de recherche personnel était effectué par 62% d'entre eux à travers la consultation du site de l'ANSM, la lecture des monographies ou encore des recherches sur internet. L'information reçue par les médecins à partir de ces différentes sources était considérée comme suffisante pour plus

des deux tiers d'entre eux. Ces données sont difficiles à comparer à la littérature. On peut remarquer que l'information des médecins généralistes de notre région au sujet des AOD est indépendante des laboratoires pour deux tiers d'entre eux mais ce résultat est très certainement biaisé.



**Figure 8.** Sources d'information des médecins généralistes sur les AOD.

Trente-trois pourcent des médecins (n=97/292) ont déclaré s'être informés des AOD par la lecture de journaux scientifiques (tableau 20). Ce taux est bien plus faible que celui mentionné dans un travail de thèse portant sur les médecins généralistes en France métropolitaine et les AOD, où 69,7% d'entre eux déclaraient avoir connu les AOD par la presse médicale (205). Dans notre étude, les revues les plus plébiscitées étaient les revues françaises de médecine générale comme *Le quotidien du médecin* et la revue

indépendante *Prescrire*, confirmant l'intérêt des médecins pour une information indépendante des laboratoires. Ce résultat conforte le biais présenté par cette étude qui a pu attirer plus volontiers les médecins engagés dans des pratiques de formations ou d'auto-formations.

**Tableau 20.** Lecture des journaux scientifiques sur les AOD par les médecins généralistes.

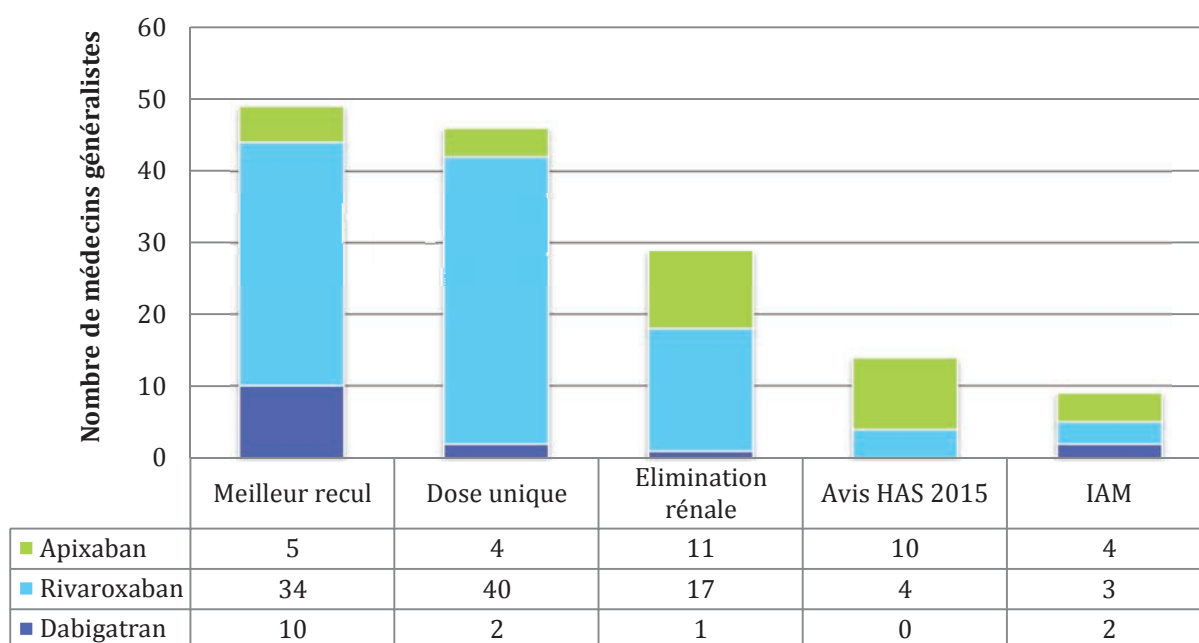
Variables	n (%)
<b>Si vous avez été informé par un journal le(s)quel(s) étai(en)t-ce ? (N/97)</b>	
Journal français de médecine générale ( <i>Le quotidien du médecin, ...</i> )	65 (67)
<i>Prescrire</i>	61 (63)
Journal médical international ( <i>NEJM, BMJ, The Lancet, Circulation</i> )	10 (10)
Journal français Cardiovasculaire ( <i>J Mal Vasc, STV, ...</i> )	6 (6)
<b>Nombre de journaux consultés (n/95)</b>	
1	95 (100)
2	39 (41)
3	7 (7)
4	5 (5)

NEJM : New England Journal of Medicine, BMJ : British Medical Journal, JMal Vasc : Journal des Maladies Vasculaires, STV: Sand Thrombose Vaisseaux

#### b) Modalités de prescription des AOD par les médecins généralistes

Les médecins généralistes déclaraient prescrire (en primo prescription ou en renouvellement) 85% d'AVK et 15% d'AOD (valeurs médianes). Les médecins généralistes de notre étude prescrivaient donc moins d'AOD qu'il n'en est prescrit dans la population générale : les chiffres de vente des anticoagulants de 2013 rendus par l'ANSM citait un ratio AVK/AOD 73%/27% (313 millions de DDJ d'AVK vs 117 millions de DDJ d'AOD) (10). Ces données de remboursement émanent de prescriptions issues de médecins de toute spécialité, et on peut imaginer que les spécialistes d'organes (cardiologues...) les prescrivent plus facilement.

Cent huit médecins sur 272 ont indiqué avoir un AOD de préférence : le plus prescrit était le rivaroxaban (n=69, 64%), suivi de l'apixaban (n=23, 21%) et du dabigatran étexilate (n=16, 15%). Les critères de choix pour chaque AOD sont présentés dans la figure 9. Le rivaroxaban était principalement choisi pour la possibilité de le prescrire en une prise unique journalière. Il est également apprécié pour le recul dont il bénéficie par rapport notamment à l'apixaban, ainsi que pour son élimination rénale modérée par rapport au dabigatran étexilate. L'apixaban était quant à lui choisi de préférence sur l'argument de la faible élimination par voie rénale, puis sur les données de réévaluation à la hausse de son ASMR en janvier 2015. Enfin, lorsque le dabigatran est préféré parmi les trois AOD sur le marché c'est presque uniquement sur l'argument du plus long recul de commercialisation. Ces avantages étaient décrits de la même manière dans un travail de thèse portant sur les AOD et mené auprès de médecins cardiologues (206).



**Figure 9.** Critères de choix des AOD par les médecins généralistes.

HAS : haute autorité de santé, IAM : interactions médicamenteuses

Quarante pourcent des médecins (n=109/272) déclaraient prescrire spécifiquement des AOD dans des situations particulières. Ces situations sont présentées dans les figures 10 à 12. Au total 273 médecins généralistes ont répondu à la question concernant la primo prescription, les conditions de remplacement des AVK par un AOD et 146 ont répondu aux conditions de remplacement des AOD par un AVK.

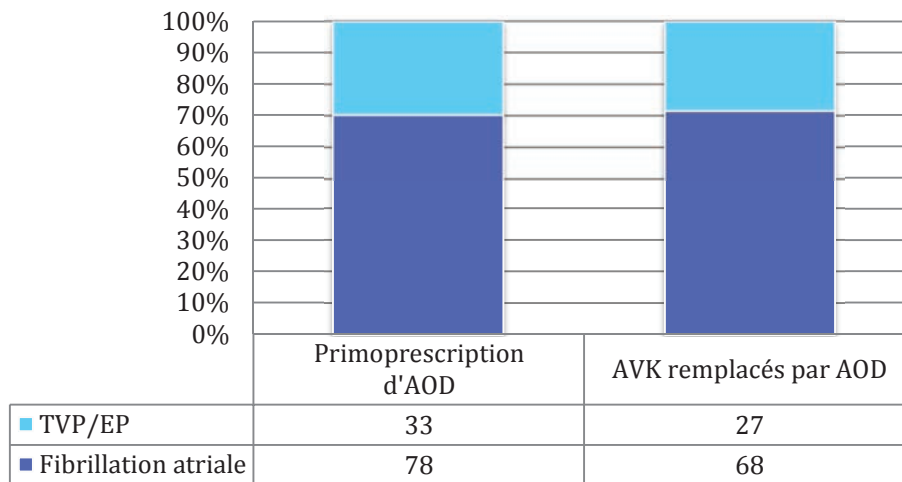
Concernant l'indication, on observe que les médecins généralistes prescrivent, quelle que soit la situation, plus souvent des AOD dans l'indication « FA » que dans la prise en charge des évènements thromboemboliques, à raison de 2/3 – 1/3. Ces données sont en accord avec la proportion générale de prescription des anticoagulants oraux et particulièrement des AOD (10).

Concernant l'âge de patients, les AOD sont plus souvent prescrits chez les patients jeunes en primo prescription et remplacés par des AVK chez les personnes âgées.

En cas de remplacement d'un AVK par un AOD, deux des principaux critères de choix semblent être un INR labile ou un effet indésirable dû à l'AVK (figure 12). Ces critères sont en accord avec les recommandations des agences françaises de santé (28,185). La figure 12 nous indique également que le remplacement d'un AOD par un AVK se fait souvent à la demande du patient (proportionnellement plus que le passage AVK vers AOD). Les AOD sont très souvent introduits à la demande des médecins spécialistes que ce soit en primo prescription ou en relai d'un AVK. On note enfin que

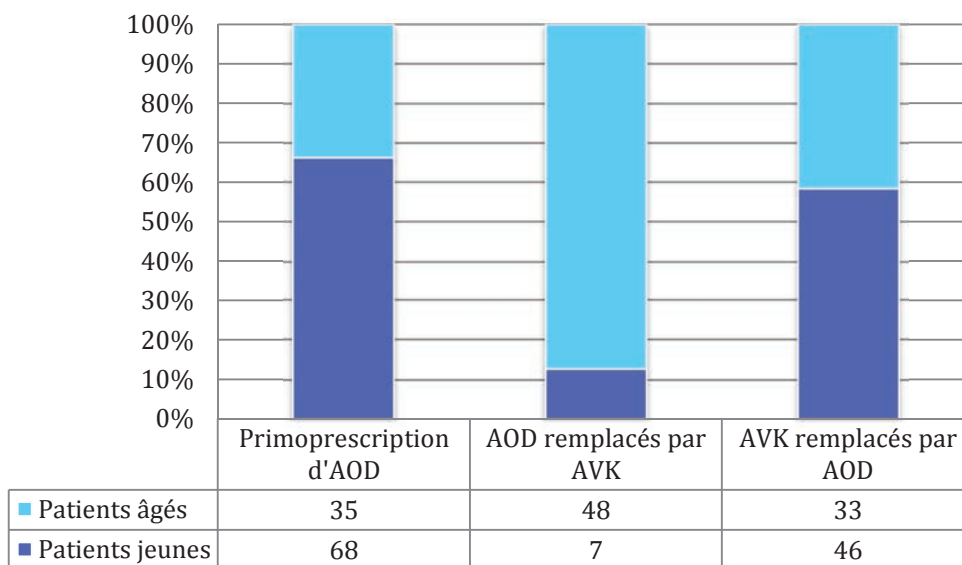


certaines médecins sont contre les AOD et déclarent les remplacer systématiquement par un AVK et ne jamais effectuer de relai AVK vers AOD.



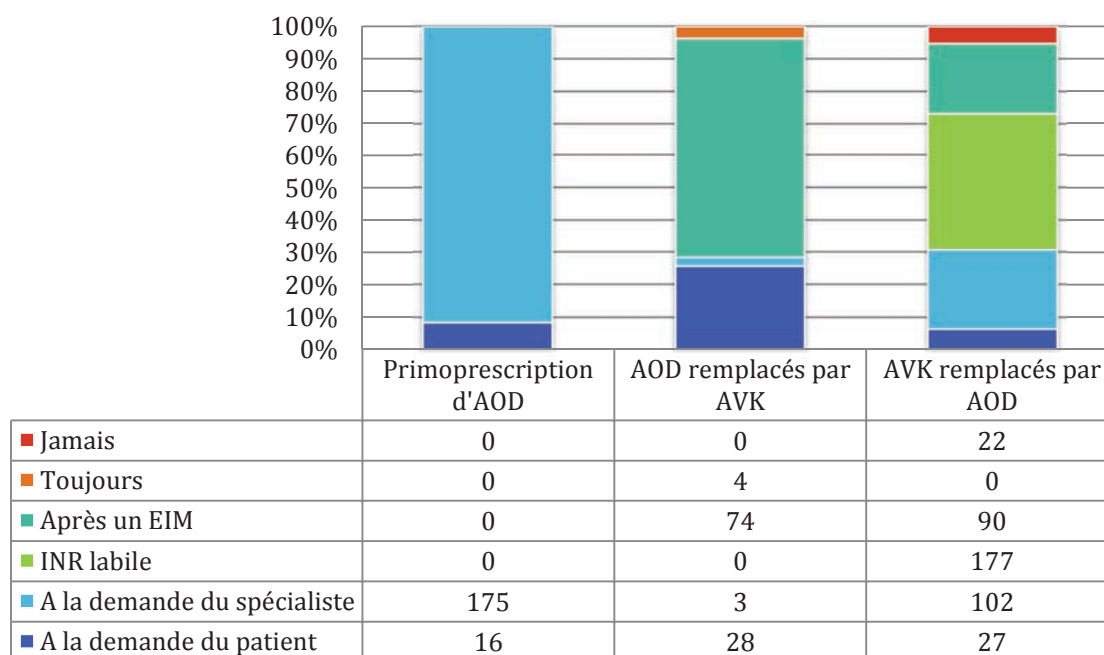
**Figure 10.** Type de prescription en fonction de l'indication de l'AOD.

TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, AOD : anticoagulants oraux directs, AVK : antivitamines K



**Figure 11.** Type de prescription en fonction de l'âge des patients.

AOD : anticoagulants oraux directs, AVK : antivitamines K



**Figure 12.** Type de prescription en fonction d'autres situations.

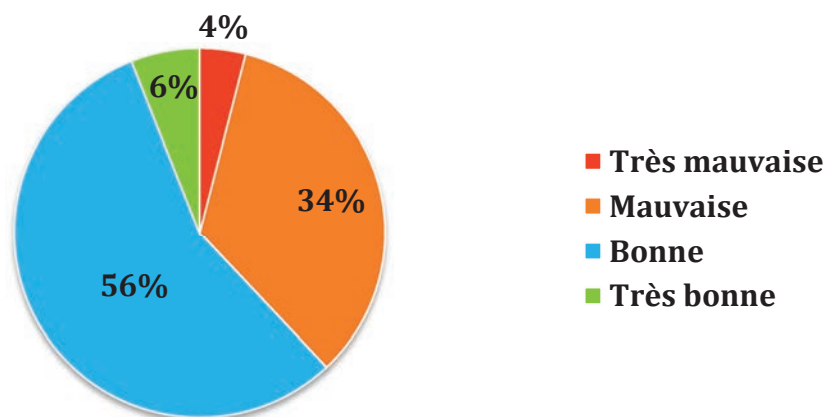
EIM : effet indésirable médicamenteux, INR : international normalized ratio, AOD : anticoagulant oraux directs, AVK : antivitamines K

Nous nous sommes également intéressés aux critères pris en compte pour la prescription des AOD. Sur les 273 médecins ayant répondu à cette question, la fonction rénale était prise en compte par 82% (n=223) d'entre eux, suivi de l'âge (n=176, 65%), du poids (n=56, 21%), de la recherche d'interactions médicamenteuses (n=55, 20%), et enfin des antécédents hémorragiques (n=76, 28%). On constate ainsi que presque 1/5<sup>ème</sup> des médecins ne prennent pas en compte la fonction rénale de leurs patients avant de prescrire un AOD et qu'ils sont 4 sur 5 à ne pas vérifier les interactions médicamenteuses. Cette donnée est intéressante, dans la mesure où ces AOD ont été mis sur le marché avec notamment l'argument du faible nombre d'interactions médicamenteuses, en comparaison aux AVK. Il existe néanmoins certaines interactions à connaître et à prendre en compte (140,207). Ce message rassurant issu des laboratoires a pu minimiser la perception du risque d'interactions médicamenteuses chez les

médecins prescripteurs. Nous les avons également interrogés sur la prise en compte des scores de risque hémorragique ou thrombotique avant chaque prescription : la réponse était positive chez 22 médecins généralistes (8%) parmi lesquels seulement quinze citaient le score HAS-BLED, sept le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ou CHADS<sub>2</sub> et trois le score HEMORR2HAGES. Ces données alertent sur la difficulté des médecins généralistes à utiliser ces scores permettant d'aider, d'améliorer la prise en charge des patients et de limiter le risque iatrogène. Ces scores devraient être systématiquement utilisés lors de l'introduction du traitement anticoagulant et réévalués régulièrement, en particulier le score HAS-BLED, pour surveiller le risque hémorragique (89). Ce dernier a d'autant plus d'intérêt que le niveau d'anticoagulation d'un patient sous AOD ne peut être mesuré en routine. Ces résultats ne sont cependant pas surprenants, une enquête menée en 2010 auprès des médecins généralistes français montrait que seulement 50% d'entre eux connaissait le score CHADS<sub>2</sub> et que seulement 28% le connaissait et l'utilisait (208).

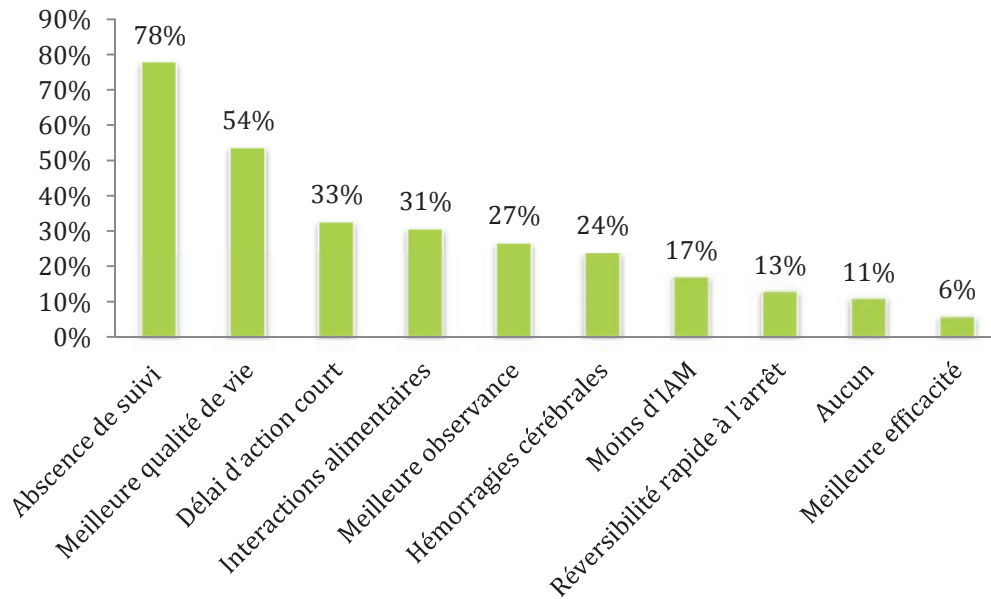
### ***iii. Opinion des médecins généralistes et de leur patients sur les AOD***

Nous avons enfin interrogé les médecins généralistes sur leur opinion générale à propos des AOD (figure 13). Ceux-ci nous ont indiqué qu'ils étaient presque deux tiers (62% sur 278 réponses) à avoir un bon ou un très bon avis sur les AOD.



*Figure 13. Avis général des médecins généralistes sur les AOD.*

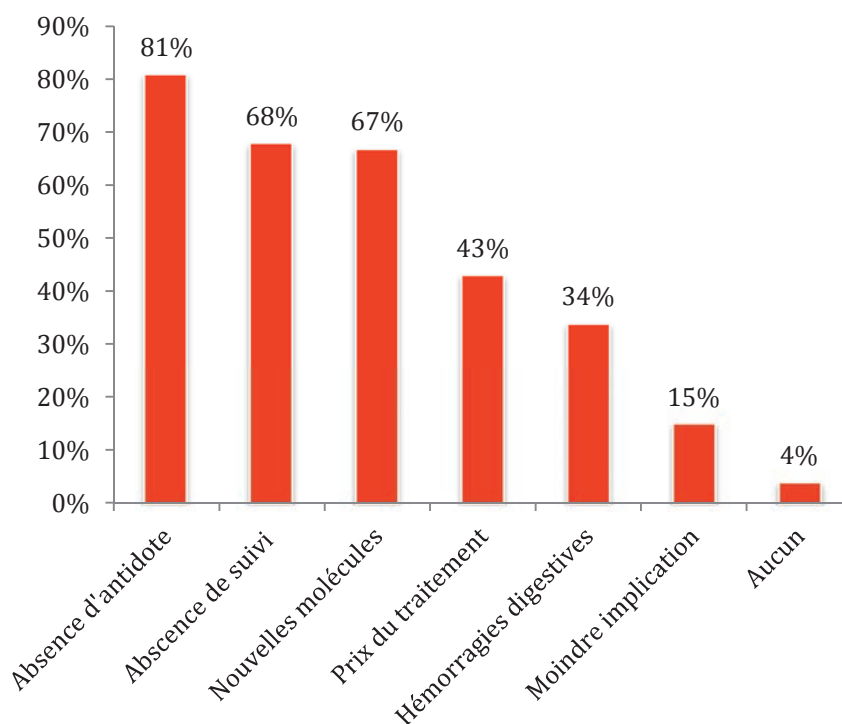
Les médecins ont également été interrogés sur les avantages et inconvénients présentés par ces molécules par rapport aux AVK (figures 14 et 15). L'absence de suivi biologique de routine représentait un avantage pour 78% des médecins et un inconvénient pour 68% d'entre eux, soit des avis très divergents sur ce critère et non tranchés pour certains. Un peu plus de 50% des médecins considéraient que les AOD apportaient une meilleure qualité de vie aux patients et étaient possiblement à l'origine d'une meilleure observance pour 27% d'entre eux. Les critères pharmacologiques représentent également un intérêt, par leur délai d'action court (33%), l'absence d'interactions alimentaires (31%), moins d'interactions médicamenteuses (17%), et un effet rapidement réversible à l'arrêt (13%). Onze pourcent des médecins ne reconnaissaient cependant aucun avantage à ces molécules. Globalement, le principal argument favorable aux AOD retrouvé dans ce travail et en accord avec les données de la littérature est la facilité d'utilisation de ces molécules autant pour le médecin que pour le patient (206,209), alors que les critères « pharmacologiques » restent secondaires.



**Figure 14.** Avantages des AOD par rapport aux AVK pour les médecins généralistes.

IAM : interactions médicamenteuses

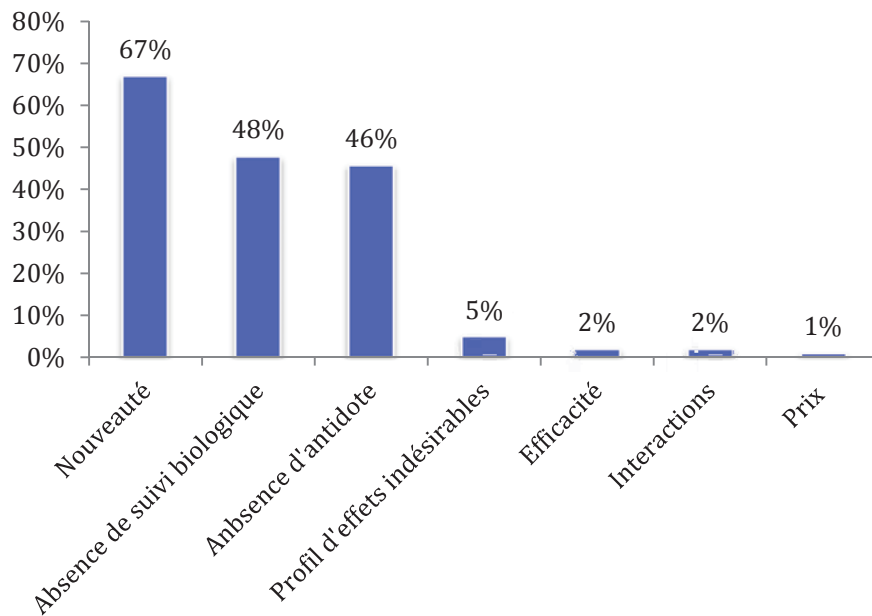
Parmi les défauts décrits avec ces molécules, l'absence d'antidote représentait le premier critère cité (81%). La nouveauté représentait une limite pour un tiers des médecins interrogés. Il est intéressant de noter que 43% des médecins mentionnaient le prix du traitement comme une limite à leur prescription. La moindre implication des patients était un inconvénient pour 15% d'entre eux et enfin 4% ne trouvaient aucun défaut aux AOD.



*Figure 15. Inconvénients des AOD par rapport aux AVK pour les médecins généralistes.*

Enfin les médecins généralistes ont été questionnés sur les interrogations de leurs patients en termes quantitatif et qualitatif au sujet des AOD (figure 16). Seulement seize pourcent des médecins indiquaient que leurs patients ne les interrogent pas sur ces molécules. Pour les autres, les principales sources d'inquiétudes étaient le caractère novateur de ces molécules, l'absence de suivi biologique et l'absence d'antidote. Viennent ensuite les questions d'effets indésirables, d'efficacité, d'interaction. Il est intéressant de noter que le prix des AOD par rapport à celui des AVK représentait également une source d'interrogation. Ces problématiques sont, dans leur ordre d'apparition et dans leur nature, semblables à celles exposées par les médecins généralistes. Cette étude traduisait donc un intérêt réel des médecins généralistes pour les AOD, avec une préférence globale pour l'apixaban, et une pratique de prescription

prudente, raisonnée, qui prend en compte les critères simples comme la fonction rénale et l'âge.



**Figure 16.** Principales interrogations des patients sur les AOD.

### **Communications sur l'étude**

- **Publication écrite, en préparation pour soumission au *Br J Gen Pract* (Article n°3)**

Béné J, Bayen M, Rochoy M, Bordet R, Gautier S. Direct Oral Anticoagulants: a declarative study about general practitioner's prescriptions in Northern France.

- **Communications affichées, Congrès P2T, Nancy 2016.**

Béné J, Bayen M, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. General practitioners and patients' opinion face to direct oral anticoagulants.

Béné J, Bayen M, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Attitudes of general practitioners face to direct oral anticoagulants.

## 2. Etude de prescription à l'hôpital

### *Justification de l'étude*

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, la bonne prescription des AOD est complexe (178). En effet, si l'on considère que chaque molécule bénéficie d'au minimum trois indications, deux dosages pour l'apixaban, trois pour le dabigatran et le rivaroxaban, et que chaque molécule (et chaque indication au sein d'une même molécule, en particulier pour le dabigatran étexilate) a ses particularités en termes d'adaptation de posologies, la tâche paraît difficile, d'autant plus qu'une surveillance en routine du niveau d'anticoagulation des patients est impossible, et ne permet donc pas de « rééquilibrer » à distance, sauf en cas d'évènement traduisant un sur- ou un sous-dosage.

Les erreurs de prescription d'AOD, qu'elles concernent le respect des indications, des contre-indications, des posologies, des dosages ou des recommandations générales (fonction rénale, poids, associations médicamenteuses), sont un facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse et on retrouve dans plusieurs publications la tendance aux sous dosage par peur du risque hémorragique dans des populations particulières (186,210).

Dans ce contexte il nous a semblé intéressant d'analyser des prescriptions d'AOD issues de services du CHU de Lille.



### ***Méthodologie***

Ce travail a été l'occasion d'un stage de master 2 (réalisé par Inès Deleval), de février à juin 2016. La méthodologie de ce travail s'inspirait de plusieurs études prospectives, en particulier françaises, menées en milieu hospitalier, bien que les problématiques ne soient pas les mêmes (53,55). La nature prospective de cette étude nous donnait la possibilité d'effectuer un état des lieux rapide à la fois quantitatif et qualitatif des prescriptions d'AOD au CHU de Lille (211). L'objectif de ce travail était d'analyser des prescriptions d'AOD dans un centre hospitalier. Il nous semblait adapté de travailler sur les données du CHU de Lille puisque cela nous permettait d'utiliser les outils que nous avons à disposition au CRPV (logiciel de prescription commun au CHU) et de nous déplacer dans les services en cas de nécessité (données manquantes). Cette étude a été développée comme une étude pilote, expliquant la courte période de recueil, et le fait de mener ce travail dans le premier hôpital de la région nous assurait un fort taux de recrutement.

#### ***i. Recueil des données***

Cette étude, observationnelle et prospective, a été menée en collaboration avec les pharmaciens de la Pharmacie à Usage Intérieur de notre Centre Hospitalier. Les patients ont été identifiés à partir du logiciel de prescription et de validation Sillage®. Ce logiciel contient les données des séjours hospitaliers, les courriers d'hospitalisation et de consultation des patients, ainsi qu'une interface pour les données de laboratoire (Cirus®). Les services concernés étaient ceux bénéficiant de la prescription informatisée à savoir, l'hospitalisation à domicile, la cardiologie, la neurologie, la rhumatologie, la

gériatrie, la psychiatrie, la dermatologie, les maladies infectieuses et les soins de suites et de réadaptation.

Sur une période d'un mois (du 22 février au 22 mars 2016) chaque patient entrant dans un service du CHU de Lille et ayant bénéficié d'une prescription d'AOD a été inclus dans l'étude, quel que soit le motif d'entrée.

**ii. Données recueillies**

Le recueil des données a été effectué de manière anonyme. Les données recueillies étaient divisées en trois grandes catégories :

- les caractéristiques générales des patients : âge, genre et facteurs de risque (fonction rénale, clairance de la créatinine, poids, taille, antécédents d'évènements hémorragique ou thrombotique et autres antécédents), date et motif d'hospitalisation ;
- les traitements anticoagulants : nature, dosage, posologie, indication, prescripteur. Il était également demandé si le patient avait déjà bénéficié auparavant d'un traitement par AVK ;
- les traitements concomitants.

Lorsqu'il manquait des informations, les dossiers papier des patients ont été directement analysés dans le service d'hospitalisation.

Les informations recueillies quotidiennement à partir des dossiers informatisés ont été rentrées dans un masque de saisie, développé pour l'occasion sur EpiInfo 7®.

*iii. Analyses de conformité*

L'analyse de conformité s'est basée sur deux référentiels :

- Le premier est un document proposé par l'ANSM en avril 2014 et intitulé « Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs. », appelée pour l'étude « Fiche ANSM » (178). Depuis cette date, le dabigatran étexilate et l'apixaban ayant bénéficié de nouvelles AMM, ce document a été mis à jour à partir des monographies des molécules (annexe 1) ;
- Le deuxième est le « Thésaurus des interactions médicamenteuses » (mis à jour en janvier 2016) (140).

A l'issue des analyses, chaque prescription d'AOD a été classée en conforme ou non-conforme et certaines ont été discutées, à savoir toutes celles présentant une interaction médicamenteuse (hormis celles mentionnées dans la « Fiche ANSM ») et celles où une adaptation de posologie avait été faite au vu du risque hémorragique présenté par le patient (mentionné dans les courriers des patients) mais ne répondant pas aux recommandations de la « Fiche ANSM ». Pour justifier certaines diminutions de posologie, nous avons estimé le score HAS-BLED (sans le critère « INR labile ») pour vérifier si le patient présentait un risque hémorragique élevé (score  $\geq 3$ ) (89).

**iv. Analyses statistiques**

Cette étude était dans un premier temps de type descriptif. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane associées à leurs interquartiles. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages.

Parallèlement à cette analyse descriptive, les variables d'intérêt ont été comparées en fonction de la nature des trois AOD afin d'identifier de possibles disparités entre les trois molécules. Pour comparer les variables qualitatives un test du  $\chi^2$  ou le test de Fisher ont été utilisés. Pour comparer les variables quantitatives le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS 9.1® (SAS Institute, Caroline du Sud, USA).

**Résultats****i. Caractéristiques de la population d'étude**

Au total, 108 patients -pour 114 entrées, 6 patients étant entrés deux fois durant cette période- ont été inclus dans notre étude. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 21.

La fonction rénale était connue pour 106 patients : 50 (47%) avaient une fonction rénale normale, 40 (38%) étaient atteints d'une insuffisance rénale légère, 12 (11%) d'une insuffisance rénale modérée et 4 (4%) d'une insuffisance rénale sévère. Un patient

était atteint d'une cirrhose, 6 autres avaient un taux de facteur V inférieur à 70% pouvant traduire une insuffisance hépatique aiguë.

Le risque hémorragique a été « estimé » grâce au score HAS-BLED (n'ayant pas la donnée « IRN labile » des patients, il a pu être sous-estimé). Au total, 31 patients (29%) présentaient un score HAS-BLED  $\geq 3$  indiquant un risque hémorragique élevé.

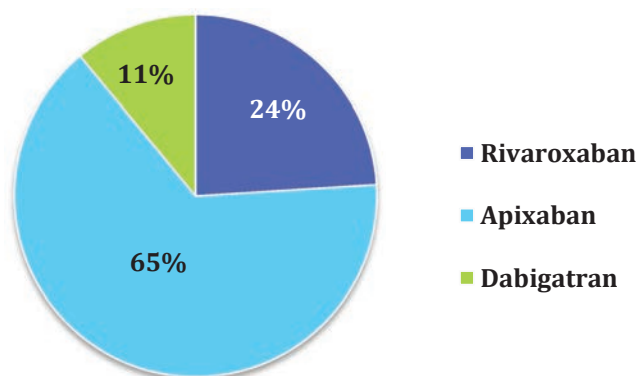
**Tableau 21.** Caractéristiques générales de la population d'étude.

Variables, n (%)	Total N=108	Dabigatran étexilate n=12 (11%)	Rivaroxaban n=26 (24%)	Apixaban n=70 (65%)	<i>p</i>
<b>Caractéristiques démographiques</b>					
Genre masculin	61 (56)	6 (50)	17 (65)	38 (54)	0,55
Age (ans), med (IQ1-IQ3)	68 (60-78)	70 (59-76)	65 (55-73)	71 (64-80)	0,11
Poids (kg), med (IQ1-IQ3)	82 (71-96)	75 (74-88)	87 (69-104)	82 (72-93)	0,50
<b>Facteurs de risques</b>					
Âge $\geq 75$ ans	41 (38)	5 (42)	6 (23)	30 (43)	0,19
Poids $\leq 60$ kg	11 (10)	1 (8)	3 (12)	7 (10)	1,00
Clairance de la créatinine (mL/min), med (IQ1-IQ3)	77 (59-112)	74 (63-114)	97 (56-146)	75 (62-104)	0,38
<b>Antécédents</b>					
HTA	76 (70)	10 (83)	15 (58)	51 (73)	
Diabète	43 (40)	7 (58)	12 (46)	24 (34)	
Dyslipidémie	52 (48)	7 (58)	11 (42)	34 (49)	
Obésité	35 (32)	3 (25)	10 (38)	22 (31)	
Insuffisance cardiaque	14 (13)	3 (25)	4 (15)	7 (10)	
Cardiopathie ischémique	13 (12)	2 (17)	3 (12)	8 (11)	
FA/flutter	98 (91)	11 (92)	20 (77)	67 (96)	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, med(IQ1-IQ3)	4 (3-5)	4 (4-5)	3 (2-4)	4 (3-6)	0,41
0	6 (6)	0	1 (5)	5 (7)	
1	8 (8)	0	2 (10)	6 (9)	
$\geq 2$	84 (86)	11 (100)	17 (85)	56 (84)	

FA : fibrillation atriale, HTA : hypertension artérielle

## ii. Caractéristiques des prescriptions

Plus de la moitié des patients était traitée par apixaban (n=70, 65%), 26 (24%) étaient traités par rivaroxaban et 12 (11%) par dabigatran étexilate (tableau 21, figure 17).



*Figure 17. Répartition des prescriptions selon le type d'AOD (étude CHU).*

La proportion de prescription d'AOD est intéressante en particulier celle de l'apixaban : on peut confronter ces chiffres à ceux de Medic'AM (données de remboursement de la sécurité sociale), pour le 1<sup>er</sup> trimestre 2016, d'où après conversion en nombre de DDJ remboursées, nous observons que le rivaroxaban représente 58% des ventes (soit environ 19 993 313 de DDJ), suivi de l'apixaban (24%, 8367760 DDJ) et du dabigatran étexilate (18%, 6 116 052 DDJ) (212). On constate que l'apixaban était plus prescrit dans notre étude ( $p < 0,0001$ ) à l'inverse du rivaroxaban moins prescrit que dans les données Medic'AM ( $p = 0,0006$ ). Si l'on s'intéresse à la répartition des prescriptions en fonction du prescripteur on constate que celles des prescripteurs hors CHU concernaient pour 43% d'entre-elles l'apixaban, contre 76% chez les médecins du CHU ( $p < 0,001$ ). Afin de comprendre cet engouement hospitalier pour cette molécule nous

avons contacté nos confrères cardiologues qui nous confirmaient leur penchant pour cet AOD, considérant qu'il présentait une meilleure sécurité d'emploi et une meilleure efficacité que les autres AOD. Le rôle des visiteurs médicaux n'a pas été évoqué au cours de cette discussion. La prescription de dabigatran suivait la tendance inverse (CHU : 3%, hors CHU : 27% ( $p < 0,001$ )). Là encore, cette molécule n'était visiblement pas appréciée au sein des prescripteurs de notre CHU, certainement au vu de la réévaluation de la HAS en 2015. La différence observée entre les prescripteurs CHU et hors CHU, en particulier sur le dabigatran éxilate peut à notre avis s'expliquer de différentes manières : il est possible que les médecins de ville suivent des patients au profil moins sévère que les spécialistes du CHU et se permettent donc plus de prescrire le dabigatran qui est plus contraignant en termes de facteurs de risque. On peut aussi imaginer que les médecins de ville restent fidèles au dabigatran, premier AOD mis sur le marché, et/ou qu'ils ne sont pas systématiquement aux faits des réévaluations de nos autorités de santé.

L'anticoagulation préventive de la FA était l'indication principale des AOD (tableau 22). Chez ces patients le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc médian était de 4 (IQ<sub>1</sub>-IQ<sub>3</sub> ; 3-6). La seconde indication était le traitement des TVP et EP et la prévention de leur récurrence et concernait neuf patients (8%). Dans cette indication, les trois quarts des patients étaient traités par rivaroxaban. Comme nous l'avons déjà mentionné dans une étude précédente, ceci peut se justifier par le fait que le rivaroxaban était le premier AOD à avoir bénéficié d'une AMM dans cette indication en novembre 2012 alors que le dabigatran et l'apixaban l'ont obtenue respectivement en 2014 et 2015 (rappelons également que le dabigatran n'est pas remboursé par la sécurité sociale dans cette indication) (169). La proportion des indications était également en accord avec les

tendances nationales (205,213). On peut enfin mentionner dans un cas la prescription de l'apixaban après un SCA, alors qu'il ne bénéficie pas d'AMM dans cette indication, l'étude de phase 3 (APPRAISE-2) ayant été arrêtée avant la fin en raison d'un risque hémorragique accru notamment d'hémorragies intracrâniennes, et en l'absence de bénéfice en termes d'évènements ischémiques (214). Cette observation est l'occasion de rappeler le risque à prescrire ces molécules hors-AMM : en 2013, le dabigatran n'avait pas pu bénéficier d'une AMM dans la prévention des thromboses de valve et des accidents thromboemboliques artériels chez les patients porteurs de prothèses valvulaires » (215). Une communication (un peu trop précoce) en septembre 2011 des premiers résultats titrait alors « L'étude RE-ALIGN va analyser le bénéfice de Pradaxa chez les porteurs de valve » (216). Cependant début 2012 plusieurs cas d'évènements thrombotiques graves chez des patients porteurs de valves et traités par dabigatran (en remplacement des AVK) ont été décrits (217-219). En septembre 2012, l'essai clinique a été arrêté prématurément au vu du risque d'augmentation des évènements thrombotiques et hémorragiques dans le groupe dabigatran (215). L'ANSM en a profité alors pour rappeler la contre-indication de cette molécule chez les patients porteurs de valve (220).

Parmi les 39 primo prescriptions d'AOD, six patients avaient bénéficié juste avant d'un traitement par AVK. Ceci implique que 33 patients ont été traités par un AOD en première intention (tableau 22). Là encore, les cardiologues nous indiquaient que, bien qu'en désaccord avec les recommandations officielles, ils prescrivaient volontiers les AOD en première intention, tant que le patient ne présentait pas de contre-indication, au vu de la nette facilité d'utilisation de ces molécules, d'un recul suffisant, et bien que la



réévaluation récente par la HAS ait rappelé leur utilisation en deuxième intention. Ce mode de prescription n'est certes pas en accord avec nos recommandations françaises mais l'est cependant avec les recommandations européennes de la société de cardiologie (221).

Avant leur traitement par AOD, 30 patients (28%) avaient déjà bénéficié d'un traitement par AVK et majoritairement par fluindione (n=19/26, 73%), les autres par coumadine (n=7/26, 27%). Les raisons pour lesquelles ces traitements ont été arrêtés étaient connues dans dix cas, répartis en six INR labiles, deux antécédents hémorragiques, un risque de chute et une incompatibilité de traitements.

**Tableau 22.** Caractéristiques des prescriptions d'anticoagulants oraux directs.

Variables, n (%)	Total N=108	Dabigatran étexilate n=12 (11%)	Rivaroxaban n=26 (24%)	Apixaban n=70 (65%)	<i>p</i>
<b>Indication</b>					<b>0,01</b>
FA/Flutter	98 (91)	11 (12)	20 (20)	67 (68)	
TVP/EP	9 (8)	1 (11)	6 (67)	2 (22)	
SCA	1 (1)	0	0	1 (100)	
<b>Prescripteur</b>					<b>&lt;0,0001</b>
Médecin CHU	71 (66)	2 (3)	15 (21)	54 (76)	
Médecin hors CHU	37 (34)	10 (27)	11 (30)	16 (43)	
<b>Prescription</b>					<b>0,03</b>
Primo-prescription	39 (36)	1 (3)	7 (18)	31 (79)	
Renouvellement	69 (64)	11 (16)	19 (28)	39 (56)	

FA : fibrillation atriale, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, SCA : syndrome coronarien aigu, CHU : centre hospitalier universitaire

**iii. Motifs d'hospitalisation**

Les motifs d'hospitalisation étaient variés mais se divisaient en trois grands groupes : les événements thrombotiques (n=19, 17%), les pathologies cardiaques (n=23, 20%) et les chirurgies programmées (n=30, 26%) (tableau 23). A noter qu'aucun patient n'a été hospitalisé pour un événement hémorragique. Parmi les 19 patients hospitalisés pour un événement thrombotique, 17 ont débuté leur traitement par AOD durant l'hospitalisation (parmi eux, deux étaient traités par AVK et ont bénéficié d'un relai vers un AOD), et deux étaient déjà traités par AOD.

**iv. Comparaison du profil des patients en fonction du type d'AOD**

La comparaison du profil des patients selon la nature de leur AOD est présentée dans les tableaux 22 et 23. Le sexe, l'âge (en variable continue et en classe), le poids (en variable continue et en classe) et la clairance de la créatinine des patients n'étaient pas différentes en fonction de la nature des trois AOD. En ce qui concerne le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, la répartition des populations n'était pas différente selon la nature de l'AOD. Nous avons ensuite comparé la répartition des patients ayant un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC inférieur à 2 à ceux ayant un score ≥ 2 en fonction de l'AOD, ne montrant pas non plus de différence ( $p=0,54$ ).

La comparaison globale des trois groupes d'AOD en fonction de leur indication (FA, TVP/EP, et SCA) rendait une  $p$  value à 0,01 (tableau 23). Pour chaque AOD, l'indication principale était la FA, mais la distribution des indications au sein de chaque molécule était différente et en particulier une forte proportion de rivaroxaban était

prescrite pour le traitement et la prévention des TVP/EP. Si on limitait les indications à la FA et aux TVP/EP, la *p* value était de 0,0063, confirmant la différence de répartition de ces deux indications en fonction de l'AOD prescrit. Cet intérêt pour le rivaroxaban dans l'indication « TVP/EP » s'explique à notre avis par le fait qu'il ait été le premier AOD commercialisé dans cette indication (Xarelto® : novembre 2012, Pradaxa® : 2014, Eliquis® : 2015).

**Tableau 23.** Motifs d'hospitalisation.

Motif, n (%)	Total N=114	Anticoagulant oral direct			
		Dabigatran étexilate n=11 (10%)	Rivaroxaban n=20 (17%)	Apixaban n=44 (39%)	Non n=39 (34%)
<b>Événement thrombotique</b>	19 (17)	0	1 (5)	1 (2)	17 (43)
AVC/AIT	10 (53)	0	1 (100)	1 (100)	8 (47)
TVP/EP	5 (26)	0	0	0	5 (29)
IDM	1 (5)	0	0	0	1 (6)
Autres thrombose	3 (16)	0	0	0	3 (18)
<b>Pathologies cardiaques</b>	23 (20)	1 (9)	1 (5)	11 (25)	10 (26)
Fibrillation atriale	4 (18)	0	1 (100)	2 (18)	1 (10)
Décompensation cardiaque	9 (39)	0	0	4 (36)	5 (50)
Cardiopathies/coronaropathie	5 (23)	0	0	4 (36)	1 (10)
Insuffisance cardiaque	1 (4)	1 (100)	0	0	0
Angor fonctionnel	1 (4)	0	0	0	1 (10)
Tachycardie	1 (4)	0	0	0	1 (10)
Choc cardiogénique	1 (4)	0	0	0	1 (10)
Poussée hypertensive	1 (4)	0	0	1 (10)	0
<b>Chirurgie programmée</b>	30 (26)	2 (18)	8 (40)	17 (39)	3 (8)
Ablation FA, tachycardie	22 (73)	2 (100)	6 (75)	13 (76)	1 (33)
Pose pacemaker/holter/cathéter	5 (17)	0	2 (25)	3 (18)	0
Radiofréquence de tumeur	1 (3)	0	0	1 (6)	0
Remplacement valvulaire	2 (7)	0	0	0	2 (67)
<b>Autres *</b>	42 (37)	8 (73)	10 (50)	15 (34)	9 (23)

AVC: accident vasculaire cérébral, AIT: accident ischémique transitoire, TVP: thrombose veineuse profonde, EP: embolie pulmonaire, IDM: infarctus du myocarde, FA : fibrillation atriale.

\*lipothymie, confusion, prurit, dyspnée, altération de l'état général, ...

#### v. *Analyse de prescriptions*

Au total, sur les 108 prescriptions analysées, 64 (59%) étaient conformes, 7 (7%) ne l'étaient pas et 37 (34%) étaient à discuter (tableau 24). Parmi les sept prescriptions non conformes, quatre étaient des prescriptions sous-dosées et trois des sur-dosées. Dans les cas de sous-dosage, la posologie était inférieure à celle des recommandations sans que le patient ne présente de facteurs de risque (du moins identifié au cours de l'étude), et à l'inverse, en cas de surdosage les patients présentaient des facteurs de risque qui nécessitaient de diminuer la posologie :

- dans le cas du rivaroxaban, deux surdosages étaient identifiés par non prise en compte de l'insuffisance rénale du patient (insuffisance rénale modérée ou sévère) et un sous-dosage (une insuffisance rénale légère ne nécessitant pas de diminution de posologie) ;
- les quatre prescriptions non-conformes de l'apixaban étaient un surdosage (patient âgé de plus de 80 ans et pesant moins de 60kg), et trois sous-dosages car le patient ne présentait, *a priori*, pas de facteur de risque nécessitant une adaptation de posologie ;
- il n'y avait pas de non-conformité avec le dabigatran étexilate.

On constate donc que les non-conformités sont *i)* surtout des sous-dosages, ce qui est en accord avec la littérature constatant à la fois une sous prescription des anticoagulants oraux et un sous-dosage de ceux-ci, les praticiens craignant plus, en particulier chez le sujet âgé (186,210), le risque hémorragique que le risque thrombotique et *ii)* en cas de surdosage, un manque de prise en compte de la fonction rénale des patients. Dans ce cas-là, une des limites à cette étude était que la fonction rénale à la base normale de

certaines patients a pu être altérée par le motif d'hospitalisation nous faisant considérer un patient en insuffisance rénale alors que celui-ci ne l'était pas. Il est ainsi possible que nous ayons considéré certaines non conformités à tort. Pour information, le personnel médical mentionnait régulièrement dans les courriers la nécessité de suivre la fonction rénale des patients, traduisant une vigilance particulière des professionnels de santé.

Le nombre de conformité ne différait ni selon la nature de l'AOD ( $p=0,50$ ), ni selon le type de prescripteur ( $p=1,00$ ).

**Tableau 24.** Conformité des prescriptions par anticoagulant oral direct.

	Total	Dabigatran éxétilate	Rivaroxaban	Apixaban	<i>p</i>
<b>Conformité des prescriptions, n (%)</b>	<b>N=108</b>	<b>n=12 (11%)</b>	<b>n=26 (24%)</b>	<b>n=70 (65%)</b>	
<b>Prescription</b>					0,5
Conforme	64 (59)	8 (67)	16 (61)	40 (57)	
Non conforme	7 (7)	0	3 (12)	4 (6)	
A discuter	37 (34)	4 (33)	7 (27)	26 (37)	
<b>Prescripteur</b>					1
CHU	71	2	15	54	
Conforme	38 (53)	2 (100)	9 (60)	27 (50)	
Non conforme	4 (6)	0	1 (7)	3 (6)	
A discuter	29 (41)	0	5 (33)	24 (44)	
Hors CHU	37	10	11	16	
Conforme	26 (70)	6 (60)	7 (64)	13 (81)	
Non conforme	3 (8)	0	2 (18)	1 (6)	
A discuter	8 (22)	4 (40)	2 (18)	2 (13)	

CHU : centre hospitalier régional universitaire

Parmi les 37 patients pour lesquels la prescription était considérée comme « à discuter », il s'agissait de prescriptions à risque d'interactions médicamenteuses. L'analyse des interactions médicamenteuses retrouvait 38 interactions médicamenteuses dont trois associations déconseillées (ASDEC) entre carbamazépine/phénobarbital/rivaroxaban, rifampicine/rivaroxaban et

rifampicine/apixaban ; neuf (8%) précautions d'emploi (PE) avec des antidépresseurs (milnacipran, venlafaxine, paroxétine, fluoxétine) et l'héparine et 24 (22%) associations à prendre en compte (APEC) avec de l'aspirine et/ou du clopidogrel (tableau 25).

La posologie de l'AOD avait été adaptée pour un ASDEC, quatre PE et quatorze APEC. Dans le cas de l'ASDEC rivaroxaban/carbamazépine/phénobarbital, la posologie avait été diminuée alors qu'elle aurait dû être augmentée, les antiépileptiques étant de puissants inducteurs enzymatiques diminuant l'effet de l'anticoagulant. Les principales PE retrouvées ne nécessitaient pas d'adaptation de posologie particulières mais allaient toutes dans le sens d'une augmentation du risque hémorragique. Cinq posologies ont cependant été diminuées (trois de ces patients présentaient un score HAS-BLED  $\geq 3$ ). Parmi les APEC on retrouvait neuf triples associations AOD/aspirine/clopidogrel (8%) concernant uniquement l'apixaban. Pour sept d'entre elles la posologie avait été réduite par le prescripteur à 2,5mgx2/j (cette réduction de posologie était d'ailleurs mentionnée dans les courriers de sortie des patients et justifiée par cette triple association). Cette réduction de posologie correspond bien aux recommandations européennes indiquant qu'en association aux antiagrégants plaquettaires les AOD doivent être prescrits au dosage minimal (222). Ces données nous confortent dans l'idée que les médecins sont précautionneux devant la présence d'interactions médicamenteuses et réduisent dans la moitié des cas la posologie de l'AOD afin de prévenir tout sur-dosage.

**Tableau 25.** Interactions médicamenteuses identifiées.

Niveau de recommandation	Total	Dabigatran étexilate		Rivaroxaban		Apixaban	
		n=12 (11%)		n=26 (24%)		n=70 (65%)	
	N (%)	n (%)	Posologie adaptée, n	n (%)	Posologie adaptée, n	n (%)	Posologie adaptée, n
ASDEC	3 (3)	0	0	2 (8)	1	1 (1)	0
PE	9 (8)	2 (17)	1	0	0	7 (10)	4
APEC	24 (22)	2 (17)	1	2 (8)	0	20 (29)	13

ASDEC : association déconseillée, PE : précaution d'emploi, APEC : à prendre en compte

Pour six patients, la posologie de l'AOD a été adaptée (diminuée) en dehors des critères de recommandation. Ces adaptations de posologie étaient mentionnées dans les courriers des patients. Dans les quatre cas où l'adaptation de posologie était justifiée par le médecin par « un risque hémorragique élevé », les scores HAS-BLED des patients étaient  $\geq 3$ . Ces dossiers classés dans la catégorie « à discuter » traduisaient là encore la prudence des prescripteurs face au risque hémorragique présenté par leurs patients.

Au total, parmi les 37 prescriptions « à discuter », 24 ont bénéficié d'une adaptation de posologie et toutes dans le sens d'une diminution des doses. Ces données nous indiquent que les prescripteurs n'hésitent pas à prendre en compte des facteurs de risque non mentionnés dans les recommandations, justifiant lorsqu'ils initient un AOD une posologie plus faible.

#### **vi. Modification du traitement par AOD**

Quinze patients ont eu une modification de leur traitement par AOD, dont 6 au cours de leur hospitalisation (les motifs étaient inconnus pour cinq patients).

- **Evolution des facteurs de risques**

Trois patients traités par XARELTO® ont présenté des évolutions de leurs facteurs de risque associés (traitement concomitant, fonction rénale, risque hémorragique) nécessitant des adaptations de posologie à la hausse ou à la baisse.

- **Effets indésirables**

Trois patients (dont les prescriptions étaient initialement conformes) ont présenté au cours de leur hospitalisation des effets indésirables possiblement liés à leur AOD et à l'origine de modifications de traitement :

- des hémoptysies sous XARELTO® (posologie passée de 20mg/j à 15mg/j) ;
- une chute des taux de prothrombine et de facteur V sous XARELTO® 20mg/j, alors arrêté et remplacé par PRADAXA® 150mg x2/j ;
- une thrombopénie sous ELIQUIS® 5mg x2/j, remplacé par PRADAXA® 110mg x2/j.

Par ailleurs, à leur admission, trois patients ont présenté un événement thrombotique sous AOD :

- un patient anti coagulé par ELIQUIS® 5mgx2/j à posologie conforme a présenté un AIT (traitement arrêté, relayé par héparine puis PRADAXA® 150mg x2/j) ;
- un patient traité par XARELTO® 15mg/j a présenté un AVC ischémique (la posologie était diminuée au vu d'antécédents d'hémarthrose) : son AOD a été remplacé par un traitement par AVK ;
- un patient traité par XARELTO® 15mg/j (prescription non conforme, sous-dosée) a présenté un AIT amenant à une augmentation de posologie à 20mg/j.

Un dernier patient non traité par AOD à son entrée au CHU a présenté un AVC ischémique : un traitement par ELIQUIS® 2,5mg x2/j a été débuté (prescription



conforme), mais le patient a présenté de nouvelles lésions ischémiques à l'origine d'un traitement par PRADAXA® 110mg x2/j.

Ces premières données permettaient de mettre en évidence que les praticiens, hospitaliers notamment, étaient sensibilisés au risque hémorragique des AOD et aux nécessaires adaptations de posologies pour le limiter.

***Communications sur l'étude***

- **Publication écrite, en préparation pour soumission à l'*Eur J Clin Pharmacol* (Article n°4)**

Deleval I, Béné J\*, Bordet R, Decaudin B, Gautier S. Direct oral anticoagulant appropriateness' prescriptions in a University Hospital Center in 2016.

### 3. Etude de prescription à l'officine

#### *Justification de l'étude*

Cette ultime étude s'inscrivait dans la continuité des deux travaux précédemment présentés, et nous a permis de compléter la cartographie de la prescription des AOD dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais en nous intéressant aux prescriptions issues d'officines. Ce travail nous a permis de collaborer avec la faculté de pharmacie de Lille et de mobiliser les compétences des étudiants en pharmacie lors de leurs stages en officine de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> année. Cette activité s'inscrivait de plus dans leur enseignement, les cours de pharmacologie sur les anticoagulants oraux ayant lieu en début de 3<sup>ème</sup> année.

Dans ce contexte nous avons recueilli des prescriptions d'AOD issues de pharmacies d'officine du Nord et du Pas-de-Calais, comparé ces prescriptions selon la nature de l'AOD, et enfin analysé la bonne conformité de ces prescriptions.

#### *Méthodologie*

Nous avons sollicité la participation des étudiants en pharmacie de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> année en stage dans les officines du Nord et du Pas-de-Calais. Cette méthodologie présentait plusieurs avantages et notamment celui de pouvoir analyser des prescriptions issues de toute la région et de médecins différents. L'implication des étudiants et des patients était primordiale pour répondre au mieux aux questions posées : l'une des limites de cette méthodologie était donc la perte d'information, notamment en cas de refus du patient de répondre aux questions de l'étudiant. On sait

effectivement que si les données déclaratives peuvent être intéressantes, en particulier sur des questions auxquelles seuls les patients peuvent répondre (ex : moment de prise de leur anticoagulant, automédication), la qualité des réponses est patient-dépendante : son implication, sa capacité à comprendre les questions, à se souvenir des réponses, à pouvoir y répondre, sont autant de facteurs limitant l'informativité, en particulier lorsque l'on s'adresse à une population âgée (223).

*i. Origines des données*

Chaque étudiant était en stage sur deux périodes d'une semaine (étudiants de 3<sup>ème</sup> année du 21/03/2016 au 25/03/2016 puis du 09/05/2016 au 13/05/2016 et étudiants de 4<sup>ème</sup> année du 22/02/2016 au 26/02/2016 et du 14/03/2016 au 18/03/2016).

Avant leurs stages nous avons fait parvenir aux deux promotions un questionnaire vierge ainsi qu'une lettre explicative (annexe 2). Il était proposé à chaque étudiant de compléter au total quatre questionnaires à partir de quatre ordonnances contenant chacune une prescription d'AOD. Les questionnaires pouvaient être renvoyés par fax, e-mail ou courrier postal au CRPV.

Les pharmaciens d'officine maîtres de stage avaient été au préalable informés de cette proposition d'étude au décours de deux soirées de préparation aux stages officinaux (environ deux cents personnes étaient présentes, soient pratiquement la totalité des maîtres de stages).

Les résultats de ce travail ont été présentés sous forme de « fiche récapitulative » aux étudiants ainsi qu'aux maîtres de stages de la région (annexe 3).

**ii. Données recueillies**

Le recueil des données était effectué de manière anonymisée. Les données recueillies étaient divisées en quatre grandes catégories :

- le type de pharmacie dans laquelle l'étudiant effectuait son stage (rurale, semi-rurale, de ville) ;
- les caractéristiques générales des patients (âge, genre, poids, la taille,) et leur fonction rénale, le taux de créatinine (en mg/dL), les antécédents gastro-intestinaux (gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien), d'évènements hémorragiques ou thrombotiques et les autres antécédents (champs libre). Le questionnaire demandait également le nombre de visites mensuelles chez les professionnels de santé et le mode de vie (seul, accompagné, autonome, aidé) du patient ;
- les traitements anticoagulants : nature, dosage, posologie, indication, prescripteur et moment de prise (matin, midi, soir, au cours du repas). Il était également demandé si le patient avait déjà bénéficié d'un traitement par AVK et si oui lequel et pourquoi il avait été arrêté ;
- et enfin les traitements prescrits de manière concomitante aux AOD.

**iii. Analyses de conformité**

Comme pour l'étude précédente, le référentiel utilisé pour effectuer notre analyse de conformité est le document proposé par l'ANSM en avril 2014, intitulé « Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs. » (178). Depuis cette date, le dabigatran étexilate et l'apixaban ayant bénéficié

de nouvelles AMM, nous avons mis à jour ce document (annexe 1). Les études de conformité ont été menées par indication au sein de chaque spécialité. Seules les prescriptions effectuées dans les indications clairement définies dans l'AMM ont été analysées, à savoir la prise en charge post pose de PTG et PTH (« PTG-PTH »), la prévention des AVC et ES chez les sujets en FANTV (« FA »), et la prévention et le traitement des TVP et EP (« TVP-EP »). Afin d'exploiter au maximum nos données nous avons également analysé les ordonnances dont l'indication était un trouble du rythme, une pathologie cardiaque non précisée et un antécédent d'AVC (« autres indications prévention AVC et ES ») considérant que ces prescriptions étaient faites dans les posologies de l'indication « FA ». Afin d'analyser chaque prescription sur les critères présents dans la « fiche ANSM » les prescriptions contenant des données manquantes, sur les critères en question n'ont pas été analysées. A l'issue des analyses, chaque prescription d'AOD a été classée en conforme ou non-conforme.

#### ***iv. Analyses statistiques***

Cette étude était dans un premier temps de type descriptif. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de médiane associées à leurs interquartiles 1 et 3. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages. Parallèlement à cette analyse descriptive, chaque variable a été comparée en fonction de la nature des trois AOD afin d'identifier de possibles disparités entre les trois molécules. Pour comparer les variables qualitatives un test du  $\chi^2$  ou le test de Fisher ont été utilisés. Pour comparer les variables quantitatives le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

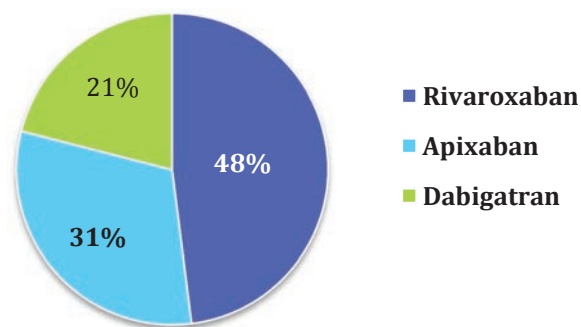
Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS 9.1® (SAS Institute, Caroline du Sud, USA).

### **Résultats**

Au total, 575 questionnaires ont été réceptionnés dont 249 (43%) provenant des étudiants de 3<sup>ème</sup> année et 356 (57%) provenant des étudiants de 4<sup>ème</sup> année. Soixante-deux ordonnances (11%) étaient issues d'une officine de localisation rurale, 139 (25%) d'une officine semi-rurale et 366 (34%) d'une officine de ville (sur 567 réponses).

#### ***i. Caractéristiques de la population d'étude***

Parmi les 575 prescriptions, près de la moitié (48%) étaient des prescriptions de rivaroxaban, 31% d'apixaban et 21% de dabigatran étexilate (figure 18). Ces chiffres sont cohérents avec les tendances actuelles de prescription des AOD. Au niveau national, si l'on compare ces chiffres aux données de remboursements issues de Médic'AM (1<sup>er</sup> trimestre 2016 : rivaroxaban 58%, apixaban 24%, dabigatran étexilate 18% (212)), on constate cependant que dans notre étude l'apixaban était plus prescrit ( $p=0,008$ ) et qu'à l'inverse le rivaroxaban était moins prescrit ( $p=0,0006$ ).



**Figure 18.** Répartition des prescriptions selon le type d'AOD (étude officine).

Un peu plus de la moitié des patients de l'étude étaient des femmes et cette tendance était comparable pour les trois classes d'AOD (tableau 26). Avec un âge médian de 75 ans (IQ1-IQ3, 65-81), l'âge des patients était différent entre les trois groupes d'AOD, le rivaroxaban étant le groupe dans lequel les patients étaient les plus jeunes. Cette différence n'était pas attendue, l'âge des patients n'étant pas un critère de choix pour la prescription de cette molécule, à l'inverse de l'apixaban et du rivaroxaban (37,39). Cette différence pourrait cependant être expliquée par la forte proportion de prescriptions du rivaroxaban dans la prévention et le traitement des TVP et EP. En effet, ces pathologies peuvent volontiers concerner le sujet jeune, l'âge moyen des patients étant de 62 ans (224). Le poids des patients était comparable entre chaque groupe d'AOD bien qu'il y ait nécessité d'adaptation de posologie en cas de prescription d'apixaban chez les sujets de moins de 60 kg (178). Enfin, la fonction rénale était déclarée normale par 387 patients (79%), et il existait une différence de répartition entre les trois AOD : 84% des patients traités par dabigatran déclaraient avoir une fonction rénale normale contre 73% chez les patients traités par apixaban. Cette différence pouvant s'expliquer par la différence d'élimination de ces deux molécules et la moindre crainte des prescripteurs à traiter par apixaban les patients en insuffisance rénale.

La proportion d'antécédents gastro intestinaux, thrombotiques et ischémiques était comparable en fonction des trois groupes d'AOD alors qu'il existait une différence sur les antécédents hémorragiques, ceux-ci étant plus faibles chez les sujets traités par dabigatran étextilate. Là encore, le dabigatran étextilate est peut être prescrit avec plus de

crainte chez les patients ayant des antécédents d'hémorragies au vu de sa forte élimination rénale ou encore de sa dévaluation récente de la part de la HAS (28).

**Tableau 26.** Caractéristiques générales de la population d'étude.

Variables	Réponses reçues	Total	Nature de l'AOD			p
		N=575	Dabigatran étexilate n=121 (21%)	Rivaroxaban n=276 (48%)	Apixaban n=178 (31%)	
Genre féminin, n (%)	573	305 (53)	63 (53)	143 (52)	99 (56)	0,69
Âge (ans), med (IQ1-IQ3)	573	75 (65-81)	77 (68-84)	73 (63-80)	76 (69-83)	<0,005
Âge ≥75 ans, n (%)	573	292 (51)	70 (58)	120 (43)	102 (57)	<0,005
Poids (kg), med (IQ1-IQ3)	517	77 (67-90)	80 (69-90)	78 (66-88)	76 (67-90)	0,76
Poids<60kg, n(%)	517	77 (15)	13 (13)	40 (16)	24 (14)	0,68
Fonction rénale normale, n (%)	489	387 (79)	86 (84)	190 (81)	111 (73)	0,04
<b>Antécédents, n (%)</b>						
Gastro intestinaux*	533	145 (27)	33 (29)	66 (26)	46 (27)	0,85
Thrombotiques/ ischémiques	530	194 (37)	42 (38)	98 (39)	54 (32)	0,37
Hémorragiques	526	51 (10)	3 (3)	30 (12)	18 (11)	0,02

\* gastrite, œsophagite, reflux gastro œsophagien

## ii. Nature des prescriptions d'AOD

Les prescriptions émanaient dans 66% des cas d'un médecin généraliste et dans 34% des cas d'un médecin spécialiste (tableau 27). Une grande proportion de spécialistes prescripteurs était représentée par les cardiologues (82%), et ce, quel que soit l'AOD prescrit. Il n'y avait pas de différence de répartition des prescriptions entre AOD et médecins généralistes et cardiologues (dabigatran,  $p=0,08$  ; rivaroxaban,  $p=0,83$  ; apixaban,  $p=0,20$ ). Il est intéressant de noter que les angiologues et les phlébologues prescrivaient plus volontiers le rivaroxaban que les autres AOD, en accord avec la tendance de prescription du rivaroxaban dans la prévention et le traitement des TVP et EP.



Tableau 27. Description des prescriptions.

Variables, n (%)	Réponses reçues	Total	Nature de l'AOD			p
		N=575	Dabigatran étexilate n=121 (21%)	Rivaroxaban n=276 (48%)	Apixaban n=178 (31%)	
<b>Nature du prescripteur</b>						
Médecin généraliste	561	373 (66)	87 (23)	177 (48)	109 (29)	0,17
Spécialiste	561	188 (34)	32 (17)	91 (48)	65 (35)	
Cardiologue	196	161 (82)	28 (17)	72 (45)	61 (38)	
Angiologue	196	14 (7)	1 (7)	11 (79)	2 (14)	
Chirurgien orthopédiques	196	6 (3)	2 (33)	2 (33)	2 (33)	
Neurologue	196	6 (3)	0	2 (33)	4 (67)	
Phlébologue	196	4 (2)	0	4 (100)	0	
Hématologue	196	2 (1)	1 (50)	0	1 (50)	
Pneumologue	196	2 (1)	0	2 (100)	0	
Gériatre	196	1 (1)	0	1 (100)	0	
<b>Type de prescription</b>						
Primo prescription	563	68 (12)	6 (9)	28 (41)	34 (50)	<0,005
Renouvellement	563	495 (88)	112 (22)	241 (49)	142 (29)	

Plus de 80% des prescriptions étaient des renouvellements, le reste étant des primo-prescriptions. La primo-prescription était en faveur de l'apixaban alors que les renouvellements concernaient plus le dabigatran. L'engouement pour l'apixaban peut s'expliquer, entre autres, par sa récente réévaluation HAS (28). Parmi les 68 primo-prescriptions d'AOD, 25% (n=17) concernaient des patients n'ayant jamais bénéficié de traitement par AVK (l'AOD était donc prescrit en première intention).

Enfin, nous nous sommes intéressés aux modalités de prise des AOD : les résultats de notre étude montraient que les modalités de prise unique par jour concernaient dans 92% des cas le rivaroxaban. Le dabigatran peut également être prescrit en une prise par jour après pose de PTH ou PTG (tableau 28). Dans ce cas, les patients prenaient plus fréquemment leur comprimé quotidien le matin (52%) ou le soir

(42%). Lorsque la prise était biquotidienne, 97% des patients prenaient leur AOD le matin et le soir. La prise des AOD se faisait dans plus de 70 % des cas pendant le repas et ce taux était identique quel que soit l'AOD.

Si pour presque 50% des dossiers, l'indication de l'AOD était clairement mentionnée, nous avons été obligé pour le reste des dossiers de classer les indications en grandes catégories de type « troubles du rythme » ou encore « autres pathologies cardiaques ». Ainsi, 22% des AOD étaient prescrits chez des patients présentant une FA, (avec une répartition comparable entre les trois classes d'AOD), 18% dans le traitement ou la prévention des TVP/EP (avec une plus forte proportion de sujets traités par rivaroxaban) et deux pourcents des sujets traités dans les suites de pose de PTG ou PTH. Les indications « autre pathologie cardiaque » et « trouble du rythme » représentaient à elles deux 45% des prescriptions. Il semble évident qu'un nombre non négligeable de patients en FA est classé à défaut dans l'un de ces deux groupes. Nous avons été confrontés à la limite du déclaratif par le patient.

Enfin, en ce qui concerne l'exposition antérieure aux AVK, la réponse était positive dans 26% des cas, correspondant à 146 patients. Parmi eux, 88% étaient alors traités par fluindione, et 6% par warfarine et acénocoumarol (en accord avec les données de prescriptions des AVK en France (10)). Les principales causes d'arrêt des AVK étaient d'une part l'INR labile, suivi de préoccupations plus pratiques comme la surveillance biologique contraignante, la simplicité des AOD. Venaient ensuite les problématiques d'efficacité et de sécurité d'emploi.

Tableau 28. Modalités de prise des anticoagulants oraux directs.

Variables, n (%)	Réponses reçues	Total	Nature de l'AOD		
		N=575	Dabigatran étexilate n=121 (21%)	Rivaroxaban n=276 (48%)	Apixaban n=178 (31%)
<b>Mode de prise des AOD</b>					
Matin	519	130 (25)	5 (4)	117 (49)	8 (5)
Midi	519	15 (3)	0	15 (6)	0
Soir	519	103 (20)	5 (4)	97 (40)	1 (1)
Matin/ Soir	519	264 (51)	101 (91)	12 (5)	151 (91)
Matin/midi, midi/soir ou 3/jour	519	7 (1)	1 (1)	0	6 (4)
Pendant le repas	391	284 (73)	66 (74)	147 (73)	71 (70)
Hors du repas	391	103 (26)	21 (24)	53 (27)	29 (28)
Indifférent	391	4 (1)	2 (2)	0	2 (2)
<b>Indications</b>					
Troubles du rythme	476	158 (33)	32 (33)	70 (30)	56 (39)
Fibrillation atriale	476	105 (22)	22 (23)	44 (19)	39 (27)
Traitement/prévention TVP/EP	476	86 (18)	12 (13)	63 (27)	11 (7)
Autre pathologie cardiaque	476	58 (12)	15 (15)	27 (12)	16 (11)
Antécédents d'AVC	476	26 (5)	8 (8)	8 (3)	10 (7)
Antécédents d'ischémie	476	10 (2)	1 (1)	6 (3)	3 (2)
Antécédents IDM	476	14 (3)	2 (2)	8 (3)	4 (3)
Antécédents PTG/PTH	476	10 (2)	3 (3)	2 (1)	5 (3)
Patient alité	476	5 (1)	0	3 (1)	2 (1)
Autres	476	2 (1)	0	2 (1)	0
Valves cardiaques	476	2 (1)	2 (2)	0	0
<b>Patient déjà traité par AVK</b>					
Fluindione	140	123 (88)	32 (80)	60 (94)	31 (86)
Warfarine	140	9 (6)	4 (10)	3 (5)	2 (6)
Acénocoumarol	140	8 (6)	4 (10)	1 (1)	3 (8)
<b>Cause d'arrêt des AVK</b>					
INR Labile	80	26 (33)	9 (45)	9 (22)	8 (40)
Surveillance contraignante	80	15 (19)	4 (20)	9 (22)	2 (10)
Simplicité des AOD	80	14 (18)	1 (5)	11 (28)	2 (10)
Inefficacité/effets indésirables	80	13 (16)	2 (15)	5 (12)	6 (30)
AVK arrêté depuis longtemps	80	7 (9)	1 (5)	5 (12)	1 (5)
Avis du médecin spécialiste	80	3 (4)	2 (10)	1 (2)	0
Interactions médicamenteuses	80	2 (3)	0	1 (2)	1 (5)

AOD : anticoagulants oraux directs, TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, AVC : accident vasculaire cérébral, IDM : infarctus du myocarde, PTG : prothèse totale de genou, PTH prothèse totale de hanche, AVK : antivitamines K, INR : international normalized ratio.

### *iii. Analyse de conformité des prescriptions*

Après une première sélection des dossiers sur les indications retenues (n=443), une deuxième sélection a été faite sur l'existence de données manquantes nécessaires à l'analyse de conformité, permettant de retenir finalement 371 dossiers (tableau 29, figure 19).

L'analyse des dossiers montrait un taux de non-conformité de 31%, dont 74% de situations en posologie en sous-dosage et 26% en surdosage. Il est difficile de comparer ces résultats à la littérature, car à notre connaissance, seules quelques études françaises ont été menées sur le sujet au niveau hospitalier (225-227). Ces travaux peu récents (données recueillies entre 2009 et 2013), et aux méthodologies variables, montrent des résultats discordants entre eux mais mentionnent cependant tous la tendance au sous-dosage en cas de non-conformité. Cette tendance au sous-dosage n'est là encore pas surprenante, sans doute par crainte de l'événement hémorragique pouvant survenir chez des patients dont le niveau d'anticoagulation ne peut être évalué au quotidien (64). Notons que les sous-dosages en AOD ne peuvent être identifiés qu'à partir des posologies (et sont donc potentiels) contrairement aux sous-dosages sous AVK pour lesquels nous bénéficions de dosages d'INR.

Les principaux critères amenant à considérer les prescriptions non-conformes à la « fiche ANSM » en sous-dosage ont été dans plus de 50% des cas une absence de facteurs de risque retrouvé. Trois explications peuvent ainsi être proposées :

- la première rejoint l'hypothèse précédente selon laquelle les patients sont effectivement sans facteurs de risque et sous-dosés « par précaution »,

- la deuxième repose sur un manque d'exactitude des données (pour la plupart d'entre elles de nature déclaratives) et en particulier sur les facteurs de risques présents dans la « fiche ANSM ». Afin de palier à cette limite, les étudiants pouvaient, après accord de leur maître de stage, contacter les médecins prescripteurs afin de compléter certaines données (nous ne savons cependant pas dans quelle proportion cette démarche a été effectuée). Pour rappel, tout dossier contenant une donnée manquante nécessaire à l'analyse, en fonction de l'AOD prescrit, a été exclu de l'analyse ;
- d'autres variables non présentes dans le questionnaire mais connues comme étant des facteurs de risque d'hémorragie ont été volontairement ignorées comme par exemple la consommation d'alcool, qui représente une donnée sensible et que nous avons considéré comme délicate à évoquer par l'étudiant face au patient (184). Par contre, certaines associations médicamenteuses, non mentionnées dans la « fiche ANSM » mais présentes dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses et ne nécessitant pas *a priori* d'adaptation de posologie, n'ont pas été prises en compte dans l'analyse principale. Parmi les 85 potentiels sous dosages, 23 (27%) présentaient une interaction médicamenteuse (17 associations à l'aspirine à faible dose (association à prendre en compte ou déconseillée selon la présence d'UGD), six associations à des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et deux associations à des corticoïdes) avec les AOD. En cas de posologie élevée (possible surdosage) aucune interaction diminuant l'effet pharmacologique de l'AOD n'était identifiée. Nous n'avons enfin relevé aucune contre-indication due à une interaction médicamenteuse. Enfin, et contrairement à l'étude précédente, nous n'avons pas pu calculer le score HAS-BLED étant donné le manque de précision sur les antécédents

des patients (critère complété pour seulement 197 dossiers (34%) et manque d'exhaustivité pour beaucoup de dossiers parmi ceux complétés). On retrouve là encore les limites des données déclaratives. Nous pouvons cependant préciser que sur les 85 sous-dosages, 10 patients (12%) présentaient un antécédent d'événement hémorragique.

Le deuxième critère de non-conformité était l'absence de prise en compte de facteurs de risque, à l'origine de posologies en sur-dosage. Le principal facteur de risque concerné était la fonction rénale du patient. Dans le questionnaire soumis aux étudiants (annexe 2), nous demandions si la fonction rénale du patient était normale (oui/ non/ sujet dialysé/ ne sait pas). L'étudiant avait également la possibilité d'y ajouter une valeur de créatininémie en mg/dL nous permettant dans un second temps d'évaluer le niveau d'insuffisance rénale du sujet. Malheureusement, deux limites se sont présentées à nous : d'abord, seulement 66 dossiers mentionnaient une valeur de créatininémie, et enfin il semblait, après observation des valeurs numériques, que certaines correspondaient plus à des valeurs de clairance de la créatinine (en mL/min) ou à des taux de créatininémie (en  $\mu\text{mol/L}$ ). Ces deux points nous ont obligés à ne pas prendre en compte ces valeurs et à nous contenter d'une appréciation binaire de la fonction rénale des patients. Toutes les fonctions rénales non « normales » ont été considérées modérées/sévères. Il est ainsi possible que nous ayons sous-évalué la fonction rénale de certains patients la considérant à tort comme modérée ou sévère alors qu'elle n'était que légère. Ces données étant déclaratives, il paraît malgré tout plus probable que les patients soient plus au fait d'une insuffisance rénale modérée ou sévère que légère.

Enfin, un certain nombre de non-conformités dues à un nombre de prises par jour non-conforme aux recommandations était également identifié en particulier avec l'apixaban (n=7, 21%), avec notamment des posologies à 5mg x1/j, au lieu des 2,5mg x2/j recommandés. Cette donnée va dans le sens évoqué initialement de la complexité des schémas posologiques avec ces médicaments en fonction de la molécule et de l'indication.

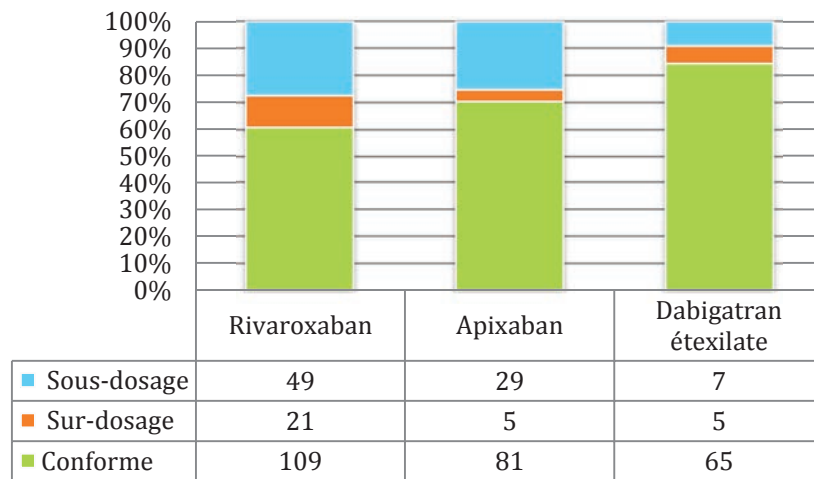


Figure 19. Conformité des prescriptions selon la nature de l'AOD.

En conclusion, les résultats de ces deux dernières études originales, car s'intéressant à la conformité de prescriptions d'AOD, sont cohérents et montrent une prescription préférentielle de l'apixaban, puis du rivaroxaban et du dabigatran en particulier en primo prescription. L'indication principale reste la FA. L'analyse des prescriptions est très satisfaisante avec une majeure partie de conformités. En cas de non-conformité, la tendance était à la posologie sous dosée. Ces deux études n'ont pas pu prendre en compte les mêmes critères, les données issues des questionnaires des pharmacies d'officine étant moins informatifs sur les autres pathologies présentées par les patients (hypertensions artérielle, insuffisance cardiaque...) bien que la question ait été posée. Ces données nous auraient par exemple permis de calculer les scores de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED afin de justifier certaines non-conformités.



## Synthèse des résultats

L'analyse menée à partir des données d'une cohorte hospitalière de patients ayant présenté un AVC montrait que les patients traités par AVK présentaient plus de facteurs de risque que ceux non traités, justifiant sans doute, leur exposition à ces médicaments. On observait cependant une sous-prescription de ces molécules chez les patients en FA. On ne retrouvait pas de déterminants particuliers dans les caractéristiques de l'AVC, ni d'influence de la prise d'AVK avant l'AVC sur l'évolution de celui-ci à trois mois, dans l'ensemble de la cohorte et chez les patients en FA ayant présenté un AVC ischémique. L'étude menée au Centre Hospitalier de Béthune en 2012, 2014 et 2016 montrait une montée en charge progressive des AOD et un report, timide mais intéressant, des prescriptions de fluindione vers les coumariniques. Cette étude montrait également une stabilité des évènements thrombotiques et hémorragiques sous AVK au fil du temps, autant en termes qualitatif que quantitatif. Elles ne montraient pas non plus de signal sur ces risques avec les AOD. L'usage des anticoagulants oraux et plus particulièrement des AOD en vie réelle à partir de l'interrogation des prescripteurs ou des prescriptions montrait que l'AOD le moins prescrit était le dabigatran étexilate, en toute logique avec les dernières évaluations de la HAS, l'apixaban (hôpital et cardiologues) ou le rivaroxaban (ville et médecins généralistes) étaient préférés. Les médecins généralistes rapportaient un avis plutôt positif sur ces molécules et leur reconnaissait comme principal avantage l'amélioration de la qualité de vie des patients. L'absence de suivi biologique était paradoxalement considérée comme un avantage et un inconvénient. L'étude du bon usage de ces anticoagulants, quelle que soit l'origine des prescriptions, rendait des résultats rassurants en termes de conformités par rapport

aux référentiels. Lorsque les prescriptions n'étaient cependant pas conformes, les prescripteurs avaient plutôt tendance à sous-doser les AOD.

## Discussion

Dès leur mise sur le marché, la question de la sécurité d'emploi des AOD est apparue prioritaire. Cette question se posait déjà depuis longtemps pour les AVK et portait notamment sur l'identification des déterminants du risque hémorragique et thrombotique et plus largement l'évitabilité de tels évènements (57). Sur cet aspect, nos études n'ont pas montré de facteurs de risques particulier, ou sinon à la marge avec notamment une tendance au risque de thrombose chez les patients aux antécédents de pathologies respiratoires chroniques (228). Cette question des déterminants s'est également rapidement posée pour les AOD dont la mise sur le marché a été suivie de recommandations répétées afin de sensibiliser les prescripteurs à la nécessité de respecter certains paramètres lors de l'introduction ou du renouvellement de ces prescriptions (177,178,185,229). Nos études, en particulier celle menée au Centre Hospitalier de Béthune, ne nous permettaient pas d'identifier de facteurs de risque particuliers sous AOD au vu des effectifs finalement trop faibles à l'issue des trois périodes d'étude, nous amenant à émettre deux hypothèses : celle d'une non prescription des AOD (démentie par les chiffres nationaux, régionaux et ensuite par nos enquêtes de prescriptions), l'autre d'un risque de consultations aux urgences pour un événement hémorragique ou thrombotique réduit sous AOD (ce que nous n'avons pas pu montrer et que l'avenir nous dira...).

La sécurité d'utilisation des AOD a été largement étudiée à travers un suivi de pharmacovigilance national mais également européen (230–233). Un PGR européen a ainsi été mis en place pour chacun des AOD, constitué d'études de cohorte d'ampleur

internationale, d'études de surveillance active des prescriptions et également d'études menées sur des bases de données nationales, visant toutes à évaluer la sécurité d'emploi de ces molécules et le respect des règles de bon usage. Ainsi, le dabigatran a fait, entre autre, l'objet d'études de mésusage multicentriques à partir de bases de données anglaises, françaises et danoises, d'une étude de cohorte chez les patients admis aux urgences pour des saignements gastro-intestinaux ou urogénitaux ; pour le rivaroxaban des études de cohortes internationales, non interventionnelles sur registre visant à évaluer sa sécurité d'emploi dans les conditions réelles d'utilisation comparativement au traitement standard ont été mises en place, ainsi qu'une étude de surveillance active des prescriptions en Angleterre, des études d'utilisation menées sur des bases de données en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, une enquête de satisfaction et de qualité de vie chez les patients traités par rivaroxaban suite à un traitement par AVK, ou encore des enquêtes auprès des prescripteurs et des patients afin d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination des prescripteurs et des patients (233–236). Enfin, des études d'utilisation de l'apixaban ont été mises en place en Suède et aux Pays-Bas visant à décrire le profil d'utilisation de cette molécule sur ses trois premières années de commercialisation.

Un plan de minimisation du risque a également été mis en place en se basant sur un programme d'information à destination des professionnels de santé (guide de prescription) et des patients (carte de surveillance insérée progressivement dans les conditionnements des AOD).

En France, un suivi national de pharmacovigilance mené par les CRPV de Paris-HEGP et d'Angers a été décidé en plus des études de pharmaco-épidémiologie en vie réelle menées en collaboration entre la CNAM-TS et l'ANSM à partir des données du SNIIRAM et d'hospitalisation du PMSI (87,88). Les résultats de ces travaux, concordent

tous sur le profil de sécurité des AOD, quels qu'ils soient. Le dernier rapport du suivi de pharmacovigilance datant de juin 2016, ne relevait aucun signal spécifique grave concernant ces trois molécules, au point qu'il a été proposé que ce suivi puisse être allégé fin 2017 aux seuls évènements graves non hémorragiques et non thrombotiques (109). Les données sur les bases françaises à disposition, ont, elles aussi, été parfaitement rassurantes sur le risque à l'utilisation de ces molécules. Ces études montraient globalement *i)* une absence d'augmentation de risque hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par NACO (dabigatran et rivaroxaban) vs AVK dans les 90 premiers jours de traitement, *ii)* une absence d'augmentation d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui remplacent leur traitement par AVK par un AOD en comparaison avec celles qui restent sous AVK, et *iii)* dans les mêmes conditions, une absence d'augmentation de risque d'AVC ischémique/ES, d'IDM ou d'évènements composites (87,88). Ces études ont été effectuées lors de la montée en charge des AOD, à une période où la prescription de ces molécules était déjà importante. Cependant, elles présentaient plusieurs limites, et notamment des durées de suivi plutôt courtes (3 mois et 4 mois) par rapport à l'indication principale dans la FA dans laquelle le traitement est pris au long cours.

Au même titre que ces études, nos résultats, en particulier ceux de notre deuxième étude, confortent, à un niveau régional, l'absence de signal et la montée en charge croissante de ces médicaments qui prennent doucement mais sûrement leur place dans nos prescriptions.

La question de l'absence de suivi biologique de routine avec ces AOD, cruciale il y a 3 ans, apparaîtrait presque désuète en 2016. De même, la course aux antidotes n'apparaît plus aussi indispensable, sauf dans des situations extrêmes. Ces molécules au

mécanisme d'action direct, avec un effet pharmacologique rapidement atteint, une variabilité inter et intra individuelle limitée (pas d'interactions avec les aliments, peu avec les médicaments), une élimination rénale plus ou moins importante selon les molécules, et un index thérapeutique très large (30 à 400µg/ml quel que soit l'AOD) conduisent à des adaptations de posologies limitées (par rapport aux AVK). L'utilisation en vie réelle que nous pouvons rapporter à partir de nos études montre que ces adaptations sont le plus souvent respectées (avec l'évaluation du risque hémorragique le plus souvent) et que le vrai risque se situe en fait dans une crainte du risque hémorragique avec une tendance à la prescription précautionneuse (à faible posologie) à tort. L'absence de signal sur un sur-risque hémorragique ou thrombotique nous amène finalement à considérer qu'un suivi de routine n'est effectivement pas nécessaire et que dans le cas où il pourrait l'être (patients fragiles), une prescription d'AVK représenterait une bonne option thérapeutique. On voit ainsi que le choix en première intention des AVK, recommandé par l'ANSM, reste justifié par la crainte exprimée dans l'analyse des prescriptions d'un surdosage et du risque hémorragique. Par contre, on voit aussi que certaines spécialités médicales (cardiologues notamment) sont plus à l'aise avec les AOD et n'hésitent pas à prescrire ces traitements en première intention (après évaluation des risques et adaptation si nécessaire). Pour ces prescripteurs l'absence de suivi n'apparaît clairement plus comme une limite. L'absence d'antidote, question qui sera d'ailleurs bientôt résolue pour les trois AOD, n'est visiblement pas aussi problématique qu'il y paraissait en dehors des situations d'extrême urgence. Le délai d'action court, l'effet pharmacologique rapidement réversible à l'arrêt de ces traitements, et l'intervalle thérapeutique large, participent certainement à cet état de fait. Néanmoins, on peut soulever la difficulté des équipes médicales à antagoniser en urgence les effets hémorragiques des AOD (237-240). Le dosage apparaît dans ce contexte indispensable

avec la difficulté de déterminer l'heure de la dernière prise, indispensable pour interpréter les résultats de dosages de ces molécules et décider de la meilleure prise en charge du patient (46). On peut rappeler que malgré la présence d'antidotes et d'un suivi biologique de routine, les hémorragies sous AVK sont tout de même à l'origine de 4000 à 5000 décès par an, soit du même ordre de grandeur que la mortalité par accidents de la route (52,53,241,242). L'héparine non fractionnée bénéficie d'un antidote, le sulfate de protamine, mais celui-ci est difficile à manier. Les héparines de bas poids moléculaire, le fondaparinux, l'aspirine, les thiényridines, n'ont pas d'antidote, et pourtant ces médicaments sont largement utilisés. L'idarucizumab est quant à lui efficace mais l'on observe cependant un rebond de concentration de dabigatran, correspondant à une redistribution du compartiment extravasculaire au compartiment intravasculaire, en particulier pour des concentrations initiales supérieures à 1000ng/mL, deux à trois heures après l'injection des deux bolus (150,151). On peut considérer actuellement que le seul antidote aux AOD est le respect des règles de bon usage (comme en pratique pour le reste des médicaments).

Toutes ces données concourent à confirmer, sept ans après leur arrivée sur le marché, que la question de la sécurité d'emploi des AOD ne représente pas, ou plus, une source d'inquiétude spécifique et que les efforts doivent se concentrer sur :

- i)* un bon usage de ces traitements : outre la prescription dès 2012 de ces molécules dans la FA avant leur AMM officielle, on voit déjà dans la dernière enquête hospitalière, une prescription en trithérapie de l'apixaban dans le SCA alors que cette molécule ne bénéficie d'aucune AMM dans cette indication (l'essai clinique a été interrompu au vu du risque d'évènement hémorragique sévère observé, notamment des hémorragies intracrâniennes, et en l'absence

de bénéfice en termes d'évènements ischémiques) (125). Cette prescription reste cependant et certainement à la marge des prescriptions d'AOD ;

*ii)* une amélioration des pratiques de prescriptions : elle passe vraisemblablement par l'information et la formation. D'une part, sur les facteurs à prendre en compte pour adapter les posologies au mieux. Nous avons observé en effet que les taux de conformité des prescriptions dans nos deux études (hospitalière et officinale) étaient bons et que lorsque celles-ci étaient non-conformes, le prescripteur avait tendance à prendre en compte le risque hémorragique en sous dosant l'AOD. Les principaux facteurs de risque à prendre en compte lors de l'introduction (mais également le renouvellement) des AOD sont l'âge des patients, leur fonction rénale (si possible à partir de la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft et Gault), leur poids, les traitements concomitants, et les antécédents hémorragiques (avec éventuellement calcul d'un score). A partir des résultats de nos analyses, la fonction rénale des patients apparaît comme le critère le moins pris en compte en cas de non-conformité.

Le choix du type d'AOD par les professionnels de santé est le plus souvent cohérent avec les recommandations de nos autorités de santé et globalement on observe une prescription de dabigatran étexilate à la marge et des prescriptions de rivaroxaban et apixaban qui varient en fonction des indications (TVP et EP pour rivaroxaban, FA pour apixaban) et des prescripteurs (les cardiologues, certainement plus à l'aise sur le sujet se permettent de prescrire l'apixaban même si celui-ci bénéficie de moins de recul). Il est également intéressant de noter dans nos études qu'un certain nombre de prescriptions d'AOD sont faites en première intention et qu'elles concernent



principalement la prescription d'apixaban. Les dernières recommandations HAS et les essais cliniques vont effectivement dans le sens d'une efficacité un peu plus supérieure de ce dernier.

L'information sur les AOD, et plus généralement sur les anticoagulants oraux, auprès des professionnels de santé, médecins, pharmaciens, à travers les formations initiales, les formations continues (principale source d'information sur les AOD pour les médecins généralistes, comme décrit dans notre étude) doit donc être maintenue pour améliorer les pratiques. L'information auprès des patients doit également être une priorité, le risque étant, pour les AOD, que les patients ne s'impliquent pas autant dans leur traitement que ceux traités par AVK, au vu de l'absence de suivi biologique de routine. Ainsi, le médecin prescripteur doit prendre le temps d'expliquer le traitement anticoagulant à son patient, son intérêt et le risque inhérent à une telle prise en charge (243). Enfin, au même titre que les sujets traités par AVK ou les sujets asthmatiques, les entretiens pharmaceutiques (consultations entre un pharmacien d'officine et son patient sur sa pathologie) seront bientôt étendus aux patients traités par AOD en primo prescription ou non, participant ainsi pleinement à un meilleur usage (244).

## Conclusion

Après avoir démontré qu'un traitement par AVK n'est pas source d'un AVC plus sévère ou d'une évolution à trois mois plus péjorative, toutes les données issues de mon travail de recherche vont dans le sens, sur ces dernières années, d'une prescription de plus en plus importante des AOD par rapport aux AVK, qui apparaît cependant bien raisonnée et prudente. Aucun signal spécifique relatif à leur sécurité d'utilisation n'est mis en évidence par ces travaux. Les efforts doivent maintenant se concentrer sur l'amélioration des pratiques de prescriptions et le respect du bon usage de ces médicaments (qui sont à notre avis déjà plutôt bien utilisés). La polémique initiale sur la sécurité de ces traitements apparaît donc aujourd'hui inutile, la bombe annoncée ayant finalement abouti à *beaucoup de bruit pour rien ....*

## Références bibliographiques

1. Boom MS, Berghuis EM, Nieuwkerk PT, Pinedo S, Büller HR. When do patients prefer a direct oral anticoagulant over a vitamin K antagonist? *Neth J Med.* 2015;73:368–72.
2. Wilke T, Groth A, Pfannkuche M, Harks O, Fuchs A, Maywald U, et al. Real life anticoagulation treatment of patients with atrial fibrillation in Germany: extent and causes of anticoagulant under-use. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40:97–107.
3. Rosier F. Du flou dans l'encadrement des prescriptions [En ligne]. [Consulté le 21/06/2016]. Consultable sur : [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/07/08/du-flou-dans-l-encadrement-des-prescriptions\\_3444296\\_1650684.html](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/07/08/du-flou-dans-l-encadrement-des-prescriptions_3444296_1650684.html)
4. Simon L. Il faut sauver le soldat AVK | Le Pharmacien de France - Magazine [En ligne]. [Consulté le 21/06/2016]. Consultable sur : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/faut-sauver-soldat-avk>
5. Rosier F. Les mirages des nouveaux anticoagulants. *Le Monde.fr* [En ligne]. 07/08/2013 [Consulté le 21/06/2016]; Consultable sur : [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/07/08/les-mirages-des-nouveaux-anticoagulants\\_3444283\\_1650684.html](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/07/08/les-mirages-des-nouveaux-anticoagulants_3444283_1650684.html)
6. Syndicat des jeunes biologistes médicaux. Les NACO : le nouveau Médiator ? [En ligne]. [Consulté le 21/06/2016]. Consultable sur : [http://www.sjbm.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=398&catid=1067&Itemid=313](http://www.sjbm.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=398&catid=1067&Itemid=313)
7. Salvestroni J. Un syndicat de biologistes alerte sur les dangers des nouveaux anticoagulants. *Le Monde.fr* [En ligne]. 20/09/2013 [Consulté le 21/06/2016]; Consultable sur : [http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/20/un-syndicat-de-biologistes-alerte-sur-les-dangers-des-nouveaux-anticoagulants\\_3482081\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/09/20/un-syndicat-de-biologistes-alerte-sur-les-dangers-des-nouveaux-anticoagulants_3482081_1651302.html)
8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Les Anticoagulants en France en 2012 [En ligne]. Juillet 2012. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-anticoagulants-en-France-en-2012-Etat-des-lieux-et-surveillance-Rapport-thematique/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-anticoagulants-en-France-en-2012-Etat-des-lieux-et-surveillance-Rapport-thematique/(language)/fre-FR)
9. Béné J. Etude observationnelle de patients sous Anticoagulants Oraux admis au Service des Urgences du Centre Hospitalier de Béthune pour un évènement hémorragique ou thrombotique. [Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille]: Lille; 2012.
10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France: Etat des lieux en 2014 et recommandations de

- surveillance [En ligne]. Avril 2014. Consultable sur : [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)
11. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 [En ligne]. 2013 [Consulté le 21/06/2016]. Consultable sur : [ansm.sante.fr/content/download/.../Evolution\\_ventes\\_NACO\\_AVK\\_2008-2013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/.../Evolution_ventes_NACO_AVK_2008-2013.pdf)
  12. Jaussaud R, Grivel T. Concentré de complexe prothrombique (CCP) ou le traitement d'une iatrogénie. *Rev Médecine Interne*. 2010;31:H17-21.
  13. Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Long-term vitamin K antagonists treatment patterns of Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf): a population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:84.
  14. Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. *Hématologie*. 2006;12:389-99.
  15. Sauvant P, Azaïs-Braesco V. Vitamines liposolubles. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2001.
  16. Lévesque H. L'histoire des traitements anticoagulants. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2004;25:S315-317.
  17. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71:2730-3.
  18. Baker WL, Chamberlin KW. New oral anticoagulants vs. warfarin treatment: no need for pharmacogenomics? *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:17-9.
  19. Desmard M, Hellmann R, Plantefève G, Mentec H. Surdosage grave en antivitamine K secondaire à l'absorption de jus de pamplemousse. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28:897-9.
  20. Gras-Champel V, Ohlmann P, Polard E, Wiesel M-L, Imbs J-L, Andréjak M. Can colchicine potentiate the anticoagulant effect of fluindione? *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:555-6.
  21. Wilquin F, Wilouin F, Baune B, Lidove O, Papo T, Farinotti R, et al. Interaction entre le paracétamol et la fluindione: à propos d'un cas. *Thérapie*. 2006;61:75-7.
  22. Verstuyft C, Robert A, Morin S, Lorient MA, Flahault A, Beaune P, et al. Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:739-45.
  23. Skalli S, Coursier S, Villier C, Allenet B. Interaction médicamenteuse entre un anticoagulant oral, la fluindione, et le bortezomib : À propos d'un cas. *Pharmactuel* [En ligne]. 2010 [Consulté le 21/06/2016]. Consultable sur :

- <http://www.pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/750>
24. Verstuyft C, Delavenne X, Rousseau A, Robert A, Tod M, Diquet B, et al. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for predicting the impact of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on fluindione and acenocoumarol during induction therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:41–53.
  25. Drouet L, Fiessinger J-N, Boneu B, Decousus H. Mobilisation pour les antivitamines K. *Sang Thromb Vaiss*. 2000;12:347–9.
  26. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins - Fibrillation atriale [En ligne]. 2014 [Consulté le 26/06/2016]. Consultable sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide\\_pds\\_fibrillation\\_atriale\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf)
  27. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest*. 2013;144:1555–63.
  28. Haute Autorité de Santé. Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité. [En ligne]. 2015 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-d-action-directe-n-ont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite)
  29. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - ELIQUIS (apixaban) dans la prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire. [En ligne]. 2013 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1616483](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1616483)
  30. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:292–303.
  31. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). [En ligne]. 2011. Consultable sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm#sa>
  32. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Xarelto rivaroxaban. [En ligne]. 2013 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000944/WC500140679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500140679.pdf)
  33. Martindale. The complete drug reference. Edoxaban. 38ème. Vol. A. Alison Brayfield; 2014. 2650 p.
  34. La gazette du laboratoire. Bénéfice supplémentaire octroyé à Lixiana (edoxaban) par le Comité fédéral allemand de la santé ... [En ligne]. 2016 [Consulté le

- 22/06/2016]. Consultable sur :  
<http://www.gazettelabo.fr/breves/breves.php?id=5201>
35. Food and Drug Administration. Assessment Report. Lixiana édoxaban. [En ligne]. avril 2015 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur :  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf)
  36. Derex L, Mechtouff L. Anticoagulants oraux directs, fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux. *Prat Neurol - FMC*. 2014;5:269–76.
  37. Vidal Le Dictionnaire. Monographie Eliquis (apixaban). 92ème. Vidal Editions; 2016. 3272 p.
  38. Vidal Le Dictionnaire. Monographie Pradaxa (dabigatran étexilate). 92ème. Vidal Editions; 2016. 3272 p.
  39. Vidal Le Dictionnaire. Monographie Xarelto (rivaroxaban). 92ème. Vidal Editions; 2016. 3272 p.
  40. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:549–58.
  41. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:687–94.
  42. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res*. 2012;130:956–66.
  43. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost*. 2012;107:985–97.
  44. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost JTH*. 2011;9:133–9.
  45. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2011;105:371–8.
  46. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *Presse Médicale*. 2015;44:772–8.
  47. Yavordios S. Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. *Rev Francoph Lab*. 2014;2014:37–51.

48. Mullier F. Anticoagulants directs oraux : actualités pour le laboratoire en 2015. *Biologiste Infos*. 2015;1:30–3.
49. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct : propositions du Groupe d'Intérêt en hémostasie périopératoire (GIHP). *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013;32:691–700.
50. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–32.
51. European Medicines Agency. Workshop on the role of pharmacokinetic and pharmacodynamic measurements in the use of direct oral anticoagulants. [En ligne]. 2015. Consultable sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/01/WC500199512.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/01/WC500199512.pdf)
52. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. Iatrogénie médicamenteuse: estimation de sa prévalence dans les hopitaux publics Français. ]. *Thérapie*. 1999;54:21–7.
53. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ*. 2000;320:1036.
54. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Les matinées de la presse. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments: résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K [En ligne]. 2008 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
55. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29:106–11.
56. Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, A propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgence Prat*. 2002;54:3–5.
57. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15–9.
58. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*. 2007;167:1414–9.
59. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893–900.

60. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004;126:1938–45.
61. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141:745–52.
62. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019–26.
63. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635–41.
64. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet Lond Engl*. 1996;348:423–8.
65. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G, ISCOAT Study Group. (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2001;85:418–22.
66. Vidal Le Dictionnaire. Monographie Préviscan (fluindione). 92ème. Vidal Editions; 2016. 3272 p.
67. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. L'Afssaps rappelle les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire. [En ligne]. 2012 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/L-Afssaps-rappelle-les-conditions-d-utilisation-et-les-precautions-d-emploi-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-Communique>
68. Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother*. 2012;46:e10.
69. Béné J, Saïd W, Rannou M, Deheul S, Coupe P, Gautier S. Rectal bleeding and hemostatic disorders induced by dabigatran etexilate in 2 elderly patients. *Ann Pharmacother*. 2012;46:e14.
70. Montastruc JL, Rousseau V, Chebane L, Abadie D, Bondon-Guitton E, Durrieu G, et al. Hemorrhagic effects of oral anticoagulants: a comparative study between vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anticoagulants (DOA). *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1283–4.
71. Cabarrot A, Montastruc JL, Chebane L, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Moulis F, et al. Neurological and digestive bleeding with Direct Oral Anticoagulants versus



- Vitamin K Antagonists: The differences do not stop there! A pharmacovigilance study. *Pharmacol Res.* 2016. doi: 10.1016/j.phrs.2016.05.024.
72. Godier A, Martin A-C, Rosencher N, Susen S. Hémorragie survenant chez un patient traité par un anticoagulant oral direct. *J Mal Vasc* [En ligne]. 2016 [Consulté le 26/06/2016]; Consultable sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398049916300397>
  73. Lee FMH, Chan AKC, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res.* 2014;133:705–13.
  74. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363:1791–800.
  75. Vidal Le Dictionnaire. Monographie Praxbind (idarucizumab). 92ème. Vidal Editions; 2016. 3272 p.
  76. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:386–7.
  77. Lip GYH, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011;106:997–1011.
  78. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:861–7.
  79. Fauchier L, Chaize G, Gaudin A-F, Vainchtock A, Rushton-Smith SK, Cotté F-E. Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2016;217:85–91.
  80. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:287S–310S.
  81. Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke J Cereb Circ.* 2008;39:1482–6.

82. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997;336:1506–11.
83. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 2000;160:3431–6.
84. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl.* 1999;353:479–85.
85. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:725–33.
86. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Compte rendu - Comité technique de Pharmacovigilance. Paris; 2010.
87. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. 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. [En ligne]. Fév. 2014 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0#paragraph\\_58691](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0#paragraph_58691)
88. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Etude “en vie réelle” du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. [En ligne]. Fév. 2014 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0#paragraph\\_58691](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0#paragraph_58691)
89. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2015;17:1467–507.
90. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e531S–75S.
91. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. *Stroke.* 2010;41:2731–8.
92. Centre Régional de Pharmacovigilance. Brèves en pharmacovigilance n°46 [En ligne]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : <http://pharmacovigilance-ncpc.fr/breves-de-pharmacovigilance/>

93. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Comte rendu - Comité technique de Pharmacovigilance. [En ligne]. Paris; Juin 2014 [Consulté le 22/06/2016] p. 11. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e106dad471e6346368d7c16fd1990fa.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e106dad471e6346368d7c16fd1990fa.pdf)
94. Beauchamp C, Enache I, Haskour A, Martin L. Néphropathie interstitielle aiguë à la fluindione : à propos de trois cas. *Néphrologie Thérapeutique*. 2008;4:339-46.
95. Belmouaz S, Desport E, Abou Ayache R, Thierry A, Mignot A, Bauwens M, et al. Acute immuno-allergic interstitial nephritis caused by fluindione. *Clin Nephrol*. 2006;66:455-8.
96. Gilson B, Aymard JP, Trechot P, Bindi P, Netter P, Gay G. Thrombopénie et néphrite tubulo-interstitielle associées à la prise de fluindione. *Thérapie*. 1991;46:390-1.
97. Chtioui M, Cousin-Testard F, Zimmermann U, Amar A, Saiag P, Mahé E. Pustulose exanthématique aiguë généralisée à la fluindione (Préviscan®) avec tests épicutanés positifs. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2008;135:295-8.
98. Daveluy A, Milpied B, Barbaud A, Lebrun-Vignes B, Gouraud A, Laroche M-L, et al. Fluindione and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an unrecognised adverse effect? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:101-5.
99. Frouin E, Roth B, Grange A, Grange F, Tortel M-C, Guillaume J-C. Syndrome d'hypersensibilité à la fluindione (Préviscan®). Positivité des tests épicutanés. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;132:1000-2.
100. Sparsa A, Bédane C, Benazahary H, De Vencay P, Gauthier ML, Le Brun V, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la fluindione. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2001;128:1014-8.
101. Rousselin C, Béné J, Gautier S, Hatron PY, Lambert M. Manifestations articulaires sous antivitamines K, une association non fortuite ? *Rev Médecine Interne*. 2015 Dec;36, Supplement 2:A71.
102. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Communiqué de presse - Retrait du marché de l'anticoagulant melagatran/ximelagatran [En ligne]. 2006 [Consulté le 22/06/2016]. Consultable sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>
103. Fulcrand J, Lerooy A, Giraud J, Cailliau A, Delrot C, Petitpain N, et al. Cytolyse hépatique sous dabigatran éxétilate chez un sujet âgé. *Thérapie*. 2013;68:332-4.
104. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Salvo F, Pariente A, Biselli M, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:285-93.

105. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf.* 2015;38:711–20.
106. Kadiyala D. Dabigatran induced acute kidney injury. In San Diego, CA; 2012. p. FR-P01122.
107. Narasimha Krishna V, Warnock DG, Saxena N, Rizk DV. Oral anticoagulants and risk of nephropathy. *Drug Saf.* 2015;38:527–33.
108. Caldeira D, Gonçalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:757–64.
109. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Compte rendu - Comité technique de pharmacovigilance. [En ligne]. Paris; Juin 2016 [Consulté le 26/06/2016]. Consultable sur : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-de-pharmacovigilance>
110. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492–501.
111. Tremey B. Hémorragies sous antivitamine K: Quand le temps est compté. Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K. *J Eur Urgences.* 2009;22:S1–4.
112. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
113. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
114. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
115. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–104.
116. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2014;383:955–62.
117. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406–15.

118. 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;369:799–808.
119. 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;366:1287–97.
120. 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;363:2499–510.
121. 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;361:2342–52.
122. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12:320–8.
123. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5133.
124. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
125. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
126. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med*. 2006;166:853–9.
127. Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing*. 1991;20:217–20.
128. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2001;17:1–13.
129. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100:3484–8.

130. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000;96:1816–9.
131. Fung E, Patsopoulos NA, Belknap SM, O'Rourke DJ, Robb JF, Anderson JL, et al. Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:893–904.
132. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005;105:645–9.
133. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz H-J, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004;427:537–41.
134. Pautas E, Moreau C, Gouin-Thibault I, Golmard J-L, Mahé I, Legendre C, et al. Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly, frail inpatients. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:57–64.
135. Lacut K, Ayme-Dietrich E, Gourhant L, Poulhazan E, Andro M, Becquemont L, et al. Impact of genetic factors (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 and EPHX1) on the anticoagulation response to fluindione. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:428–36.
136. Belley-Côté EP, Whitlock RP, French B, Evaniew N, Kimmel SE. Clinical benefits of pharmacogenetic algorithm-based warfarin dosing: Meta-analysis of randomized controlled trials: Comment. *Thromb Res*. 2015;136:180–1.
137. Shi C, Yan W, Wang G, Wang F, Li Q, Lin N. Pharmacogenetics-Based versus Conventional Dosing of Warfarin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One*. 2015;10:e0144511.
138. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bonfanti C, Mannucci PM. Effects on bleeding complications of pharmacogenetic testing for initial dosing of vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12:1480–7.
139. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N, et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;385:2280–7.
140. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Thesaurus des interactions médicamenteuses. [En ligne]. 2016 [Consulté le 20/05/2016]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c3e79a58210be76cc751e393bdc8a5f2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c3e79a58210be76cc751e393bdc8a5f2.pdf)
141. Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann J-F. Interactions médicaments–aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? *Rev Médecine Interne*. 2015;36:530–9.

142. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165:1095–106.
143. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:326–43.
144. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:721–6.
145. Wang L, Raghavan N, He K, Luettgen JM, Humphreys WG, Knabb RM, et al. Sulfation of o-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2009;37:802–8.
146. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res.* 2016;144:1–5.
147. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:281–91.
148. Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thromb Res.* 2012;130:S88-89.
149. Base de données publique des médicaments. Fiche info - PRAXBIND, idarucizumab [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63555182>
150. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511–20.
151. Husted S, Verheugt FWA, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. *Drug Saf.* 2016;39:5–13.
152. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015;373:2413–24.
153. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol.* 2016;214:292–8.
154. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371:2141–2.
155. Thériaque. Monographie Préviscan (fluindione) [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>

156. Thériaque. Monographie Coumadine (warfarine) [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
157. Thériaque. Monographie Eliquis (apixaban) [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/05/2016]. Consultable sur : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
158. Thériaque. Monographie Xarelto (rivaroxaban) [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
159. Thériaque. Monographie Pradaxa (dabigatran étextilate) [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
160. de Pourville G. Anticoagulants d'action directe: une revue de la littérature des études coût/efficacité en Europe. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2016;8:180-91.
161. OMEDIT Haute Normandie. Les questions à se poser au moment de prescrire un anticoagulant oral au long cours face à une fibrillation atriale. [En ligne]. 2014 [Consulté le 5/04/2016]. Consultable sur : [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/les\\_bonnes\\_questions\\_v3\\_2\\_.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/les_bonnes_questions_v3_2_.pdf)
162. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - PRADAXA dans la prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire. [En ligne]. 2012 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1221597/fr/pradaxa](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1221597/fr/pradaxa)
163. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - XARELTO dans la prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire. [En ligne]. 2012 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1241674/fr/xarelto](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241674/fr/xarelto)
164. Base de données publique des médicaments. Fiche info - COUMADINE 5 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63245753>
165. Base de données publique des médicaments. Fiche info - COUMADINE 2 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64631925>
166. Base de données publique des médicaments. Fiche info - PREVISCAN 20 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68133651>
167. Base de données publique des médicaments. Fiche info - SINTROM 4 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61510352>



168. Base de données publique des médicaments. Fiche info - MINISINTROM 1 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62148714>
169. Base de données publique des médicaments. Fiche info - PRADAXA 110 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65570603>
170. Base de données publique des médicaments. Fiche info - PRADAXA 150 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63484283>
171. Base de données publique des médicaments. Fiche info - PRADAXA 75 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65693901>
172. Base de données publique des médicaments. Fiche info - XARELTO 20 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67071218>
173. Base de données publique des médicaments. Fiche info - XARELTO 15 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69800507>
174. Base de données publique des médicaments. Fiche info - XARELTO 10 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65763132>
175. Base de données publique des médicaments. Fiche info - ELIQUIS 5 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61902218>
176. Base de données publique des médicaments. Fiche info - ELIQUIS 2,5 mg [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69340279>
177. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Point d'information - Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis): des médicaments sous surveillance renforcée. [En ligne]. 2013 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013>
178. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs. [En ligne]. 2014 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0#paragraph\\_58691](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0#paragraph_58691)
179. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using

- a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.
180. Ziff OJ, Camm AJ. Individualized approaches to thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016;173:143–58.
181. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948–54.
182. Go AS. The epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg. *Am J Geriatr Cardiol*. 2005;14:56–61.
183. Lapeyre-Mestre M, Sapède C, Moore N, participants of round table N° 5 of Giens Workshops XXVIII (th), Bilbault P, Blin P, et al. Pharmacoepidemiology studies: what levels of evidence and how can they be reached? *Thérapie*. 2013;68:241–52.
184. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
185. Haute Autorité de Santé. Fiche BUM - anticoagulants oraux non AVK [En ligne]. 2013 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1221597/fr/pradaxa](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1221597/fr/pradaxa)
186. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638–645.e4.
187. Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Mlodawska E, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Dobrzycki S, et al. Do CHA2 DS2 VASc and HAS-BLED scores influence “real-world” anticoagulation management in atrial fibrillation? 1556 patient registry from the reference cardiology centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:1297–303.
188. Deplanque D, Leys D, Parnetti L, Schmidt R, Ferro J, De Reuck J, et al. Stroke prevention and atrial fibrillation: reasons leading to an inappropriate management. Main results of the SAFE II study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:798–806.
189. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke J Cereb Circ*. 2001;32:392–8.
190. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449–57.
191. Flaherty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol*. 2010;30:565–72.

192. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol.* 2006;5:749–54.
193. Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Kuroda J, et al. Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44:3239–42.
194. Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Comeau ME, Sauerbeck LR, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology.* 2012;79:2275–82.
195. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke J Cereb Circ.* 2007;38:2718–25.
196. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 2010 Jul 10;376(9735):112–23.
197. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e278S–325S.
198. Bodin-Hullin A, Monges P, Torro D, Michelet P, Tamet C, Bornet C, et al. Les anticoagulants oraux directs : analyse des accidents iatrogènes dans le service des urgences de l'hôpital de la Conception. *Pharm Hosp Clin.* 2016;51:141–6.
199. Mertes PM, Sirieix D. Mal-être chez les anticoagulants directs oraux. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2013;32:648–9.
200. Gaboreau Y, Imbert P, Jacquet J-P, Royer De Vericourt G, Couturier P, Gavazzi G. Barriers to and promoters of screening for falls in elderly community-dwelling patients by general practitioners: a large cross-sectional survey in two areas of France. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;65:85–91.
201. Supper I, Ecochard R, Bois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. How do French GPs consider participating in primary care research: the DRIM study. *Fam Pract.* 2011;28:226–32.
202. LeBreton- Lerouillois G. La démographie médicale en région Nord Pas-de-Calais. La situation en 2015. [En ligne]. 2015 [Consulté le 04/05/2016]. Consultable sur : [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas\\_nord-pas\\_de\\_calais\\_2015.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_nord-pas_de_calais_2015.pdf)
203. Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques. Les consultations et visites des médecins généralistes. [En ligne]. 2004. [Consulté le 04/05/2016]. Consultable sur : <http://onala.free.fr/drees315.pdf>

204. Baudier F, Bourgueil Y, Evrard I, Gautier A, Le Fur P, Mousquès J. La dynamique de regroupement des médecins généralistes libéraux de 1998 à 2009. [En ligne]. 2010 [Consulté le 02/04/2016]. Consultable sur : <http://www.irdes.fr/Publications/2010/Qes157.pdf>
205. Legagneux R. Anticoagulants oraux directs (AOD) : enquête sur la perception et l'usage des AOD auprès d'un échantillon de médecins généralistes français en 2014. [En ligne]. [Paris]: Faculté de Médecine PARIS DESCARTES; 2015 [Consulté le 25/06/2016]. Consultable sur : <https://hal-descartes.archives-ouvertes.fr/dumas-01151162/>
206. Vermeulen A. L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire : vont-ils supplanter les AVK? [En ligne]. [Lille]: Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2015 [Consulté le 25/06/2016]. Consultable sur : <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b51e2ee6-5a18-44be-8151-42ca08dcd227>
207. Wiggins BS, Northup A, Johnson D, Senfield J. Reduced Anticoagulant Effect of Dabigatran in a Patient Receiving Concomitant Phenytoin. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2016;36:e5-7.
208. Sarazin M, Thomas G. Utilisation des scores cliniques en pratique de médecine générale en France métropolitaine. [En ligne]. 2010 [Consulté le 24/06/2016]. Consultable sur : <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/document.php?doc=1462>
209. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *Ann Cardiol Angéiologie.* 2015;64:68-75.
210. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost.* 2000;84:805-10.
211. Bégau B, Dangoumau J. Pharmaco-épidémiologie : définition, problèmes, méthodologie. *Thérapie.* 2000;55:113-7.
212. Assurance Maladie. Medic'AM mensuel 2016 [En ligne]. 2016 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>
213. Giaume L. Prescription et suivi des anticoagulants oraux directs en médecine générale. [En ligne]. [Paris]: Faculté de Médecine PARIS DESCARTES; 2015 [Consulté le 25/02/2016]. Consultable sur : <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223416/document>
214. Bargoin V. Apixaban en post-infarctus : APPRAISE-2 interrompu pour cause d'hémorragies. [En ligne]. Medscape. 2010 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://www.medscape.com/viewarticle/3155235>

215. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–14.
216. Molinier A, Acket B, Bourrel R, Lavezzi O, Montastruc J-L, Bagheri H. Extrapolation des données physiopathologiques à la pratique clinique : à propos du dabigatran utilisé hors AMM. *Presse Médicale*. 2014;43:468–9.
217. Stewart RAH, Astell H, Young L, White HD. Thrombosis on a Mechanical Aortic Valve whilst Anti-coagulated With Dabigatran. *Heart Lung Circ*. 2012;21:53–5.
218. Price J, Hynes M, Labinaz M, Ruel M, Boodhwani M. Mechanical valve thrombosis with dabigatran. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1710–1.
219. Coulter S, Campos K. Thrombosis on a mechanical mitral valve anticoagulated with dabigatran. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37:84–6.
220. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Point d'Information - PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. [En ligne]. 2013 [Consulté le 01/04/2016]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fca5016cac5aef1c9cbc78b91b4226a5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fca5016cac5aef1c9cbc78b91b4226a5.pdf)
221. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2012;14:1385–413.
222. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
223. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:310–9.
224. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585–93.
225. Remetter E, Raffy F, Heck M, Labrude M, Mertes PM. Revue d'utilisation de deux anticoagulants oraux dans un CHU français : dabigatran etexilate et rivaroxaban. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2012;47:e1–7.

226. Lafarge L, Hellot-Guersing M, Jarre C, Derharoutunian C, Gadot A, Roubille R. Anticoagulants oraux directs (AOD) : du retour d'expérience à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse. *Pharm Hosp Clin*. 2015;50:370–9.
227. Fuss A, Buffler S, Hamman de Compte A. Sécurisation de la prise en charge des patients traités par dabigatran et rivaroxaban. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2015;50:155–61.
228. Béné J, Dubart A-E, Senis C, Auffret M, Caron J, Gautier S. Risk factors associated with a thrombotic or bleeding event in patients treated with vitamin K antagonists. *J Mal Vasc*. 2014;39:248–55.
229. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Point d'information sur les nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. [En ligne]. 2012 [Consulté le 24/06/2016]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelles-sont-les-informations-publiees-sur-les-NACO-depuis-leur-mise-a-disposition-en-France/(offset)/2)
230. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Eliquis (apixaban) [En ligne]. 2014. [Consulté le 24/06/2016]. Consultable sur : [http://www.bmsfrance.fr/nos-medicaments/Documents/ELIQUIS%C2%AE/AT\\_Eliquis\\_17-12-2014.pdf](http://www.bmsfrance.fr/nos-medicaments/Documents/ELIQUIS%C2%AE/AT_Eliquis_17-12-2014.pdf)
231. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Suivi renforcé du Pradaxa. [En ligne]. 2013 [Consulté le 23/06/2016]. Consultable sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PRADAXA-75mg-gelule-PRADAXA-110mg-gelule-PRADAXA-150mg-gelule>
232. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Xarelto® - BAYER HEALTHCARE [En ligne]. 2009 [Consulté le 01/04/2016]. Consultable sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/058b70e6626a1f6ff4bb70cbe9d04058.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/058b70e6626a1f6ff4bb70cbe9d04058.pdf)
233. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Plan d'action de l'ANSM sur les anticoagulants oraux directs en 2013-2014 [En ligne]. 2014 [Consulté le 20/06/2016]. Consultable sur : [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)
234. Haas S, Holberg G, Kreutz R, Lassen MR, Mantovani L, Haupt V, et al. The effects of timing of prophylaxis, type of anesthesia, and use of mechanical methods on outcome in major orthopedic surgery - subgroup analyses from 17,701 patients in the XAMOS study. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:209–18.
235. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, van Eickels M, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:425–34.

236. 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.
237. Béné J, Auffray JL, Auffret M, Caron J, Gautier S. Aortic dissection during rivaroxaban therapy: a challenging care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59:268.
238. Stöllberger C, Bastovansky A, Finsterer J. Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban. *Int J Cardiol*. 2015;201:110–2.
239. Stöllberger C, Ulram A, Bastovansky A, Finsterer J. Traumatic fatal cerebral hemorrhage in an old patient with a history of multiple sclerosis under dabigatran: a case report and review of the literature. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2015;12:83–7.
240. Crapelli GB, Bianchi P, Isgrò G, Biondi A, de Vincentiis C, Ranucci M. A Case of Fatal Bleeding Following Emergency Surgery on an Ascending Aorta Intramural Hematoma in a Patient Taking Dabigatran. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;
241. Laroche J-P, Böge G, Brisot D, Mestre S, Nou M, Zappulla C, et al. Anticoagulants oraux directs : des antidotes ? *J Mal Vasc*. 2015;40:115.
242. Observatoire national interministériel de la sécurité routière. L'observatoire national interministériel de la sécurité routière [En ligne]. Sécurité routière | Tous responsables. 2015 [Consulté le 29/06/2016]. Consultable sur : <http://www.securite-routiere.gouv.fr/la-securite-routiere/l-observatoire-national-interministeriel-de-la-securite-routiere>
243. Frappé P, Liébart S. Nouveaux anticoagulants oraux en soins primaires : point de vue du médecin généraliste. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013;42:1267–73.
244. Bouzigue B. Asthme, AVK, AOD : que faut-il retenir des nouveaux avenants ? [En ligne]. *Officines Avenir*; 2016 [Consulté le 04/04/2016]. Consultable sur : <http://www.uspo.fr/wp-content/uploads/2016/03/Officine-Avenir-mars-2016.pdf>

## Annexes

## Annexe 1

Indications	PRADAXA® (Dabigatran etexilate)			XARELTO® (Rivaroxaban)				ELIQUIS® (Apixaban)	
	75mg	110mg	150mg	2,5mg	10mg	15mg	20mg	2,5mg	5mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	1 à 2 gélules x1/j	2 gélules x1/j	-	-	1 cp/j	-	-	1 cp x2/j	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	1 gélule x2/j	1 gélule x2/j	-	-	1 cp/j	1 cp/j	1 cp x2/j	1 cp x2/j
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte	-	1 gélule x2/j	1 gélule x2/j	-	-	1 cp x2/j pendant 21 jours 1 cp/j à partir de J22	1 cp/j à partir de J22	1 cp x2/j après 6 mois de traitement pour TVP/EP	1 cp x2/j pendant 7 jours Puis 1 comprimé 2 fois par jours à partir de J8
Prévention des événements athérothrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA1 en association avec de l'AAS1 seul ou avec de l'AAS1 plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 cp x2/j	-	-	-	-	-

## Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée :

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention AVC et ES en cas de FANV. Traitement TVP, EP / Prévention des récurrences de TVP/EP	Prévention AVC et ES en cas de FANV. Traitement TVP, EP / Prévention des récurrences de TVP/EP à partir de J22	Prévention AVC et ES en cas de FANV
<b>PRADAXA® 75mg : 2 gélules x1/j</b>	<b>PRADAXA® 110mg : 1 gélule x2/j</b>	<b>XARELTO® 15mg : 1 cp/j</b>	<b>ELIQUIS® 2,5mg : 1 cp x2/j</b>
- Insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) - Administration concomitante de vérapamil, l'amiodarone, la quinidine - Âge ≥ 75 ans	- Âge ≥ 80 ans - Administration concomitante de vérapamil  En fonction du risque thromboembolique et du risque de saignement : - Âge 75-79 ans - Insuffisance rénale modérée - Gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien - Autres patients présentant un risque augmenté de saignement.	- Insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr : 15-49 mL/min)	Chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : - Âge ≥ 80 ans - Poids ≤ 60kg - Créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133µmol/L)  Ou - Insuffisance rénale sévère (ClCr : 15-29 mL/min)
<b>PRADAXA® 75mg : 1 gélule x1/j</b>			
- Insuffisance rénale modérée + administration concomitante de vérapamil			



## Annexe 2

**Questionnaire sur l'étude du  
Bon Usage des Anticoagulants Oraux Directs (AOD)  
à partir d'une analyse d'ordonnances en officine.**

Dans le cadre de votre stage officinal de 3<sup>ème</sup> ou de 4<sup>ème</sup> année nous vous demandons d'analyser 4 ordonnances contenant une prescription d'AOD (dabigatran Pradaxa®, rivaroxaban Xarelto®, apixaban Eliquis®) et de compléter, pour chacune d'entre elles, un questionnaire (en pièce jointe).

Les AOD représentent à ce jour presque la moitié des prescriptions d'anticoagulants oraux, classe la plus souvent mise en cause dans les hospitalisations pour raison médicamenteuse. Dans ce contexte et au vu de la complexité de prescription de ces nouvelles molécules, il nous semble intéressant d'étudier les modalités de prescription et le respect des recommandations.

**L'exhaustivité de vos réponses permettra une meilleure exploitation des résultats.**

N'hésitez pas à interroger le patient pour compléter les données du questionnaire notamment sur son poids, ses facteurs de risque et la date d'introduction de son AOD.

Si des informations manquent, discuter avec votre maître de stage sur la possibilité de contacter le médecin du patient.

**Ce questionnaire est à renvoyer**

**Par fax au : 03 20 44 56 87**

**Par e-mail à : johana.bene@chru-lille.fr**

**AVANT LA FIN DE VOTRE STAGE**

Pour toute question vous pouvez vous adresser à Johana Béné, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille. Tel : 03 20 96 18 18, johana.bene@chru-lille.fr

Merci pour votre participation,  
Le Centre Régional de Pharmacovigilance  
La Faculté de Pharmacie de Lille

Si vous avez des remarques n'hésitez pas à nous en faire part :

Date : \_\_\_\_\_ Nom du stagiaire : \_\_\_\_\_ Année :  3<sup>ème</sup>  4<sup>ème</sup> Ordo n° / 4  
 Coordonnées de la pharmacie/email : \_\_\_\_\_  
 Type de pharmacie :  rurale  semi-rurale  de ville

### Le patient

Sexe :  Homme  Femme Age : \_\_\_\_\_ ans Poids : \_\_\_\_\_ kg Taille : \_\_\_\_\_ cm

Antécédents : \* Fonction rénale normale  oui  non  dialyse  NSP  
 Créatininémie : \_\_\_\_\_ mg/dl (date : \_\_\_\_\_)  
 \* Antécédents gastro intestinaux  gastrite  œsophagite  RGO  
 \* Evènement thrombotique/ischémique  non  oui, lequel : \_\_\_\_\_  
 \* Evènement hémorragique  non  oui, lequel : \_\_\_\_\_  
 \* Autres : \_\_\_\_\_

Nombre de visites mensuelles chez le médecin généraliste : |\_\_\_\_|  
 chez le cardiologue : |\_\_\_\_|  
 autre (médecin/infirmière/kiné) : |\_\_\_\_| (préciser : \_\_\_\_\_)

Mode de vie :  seul  accompagné  autonome  aidé

### La prescription d'AOD

dabigatran (Pradaxa®)  rivaroxaban (Xarelto®)  apixaban (Eliquis®)

Prescripteur :  Médecin généraliste  Spécialiste, si oui préciser : \_\_\_\_\_

primo-prescription  renouvellement  
 date : \_\_\_\_\_ si oui, débuté le : \_\_\_\_\_

Indication : \_\_\_\_\_

Dosage : \_\_\_\_\_ mg Posologie : \_\_\_\_\_ /j Prise  matin  midi  soir  
 pendant repas  hors repas

Le patient a-t-il déjà reçu des AVK ?  oui  non  
 Si oui, lequel ?  warfarine  acénocoumarol  fluindione  
 pourquoi a-t-il été arrêté ? \_\_\_\_\_

Médicaments concomitants	Dosage	Posologie (/j)	Indication

## Annexe 3

Chers étudiants, Chers Maîtres de stage,

Nous vous remercions pour votre participation à l'étude  
proposée par votre Centre Régional de Pharmacovigilance  
sur le Bon Usage des Anticoagulants Oraux Directs.

Votre implication dans ce travail nous a permis de recueillir de  
nombreuses données permettant de caractériser l'utilisation des AOD  
dans notre région et le respect du bon usage de ces molécules.

Ces résultats sont présentés dans la fiche suivante.

**Le Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas de Calais**



1 place de Verdun, 59037 Lille Cedex  
Tel : 03-20-96-18-18 - Fax : 03-20-44-56-87  
E-mail : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

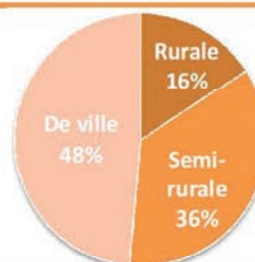
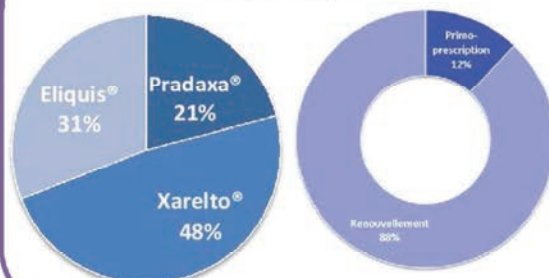
**Contactez-nous !**

Pour toute observation de pharmacovigilance  
Question concernant un effet indésirable, une interaction médicamenteuse,  
ou un problème de bon usage.

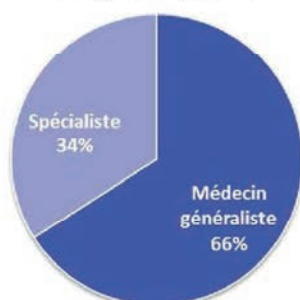
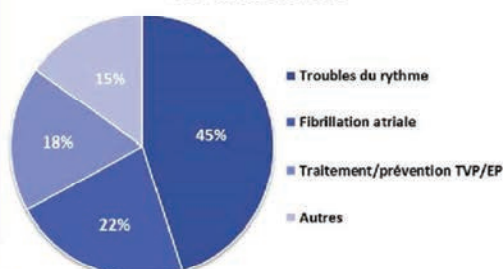
Retrouvez notre bulletin trimestriel sur notre site internet  
[pharmacovigilance-npdc.fr](http://pharmacovigilance-npdc.fr)  
 @CRPV\_Lille

**Votre participation**

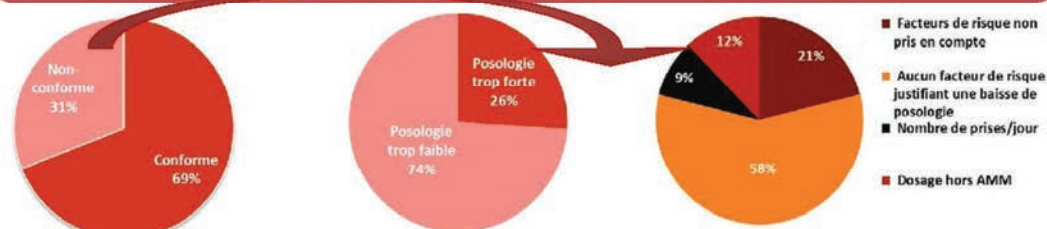
-163 étudiants  
 43% 3<sup>ème</sup> année  
 57% 4<sup>ème</sup> année  
 -575 questionnaires

**Type d'officine****Les prescriptions****Les patients**

Variables, n (%)	Nature de l'AOD		
	Dabigatran étexilate n=121 (21%)	Rivaroxaban n=276 (48%)	Apixaban n=178 (31%)
Genre féminin	63 (53)	143 (52)	99 (56)
Âge (ans), med (IQ1-IQ3)	77 (68-84)	73 (63-80)	76 (69-83)
Poids (kg), med (IQ1-IQ3)	80 (69-90)	78 (66-88)	76 (67-90)
Fonction rénale normale	86 (84)	190 (81)	111 (73)
Antécédents			
Gastro intestinaux	33 (29)	66 (26)	46 (27)
Thrombotiques/ ischémiques	42 (38)	98 (39)	54 (32)
Hémorragiques	3 (3)	30 (12)	18 (11)

**Les prescripteurs****Les indications****Bon Usage des AOD**

L'analyse des prescriptions a été menée sur les dossiers ne présentant pas de données manquantes (soit 371 dossiers retenus). Les ordonnances ont été classées en conformes et non-conformes selon un référentiel (document produit en 2014 par l'ANSM)<sup>1</sup>.



1- ANSM. Indications et posologies des anticoagulants oraux directs. 2014. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/offset/0#paragraph\\_58691](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/offset/0#paragraph_58691). Consulté le 16/06/16.