



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***ANALYSE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES LORS DES PRESCRIPTIONS
D'ANTICOAGULANTS ORAUX.
ETUDE MULTICENTRIQUE OBSERVATIONNELLE SUR LE BETHUNOIS.***

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2014 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Antoine Vermeesch

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jacques Caron

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Daniel Beugeard

Monsieur le Professeur Christophe Bouters

Madame le Professeur Sophie Susen

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Alain-Eric Dubart

Travail de l'Institut Catholique de Lille

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations utilisées dans ce travail

AVK : Anti-vitamines K

TVP : Thrombose veineuse profonde

EP : Embolie pulmonaire

AVC : Accident vasculaire cérébral

FA : Fibrillation auriculaire

AOD : Anticoagulants oraux directs

NACO : Nouveaux anticoagulants oraux

HBPM : Héparines bas poids moléculaires

ACO : Anticoagulants oraux

INR : International normalized ratio

ACCP : American college of chest physicians

IM : Interaction médicamenteuse

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CNHIM : Centre national hospitalier d'Information sur le médicament

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

CPP : Comité de protection des personnes

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés.

ET : Ecart-type

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

SNIIRAM : Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PRAC : Pharmacovigilance risk assessment committee

PSUR : Periodic safety update report

Table des matières

Résumé.....	1
INTRODUCTION	3
MATERIELS ET METHODES	8
A. Description de l'étude	8
B. Population	8
1. Les critères d'inclusion des patients :	8
2. La population concernée :.....	8
3. Recrutement des pharmacies	9
C. Recueil des ordonnances	10
D. Les variables étudiées	11
1. Les patients	11
2. Les interactions médicamenteuses.....	12
E. Aspects éthiques	13
F. Analyse statistique.....	13
RESULTATS	15
A. Caractéristiques générales de l'échantillon (tableau I)	15
B. Stratification selon le type d'anticoagulant oral (tableau II).....	17
C. Caractéristiques générales des interactions médicamenteuses	18
D. Déterminants du nombre d'interactions médicamenteuses avec les ACO	21
E. Étude des interactions médicamenteuses de niveaux 3 et 4	23
DISCUSSION	26
A. Représentativité par rapport à la population générale	26
1. Répartition AVK/ AOD.....	26
2. Âge.....	26
3. Sexe	27
B. Préambule à l'analyse : de l'intention de traiter à l'ordonnance	28
1. La prescription de médicaments ou la rédaction d'une ordonnance : le fruit d'une réflexion médicale	28
2. Les associations pathologiques	29
3. La rédaction d'une ordonnance en intention de traiter.....	30
C. Méthode de l'étude	31
D. Les interactions médicamenteuses	32
1. Les Interactions médicamenteuses avec les AVK	32
2. Les interactions médicamenteuses avec les AOD.....	33
3. Les interactions médicamenteuses de niveaux 3 et 4	34
E. Facteurs protecteurs de survenue d'interactions médicamenteuses	35
1. Le nombre de médicaments prescrits	35
2. La prescription du traitement par un médecin généraliste	36
3. La prescription d'un traitement par anticoagulant oral de type AOD.....	38
F. Les points forts de l'étude.....	39
G. Les points faibles de l'étude	39
CONCLUSION.....	40
Références bibliographiques	41

RESUME

Contexte : Les anticoagulants oraux (ACO) sont la première classe de médicaments à l'origine d'hospitalisations pour cause iatrogène en France. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont arrivés sur le marché fin 2008 comme alternative aux anti-vitamines K (AVK) avec l'avantage de présenter une action directe et rapide sur l'anticoagulation. Leur arrivée, avec de nouvelles interactions médicamenteuses (IM), responsables d'une augmentation du risque hémorragique, nécessite une étude de pratique. L'objectif de cette étude était d'observer et de décrire les interactions médicamenteuses de patients sous anticoagulants oraux.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, prospective et multicentrique qui consistait à récupérer toutes les ordonnances des patients sous anticoagulants dans 12 officines du Béthunois au cours du mois de juin 2013.

Les variables âge, sexe, classe de l'anticoagulant, nombre et niveau de l'interaction médicamenteuse et si le traitement ACO était prescrit par un médecin généraliste étaient recueillies. Des analyses statistiques descriptives des variables ont été faites sur l'ensemble de l'échantillon puis stratifiées selon le type d'anticoagulant oral avec des tests de Student et des tests non paramétriques de Wilcoxon. Ensuite, était réalisé une analyse univariée et multivariée pour rechercher les déterminants du nombre d'interaction médicamenteuse. Une analyse des interactions

médicamenteuses les plus à risque de iatrogénie était également effectuée.

Résultats : 354 patients étaient sous ACO dans les 12 pharmacies. Il y avait 375 ordonnances récupérées et 358 interactions identifiées. 281 (79%) étaient sous AVK, dont 72% sous Fluindione. Les AOD étaient en proportions égales. L'âge moyen était de 70 (± 13) ans et 56% étaient des hommes. Le nombre moyen d'interactions était de 1,19 ($\pm 0,94$) pour les AVK, contre 0,33 ($\pm 0,5$) pour les AOD. La prescription était réalisée par un généraliste dans 96% des cas. L'analyse multivariée montrait une diminution significative du nombre d'interactions lorsque leur prescripteur était un généraliste et lorsque le traitement était un AOD. Les interactions de niveau 3 et 4 étaient peu nombreuses et quasi communes à tous les ACO.

Conclusion : Les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses avec les AOD même si la différence s'explique par le grand nombre d'IM de niveau 1 avec les AVK. Cette étude rappelle le rôle central du médecin généraliste dans la prévention d'interactions médicamenteuses.

INTRODUCTION

Les AVK (antivitamines K) sont la référence dans le traitement anticoagulant par voie orale au long cours. Ils sont 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. 13,3% des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2011 (1).

Ces chiffres sont amenés à augmenter dans les années à venir du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence des maladies cardio-vasculaires (2).

Les deux familles d'AVK commercialisées en France sont :

- les indanediones représentés par la Fluideone (PREVISCAN®),
- les coumariniques avec la Warfarine (COUMADINE®) et l'Acénocoumarol (MINISINTROM® et SINTROM®).

Les AVK représentent le traitement de référence

1) pour la prévention des événements thromboemboliques dans les pathologies suivantes :

- troubles du rythme supraventriculaire,
- présence d'une prothèse valvulaire mécanique,
- maladies génétiques thrombophiliques
 - Déficit en Antithrombine III
 - Déficit en protéine C
 - Déficit en protéine S

- Résistance à la protéine C activée (mutation homozygote facteur V Leiden)
 - Mutation du gène de la prothrombine (G20210A)
- 2) mais également dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) (1).

Leurs inconvénients :

- marge thérapeutique étroite,
- nécessité d'une surveillance biologique régulière,
- une adaptation de posologie,

sont souvent problématiques chez les sujets âgés et peuvent conduire à des troubles de l'observance et à une perte de chances thérapeutiques.

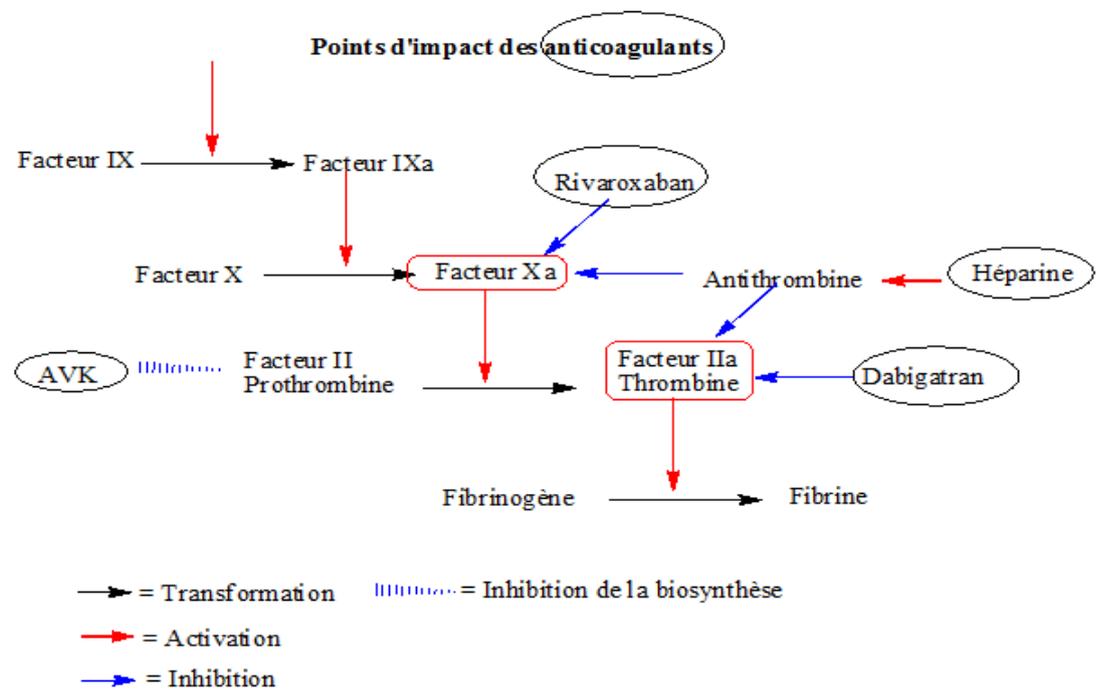
Dans certaines situations, il existe une sous-prescription, surtout au sein de la population âgée, en raison des nombreuses limites d'acceptabilité, des interactions, de la surveillance contraignante et malgré de solides preuves d'efficacité (3).

Depuis des années, l'industrie pharmaceutique et les chercheurs étudient des alternatives à ces AVK (4). Ces recherches ont permis de découvrir deux nouvelles classes d'anticoagulants mises sur le marché à partir de fin 2008 (5) :

- les inhibiteurs directs de la thrombine, actuellement représentés par le Dabigatran étexilate (PRADAXA®) (6).

- les inhibiteurs directs du facteur X activé représentés par le Rivaroxaban (XARELTO®) (7), (8) et l'Apixaban (ELIQUIS®).

Figure I : Points d'impacts des anticoagulants sur les facteurs de coagulation.



Les indications de ces deux classes médicamenteuses sont (9), (10) :

- ✓ la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.
- ✓ la prévention des AVC (accidents vasculaires cérébraux) et embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA (fibrillation atriale) non valvulaire présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

- ✓ le traitement des TVP et la prévention des récives sous forme de TVP ou EP (11) (cette dernière indication ne concerne actuellement que le Rivaroxaban).

Ces Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO), appelés maintenant Anticoagulants Oraux Directs (AOD) représentent, selon les indications, une alternative aux AVK et/ou aux héparines de bas poids moléculaires (HBPM) (12), (13), (14).

Ils ont l'avantage de présenter une action directe et rapide sur l'anticoagulation, l'absence de surveillance biologique de routine et une posologie fixe (9), (15).

Alors qu'ils ne sont considérés que comme une alternative aux AVK dans la fibrillation auriculaire non valvulaire par l'ASN (16), les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology de 2012 préconisent qu'ils soient utilisés en première intention dès la présence d'au moins un facteur de risque (score CHAD₂S₂-VASc ≥ 1) puisque leur efficacité est au moins identique et qu'ils sont associés à une diminution du nombre d'hémorragies intracrâniennes par rapport à la Warfarine (17).

Les AVK et les AOD constituent la classe des anticoagulants oraux (ACO).

1,49 million de sujets ont été traités au cours de l'année 2013 par des anticoagulants oraux (18).

Ils sont la première classe de médicaments à l'origine d'hospitalisation pour cause iatrogène en France (7), (19).

Ce risque iatrogène, mettant parfois en jeu le pronostic vital, est majoritairement représenté par les évènements hémorragiques, notamment intracérébraux.

Dans la 8ème édition des recommandations émises par l'ACCP (American College of Chest Physicians) datant de 2008, les 4 principaux facteurs de risques hémorragiques sous AVK sont (20) :

- ☑ l'intensité de l'anticoagulation,
- ☑ les co-morbidités (pathologies cancéreuses, insuffisance rénale, antécédents hémorragiques, ulcère gastro-duodéal),
- ☑ la durée du traitement,
- ☑ les interactions médicamenteuses (IM).

Une étude prospective réalisée en 2012 par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille au Centre Hospitalier de Béthune a montré que 80% des patients sous anticoagulants admis aux urgences avaient au moins 2 interactions médicamenteuses (21).

L'arrivée sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux avec de nouvelles interactions médicamenteuses méritait une étude de pratique.

L'hypothèse principale était que les interactions médicamenteuses avec les AOD, récents sur le marché et promis à une prescription à grande échelle, étaient méconnues.

L'objectif principal était d'observer et de décrire les interactions médicamenteuses retrouvées sur les ordonnances du mois de juin 2013 chez les patients sous anticoagulants oraux de 12 pharmacies du Béthunois.

MATERIELS ET METHODES

A. *D c d d*

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, prospective et multicentrique réalisée à partir d'ordonnances récupérées du 1er juin 2013 au 30 juin 2013 au sein de 12 pharmacies de ville.

L'objectif principal de l'étude était d'observer et de décrire les interactions médicamenteuses avec les ACO (AVK et AOD).

Les objectifs secondaires étaient les suivants:

- observer les interactions médicamenteuses des ACO avec les traitements prescrits pour des affections intercurrentes
- observer les interactions médicamenteuses les plus à risque de iatrogénie.

B. *P a*

1. **Les critères d'inclusion des patients :**

- Les patients ayant eu au moins une ordonnance avec un ACO prescrit, dans l'une des douze pharmacies participantes durant le mois de juin 2013.

2. **La population concernée :**

Les patients répondant aux critères ci-dessus et ayant déposé leurs ordonnances dans l'une des douze pharmacies du Béthunois participantes et positionnées sur la carte ci-dessous.

La répartition géographique des pharmacies est assez homogène par rapport à la ville de Béthune et le centre hospitalier de référence.

La pharmacie centrale de Lens est la plus éloignée de Béthune, à 17km.

3. Recrutement des pharmacies

Le recueil des ordonnances s'est fait auprès de 12 pharmacies du Béthunois.

Ces pharmacies ont participé à une soirée d'information sur les AOD et sur l'éducation thérapeutique des patients sous AVK.

Cette soirée était destinée aux pharmaciens de ville.

Cette soirée était animée par le Docteur Dubart, chef de service des Urgences et par le Docteur Chartier, pharmacien de ville à Beuvry.

Elle se déroulait le 28 mai 2013 au sein du Centre Hospitalier de Béthune.

L'association de Santé Publique PREVART (plateforme santé de structure intermédiaire de ressources, de développement et d'innovation de projets de santé publique dans l'Artois) qui possède les coordonnées de nombreuses officines de l'Artois, s'est chargée d'envoyer une invitation par mail à chacune d'entre-elles.

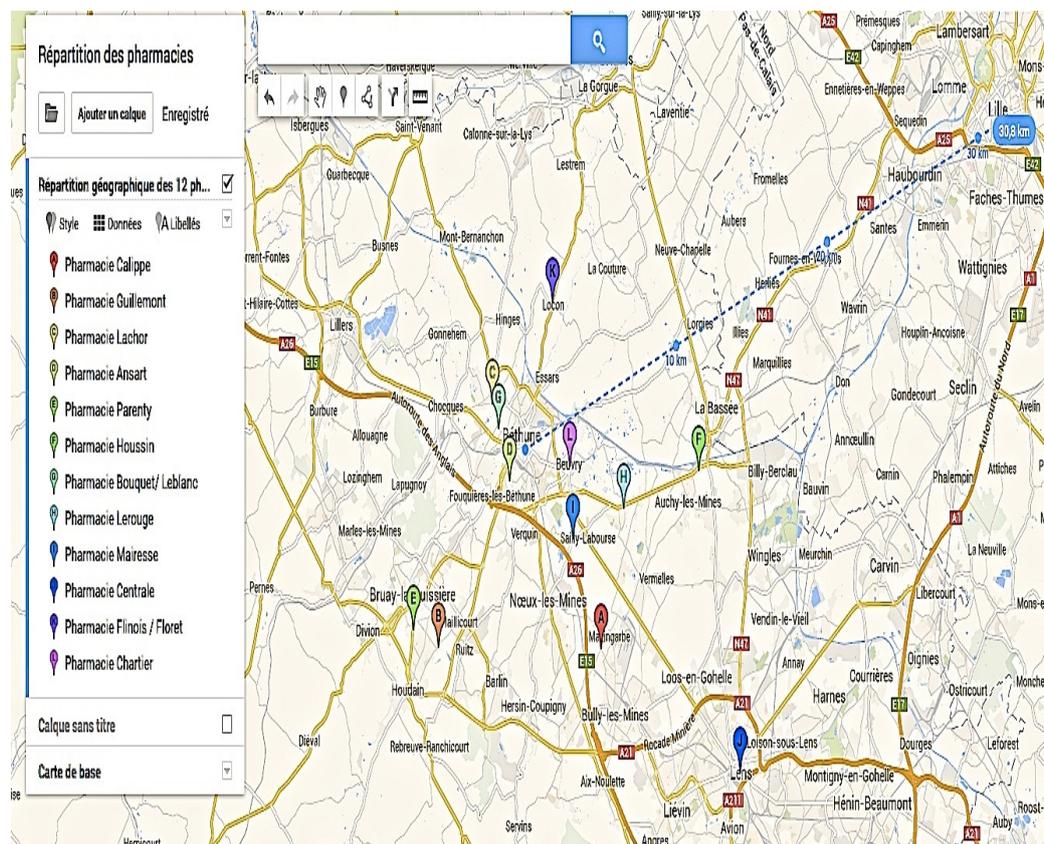
Lors de cette soirée, il a été présenté le projet de cette étude.

16 pharmacies étaient présentes, sur les 32 invitées (Soit 50% des pharmacies invitées du Béthunois).

Sur ces 16 pharmacies, 12 ont accepté de participer à cette étude.

Les 4 autres estimaient ne pas pouvoir faire ce recueil avec leur système informatique actuel.

Figure II : Noms et répartitions géographiques des 12 pharmacies.



C. R c d d a c

Les pharmacies ayant accepté de participer à cette étude devaient fournir toutes les ordonnances du 1er au 30 juin 2013 des patients ayant eu une prescription d'au moins un ACO durant cette période. Il s'agissait de récupérer les ordonnances avec le traitement anticoagulant oral (le

traitement au long cours dans la majorité des cas) mais également les ordonnances pour des affections intercurrentes et transitoires.

La pharmacie nous remettait, sous forme papier, pour chaque patient un duplicata de la ou des ordonnance(s). La collecte des ordonnances a été faite par moi-même pendant le mois de juillet 2013.

Il était demandé au pharmacien de masquer l'identité du patient mais de laisser l'âge et le sexe lorsque ces informations étaient présentes.

Ces ordonnances étaient ensuite retranscrites sur un tableur Excel®.

D. **L a a b d**

1. **Les patients**

Pour chaque patient, les variables recueillies étaient :

- le sexe,
- l'âge,
- si la prescription de l'ACO était faite par un médecin généraliste,
- le nombre de médicaments prescrits durant le mois de juin 2013, pour chaque patient concerné,
- le type d'ACO et le nom de la molécule,
- le nombre d'IM.

Pour la variable « nombre de médicaments prescrits », était pris en compte toutes molécules ayant un code atc (système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique utilisé pour classer les médicaments) sur THERIAQUE®, banque de données sur tous les médicaments disponibles en France à partir du CNHIM (Centre National

Hospitalier d'Information sur le Médicament). Il s'agissait de médicaments per os, intra-veineux, mais aussi en applications locales (cutanée, ophtalmique, nasale ou auriculaire).

2. Les interactions médicamenteuses

Pour chaque interaction, il était recherché :

- le nom de la molécule,
- la classe médicamenteuse,
- le code atc,
- le niveau de l'interaction médicamenteuse.

Etait définie comme interaction médicamenteuse, toute molécule interagissant avec l'anticoagulant oral concerné selon le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) mis à jour en janvier 2014.

Ces interactions sont de 4 niveaux :

Niveau 1 : précaution d'emploi

Niveau 2 : association à prendre en compte

Niveau 3 : association déconseillée

Niveau 4 : association contre-indiquée

Ces variables ont été insérées dans deux tables EXCEL®, une table pour les données « patient » et une table pour les données « interaction ».

E. **A c**

Après avis auprès du CPP (Comité de Protection des Personnes) du Centre Hospitalier de Béthune, une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) n'était pas nécessaire puisque toutes les ordonnances étaient rendues anonymes au préalable.

F. **A a a**

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R version 3.2.0 Copyright © 2013 The R Foundation for statistical Computing.

Dans un premier temps il a été réalisé des analyses statistiques descriptives des variables, sur l'ensemble de l'échantillon, puis stratifiée selon le type d'anticoagulant oral (AVK ou AOD).

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur écart-type. Les variables qualitatives étaient décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages.

Dans un second temps, une analyse statistique inférentielle a permis de rechercher les déterminants du nombre d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants.

La première étape de cette analyse inférentielle consistait à réaliser des tests bivariés entre la variable d'intérêt et les variables explicatives, afin de sélectionner les variables à inclure dans le modèle. Si la variable explicative était qualitative, un test de Student ou un test non

paramétrique de Wilcoxon était réalisé selon les effectifs par classe. Si la variable explicative était quantitative, un test de nullité du coefficient de corrélation était réalisé. Pour tous ces tests, le seuil d'inclusion dans le modèle était fixé à 0,2.

L'analyse statistique multivariée consistait en une régression linéaire mixte, avec un effet aléatoire sur la pharmacie pour tenir compte de l'effet centre. Le seuil de significativité était fixé à 5 %.

RESULTATS

A. **Ca ac a d c a (ab a l)**

Du 1er au 30 juin 2013, 375 ordonnances ont été recueillies, concernant les 354 patients sous anticoagulants oraux.

L'âge et le sexe étaient connus pour 247 et 347 patients, respectivement.

L'âge moyen des patients était de 70 (± 13) ans avec des âges extrêmes allant de 27 à 93 ans. Les patients étaient de sexe masculin pour 56% (n=188) d'entre eux.

Parmi ces 354 patients, 281 (79%) étaient sous AVK et 73 (21%) sous AOD. La majorité des prescriptions d'AVK étaient la Fluindione, puis l'Acénocoumarol et la Warfarine pour 255 (72%), 21(6%) et 5 (1%) respectivement. Pour les AOD, la répartition étaient homogènes avec 37 (10%) et 36 (10%) pour Dabigatran et Rivaroxaban respectivement.

Aucune prescription d'Apixaban n'a été référencée.

Le nombre de co-prescriptions variait de 1 à 20 avec un nombre moyen de $7.9 \pm (3.7)$ médicaments par patient.

Au total, les ordonnances des ACO étaient prescrites par 122 médecins différents et dans 96% des cas par un médecin généraliste.

Le nombre moyen d'interactions médicamenteuses relevées, 1 ($\pm 0,9$) était faible.

Le nombre de patients sous ACO pour chaque pharmacie allait de 5 à 47, avec une moyenne de $29,5 (\pm 12,3)$ patients par pharmacie.

Tableau I : Caractéristiques générales de la population.

Variables	Effectif, N = 354
Sexe, N (%)*	
<i>Masculin</i>	188 (54)
<i>Féminin</i>	159 (46)
Nombre de médicaments par patient, moyenne (\pmET)	7,9 (\pm3,7)
Type d'anticoagulant oral, N (%)	
<u>AVK</u>	<u>281 (79)</u>
Acénocoumarol	5 (1)
Fluindione	255 (72)
Warfarine	21 (6)
<u>AOD</u>	<u>73 (21)</u>
Dabigatran	37 (10)
Rivaroxaban	36 (10)
Apixaban	0 (0)
Nombre de patients sous ACO par pharmacie, moyenne (\pmET)	29,5 (\pm12,3)
Prescription médecin généraliste, N (%) ‡	388 (96)

* 7 données manquantes

‡ 2 données manquantes

B. S a c a d a c a a a (a b a II)

Les patients sous AVK étaient majoritairement des hommes (57%) alors que les patients sous AOD étaient à 56% des femmes.

Les prescriptions étaient très majoritairement prescrites par un médecin généraliste (97% pour les AVK et 93% pour les AOD).

Il y avait 7 médicaments prescrits en moyenne pour un patient sous AOD, contre 8 pour un patient sous AVK.

L'âge des patients était sensiblement le même dans les deux sous-groupes.

Le nombre moyen d'interactions pharmacologiques était significativement plus élevé chez les patients sous AVK (1,19 ($\pm 0,94$) contre 0,33 ($\pm 0,5$)).

Tableau II : Caractéristiques des 2 populations d'anticoagulants oraux.

	AVK N=281	AOD N=73
Sexe, N (%) *		
<i>Masculin</i>	156(57)	32(44)
<i>Féminin</i>	119(43)	40(56)
Prescription par médecin généraliste, N (%) ‡	270(97)	68(93)
Nombre de médicaments par patient, moyenne (\pmET)	8,07($\pm 3,75$)	7,15($\pm 3,58$)
Nombre d'IM, moyenne (\pm ET)	1,19($\pm 0,94$)	0,33($\pm 0,5$)
Âge, moyenne (\pm ET)	69,83($\pm 12,5$)	71,81($\pm 3,58$)
Nombre de patients avec au moins 1 IM N (%)	211(75)	23(32)

* 7 données manquantes

‡ 2 données manquantes

C. **Ca ac** **a d ac**
d ca (ab a III IV)

Sur les 375 ordonnances, Il y avait 358 interactions médicamenteuses réparties sur les 4 niveaux.

335 (94%) étaient des interactions avec les AVK et 23 (6%) avec les AOD.

Le nombre moyen d'interaction par patient était de 1 ($\pm 0,9$).

Les patients sous ACO avaient pour la plupart une seule IM avec l'ACO (134 patients soit 38%).

5% des patients avaient dans leurs traitements prescrits pour la période étudiée au moins 3 IM avec l'ACO.

Pour 120 patients (34), on ne retrouvait aucune IM.

Tableau III : Caractéristiques générales des interactions médicamenteuses.

Variables	Effectifs N=358
Répartition selon le type d'ACO N (%)	
AVK	335 (94)
AOD	23 (6)
Nombre d'IM par patient, N (%)	N = 354
0	120 (34)
1	134 (38)
2	81 (23)
3	14 (4)
≥ 4	4 (1)
Nombre moyen d'IM par patient, moyenne (\pm ET)	1 ($\pm 0,9$)

Les IM étaient au nombre de 298 (83%) pour le niveau 1, 49 (14%) pour le niveau 2 et 11 (3) pour les niveaux 3 et 4.

Pour le niveau 1, les molécules interagissant avec les anticoagulants oraux étaient par ordre de fréquence :

- les statines (inhibiteurs de l'HMG CoA réductases),
- l'Amiodarone (antiarythmique),
- le Paracétamol (analgésique/ antipyrétique),
- l'Allopurinol (hypo-uricémiant),
- etc.

Pour le niveau 2, il s'agissait :

- des antiagrégants plaquettaires (Clopidogrel)
- et de l'Acide Acétyl Salicylique à la posologie de 75mg / jour.

Le niveau 3 correspondait à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La prescription d'Acide Acétyl Salicylique à la posologie de 3g/24h constituait la seule interaction pharmacologique de niveau 4.

Tableau IV : Répartition selon le niveau d'interaction et la molécule (ou classe médicamenteuse) interagissant avec l'anticoagulant oral.

Classes médicamenteuses et/ou molécules selon le niveau d'interaction médicamenteuse	N= 358
Niveau 1 : précaution d'emploi, N (%)	298 (83)
<i>Inhibiteurs de l'HMG Co A réductase</i>	125 (35)
<i>Amiodarone</i>	49 (14)
<i>Paracétamol</i>	44 (12)
<i>Allopurinol</i>	21 (6)
<i>Antidépresseur / ISRS</i>	15 (4)
<i>Fibrates</i>	15 (4)
<i>Anti-inflammatoires stéroïdien</i>	12 (3)
<i>Tramadol</i>	6 (2)
<i>Antibiotiques (C2G, C3G, Fluoroquinolones, Macrolides sauf Spiramycine, Cyclines)</i>	4 (1)
<i>Colchicine</i>	3 (1)
<i>HBPM</i>	3 (1)
<i>Inhibiteur sélectif du facteur Xa</i>	1 (0)
Niveau 2 : association à prendre en compte, N (%)	49 (14)
<i>Inhibiteurs agrégation plaquettaire</i>	49 (14)
Niveau 3 : association déconseillée N (%)	10 (2)
<i>Anti-inflammatoire non stéroïdien</i>	9 (2)
<i>Sulfaméthoxazole + triméthoprim</i>	1 (0)
Niveau 4 : association contre-indiquée N (%)	1 (0)
<i>Acide Acétyl Salicylique (≥ 1g/ prise ou ≥ 3g/jour)</i>	1 (0)

D. **D** **a** **d** **b** **d** **ac** **d ca**
a **c** **ACO**

L'analyse multivariée avec régression logistique retrouvait trois variables associées de manière significative à la survenue d'interactions médicamenteuses, pour un risque $\alpha = 5\%$ (figure III, tableau V).

La variable « Nombre de médicaments prescrits » ($p = 5,8 \cdot 10^{-11}$) constituait un facteur de risque de survenue d'interactions médicamenteuses avec les ACO.

Les variables :

- « Traitement ACO par AOD » ($p = 5,3 \cdot 10^{-7}$),
- « Prescription par médecin généraliste » ($p = 0,01$)

étaient elles, des facteurs protecteurs de survenue d'interactions médicamenteuses avec les ACO.

Les coefficients de ces deux dernières variables étaient respectivement de $-0,75$ et $-0,7$.

Cela signifie qu'un patient qui était sous AOD avait en moyenne 0,75 IM de moins qu'un patient qui n'était pas sous AOD.

De même, pour la variable « prescription par médecin généraliste », si le prescripteur de l'ACO était un médecin généraliste, il y avait en moyenne 0,7 IM de moins.

En ce qui concerne l'analyse bivariée, la variable « prescription par médecin généraliste », n'était pas significative.

En revanche, il n'y avait pas de lien retrouvé statistiquement pour les variables :

- sexe
- âge

Ce modèle mixte prenait en compte l'effet centre grâce à un effet aléatoire mis sur les pharmacies.

Dans l'étude, on doit prendre en compte le fait que les groupes de patients au sein d'une même pharmacie ont des ressemblances entre eux. C'est ce qu'on appelle l'effet centre. Pour cette raison, on ajoute un effet aléatoire sur les pharmacies pour retrouver cette variation entre tous les individus.

Figure III : Déterminants du nombre d'interactions médicamenteuses après analyse multivariée.

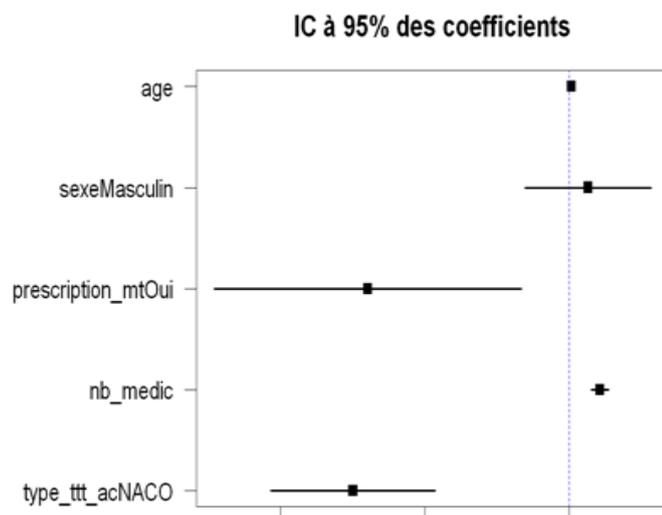


Tableau V : Déterminants du nombre d'interactions médicamenteuses après analyse multivariée.

	<u>Valeur du coefficient</u>	<u>Limite inférieure de l'IC</u>	<u>Limite supérieure de l'IC</u>	<u>P value</u>
<u>Âge</u>	0,006	- 0,002	0,015	0,16
<u>Sexe masculin</u>	0,06	- 0,15	0,28	0,56
<u>Prescription par généraliste</u>	- 0,7	- 1,23	- 0,17	0,01
<u>Nombre de médicaments prescrits</u>	0,11	0,08	0,14	5,8^e-11
<u>Traitement ACO par AOD</u>	- 0,75	- 1,03	- 0,47	5,3 -11

E. **d d ac d ca d a 3 4**

Il y avait 11 interactions médicamenteuses de niveaux 3 et 4 pour le mois de juin 2013 sur les 358 interactions des 12 pharmacies (tableau V).

10 étaient des interactions médicamenteuses déconseillées et 1 était une interaction médicamenteuse contre-indiquée.

Elles concernaient 11 patients différents.

8 étaient des femmes.

3 sur les 11 étaient des patients sous AOD.

L'âge moyen était de 69 ans (\pm 10 ans).

Pour les interactions de niveau 3, 9 étaient liées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (tous par voie orale, sauf un par voie intra-musculaire).

La dernière était liée au Sulfaméthoxazole + Triméthoprim (BACTRIM forte ®), qui était la seule interaction médicamenteuse sur les 11, propre à une classe d'anticoagulant oral (les AVK).

Pour l'interaction de niveau 4, il s'agissait de la prescription d'Acide Acétyl Salicylique à la posologie de 3g/24H.

Les interactions pharmacologiques communes aux deux classes d'anticoagulants oraux étaient au nombre de 10.

4 sur 11 étaient des prescriptions d'affection intercurrente. Les 7 autres étaient des ordonnances contenant le traitement au long cours.

Sur ces 4 ordonnances d'affection intercurrente, la molécule interagissant était de la classe des AINS.

2 étaient prescrites par un médecin généraliste.

Les deux dernières étaient rédigées par un urgentiste et un chirurgien (orthopédique).

Pour un seul des 11 patients, celui concerné par l'interaction contre-indiquée, le double contrôle médecin-pharmacien avait fonctionné.

Sur l'ordonnance où figurait la co-prescription d'un anticoagulant oral et de l'Acide Acétyl Salicylique à 3g/jour, une note du pharmacien nous informait que le médicament n'avait finalement pas été délivré après appel du médecin prescripteur.

Tableau VI : Caractéristiques des interactions médicamenteuses de niveaux 3 et 4.

Variables	Effectifs N = 11
Niveau des IM N (%)	
<i>Niveau 3</i>	10 (91)
<i>Niveau 4</i>	1 (9)
Type d'ACO, N (%)	
<i>AVK</i>	8 (73)
<i>AOD</i>	3 (27)
Sexe, N (%)	
<i>Masculin</i>	3 (27)
<i>Féminin</i>	8 (73)
Médicament (ou classe médicamenteuse), N (%)	
<u>Niveau 3</u>	10 (91)
<i>Anti-inflammatoire non stéroïdien</i>	9 (90)
<i>Sulfaméthoxazole + triméthoprim</i>	1 (10)
<u>Niveau 4</u>	1 (100)
<i>Acide Acétyl Salicylique (≥ 1g/ prise ou ≥ 3g/jour)</i>	1 (100)
Prescripteur du médicament interagissant avec l'ACO, N (%)	
<i>Médecin généraliste</i>	9 (82)
<i>Autres</i>	2 (8)
Type d'IM, N (%)	
<i>Commune aux ACO</i>	10 (91)
<i>Propre aux AVK</i>	1 (9)
<i>Propre aux AOD</i>	0 (0)
Type d'ordonnance, N (%)	
<i>Traitement d'une affection intercurrente</i>	4 (26)
<i>Traitement au long cours</i>	7 (64)

DISCUSSION

A. R a a a a a a

1. Répartition AVK/ AOD

Dans notre population de patients, 79% sont traités par AVK ce qui est en accord avec les dernières données de la littérature (78% en 2013) (18).

Par contre, la répartition selon le type d'AVK est légèrement différente de la population générale, puisque l'on a 72% des patients sous Fluindione contre 62,1% dans la population générale. Les patients sous Acénocoumarol sont de l'ordre de 1% dans notre étude (6,1% dans la population générale), et 6% sont sous Warfarine (9,8% dans la population générale).

21% des patients sont sous AOD, avec une proportion quasi égale entre Dabigatran et Rivaroxaban, et une absence de patients sous Apixaban, ce qui est le reflet exact de la population générale (21,7% d'AOD dans la population générale en avril 2013) (18).

La commercialisation de l'Apixaban en France dans la prévention thromboembolique de la FA non valvulaire n'a débutée qu'en juin 2013.

2. Âge

L'âge moyen de la population étudiée est de 70 (± 13) ans avec des patients légèrement plus âgés pour les AOD 72 (± 13) ans que pour les

AVK 70 (± 12) ans. Ces données ne correspondent pas aux données de la littérature pour les AVK puisque l'âge moyen est de 74 ans (18).

Les dernières études de l'ANSM datant de 2014 montrent que les patients sous AVK sont généralement plus âgés que ceux sous ADO.

Notre échantillon de population sous ACO ne concerne que des patients traités en ambulatoire, généralement plus jeunes. Ceci peut expliquer la différence entre notre échantillon et la population générale concernant l'âge.

3. Sexe

Nos résultats confirment les données de la littérature sur le fait que la proportion d'hommes sous AVK est plus importante.

Pour notre population de patients sous AOD, il y a une prédominance de femmes, ce que nous ne retrouvons pas dans la littérature (18). Cette différence est probablement liée à un effectif insuffisant de patients de l'étude sous AOD.

B. **P a b a a : d d a**
d a c

1. La prescription de médicaments ou la rédaction d'une ordonnance : le fruit d'une réflexion médicale

La prescription d'une ordonnance par un médecin est un acte médical, engageant sa responsabilité professionnelle (disciplinaire) et juridique (administrative, civile et pénale). Elle est le fruit d'une réflexion personnelle ou parfois collégiale. (22).

Pour chaque ordonnance, le prescripteur doit prendre en compte ces éléments :

→ la pathologie :

Établir un diagnostic est une étape préalable à la prescription qui est indispensable. La tentation de répondre à une plainte par un traitement symptomatique est souvent grande (23).

→ le médicament :

Il repose sur le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM) (24).

→ le patient :

En prenant compte de son dossier médical (antécédents, allergies, traitement(s) déjà entrepris) et de ses attentes.

→ le prescripteur : selon son expérience personnelle et ses habitudes de prescription.

2. Les associations pathologiques

Du fait du vieillissement de la population, les patients polypathologiques sont de plus en plus nombreux.

Cette polypathologie est responsable d'une polyprescription (prescription médicale et automédication) (25).

La polypathologie est une situation dont la complexité ne se résume pas à l'addition de situations plus simples que représentent les monopathologies (26).

Cette complexité de prise en charge est liée à l'âge, au nombre de pathologies à prendre en compte et surtout à la nature des pathologies en jeu (26).

On peut citer l'exemple d'un patient âgé de 85 ans sous ACO pour une FA qui présente des troubles de la marche et des douleurs articulaires dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde aggravant ses troubles de la marche et son autonomie. Le patient ne veut qu'une chose, ne plus avoir mal. Celui-ci ne veut plus prendre son ACO pour pouvoir prendre des AINS et soulager ses douleurs.

Cet exemple illustre bien que les recommandations médicales et scientifiques ne répondent pas à toutes les situations cliniques rencontrées en pratique. La décision est laissée libre au médecin en fonction de la balance bénéfice-risque et du patient (indispensable à une bonne observance).

Déjà en 2004, dans un article de Mary E. Tinetti, il été évoqué les difficultés du suivi des recommandations spécifiques des maladies (guidelines) chez les patients polypathologiques (27).

Cet article rappelait l'intérêt des guidelines (recommandations spécifiques) pour les prescripteurs afin d'optimiser la prise en charge d'une pathologie donnée.

Puis, l'article énumérait les limites du suivi strict des guidelines pour une population âgée polypathologique.

En 2005, un article paru dans le Journal of the American Medical Association (28) a montré que l'adhérence aux guidelines existantes pour soigner les personnes polypathologiques menait à des effets indésirables. L'évaluation du risque du médicament est la plus compliquée dans un contexte de comorbidités associées et de possibles interactions médicamenteuses. Il faut tenter d'établir des priorités thérapeutiques (29), (30), (31).

3. La rédaction d'une ordonnance en intention de traiter

Elle est le résultat de la réflexion globale du prescripteur sur les différents déterminants de la prescription.

Dans l'étude, pour chaque ordonnance récupérée, nous ne connaissons aucun de ces déterminants. Il s'agit d'une simple analyse descriptive de ces ordonnances.

Elle vise à rechercher les interactions médicamenteuses dans les ordonnances et non pas à étudier la qualité de prescription des médecins.

C. **M d d d**

Les logiciels informatiques des pharmacies permettaient de récupérer les duplicatas des ordonnances des patients qui s'étaient vus prescrire un ACO durant le mois de juin 2013.

L'ordonnance avec l'ACO correspondait, dans la quasi-totalité des cas, au traitement pour les affections chroniques. Sauf si, bien sûr, le patient présentait une affection aiguë le jour de sa venue chez le généraliste ou s'il s'agissait d'un traitement de sortie d'hospitalisation pour une pathologie aiguë avec poursuite d'un traitement pendant quelques jours au domicile.

Les traitements prescrits pour un épisode aigu (douleurs, infection bactérienne ou mycosique), pourvoyeurs de nombreuses IM (AINS, antibiotiques, antifongiques) étaient également récupérés.

En revanche, les médicaments achetés en vente libre par ces patients ne pouvaient être connus.

La durée de recueil de 1 mois était décidée de manière collégiale avec les pharmaciens.

Elle nous permettait de récupérer au moins une ordonnance de traitement de fond par patient sous ACO puisqu'à priori le traitement ACO n'est pas délivré pour plus d'un mois (le patient sous ACO va au moins une fois par mois à la pharmacie, soit avec une nouvelle ordonnance, soit avec une ordonnance à renouveler). Sur les 354 patients, aucun ne s'est vu prescrire deux fois son traitement de fond dans le même mois.

Enfin sur le plan pratique, cette période semblait être une période appropriée pour le travail de récupération des ordonnances par les pharmaciens.

Malheureusement il n'a pas été possible de vérifier la file active des patients sous ACO dans aucune des pharmacies en raison de difficultés logicielles ne permettant pas d'isoler le nombre total de patients sous ACO. Cela aurait permis de vérifier l'exhaustivité (stock suffisant de médicaments/ mauvaise observance du traitement/ renouvellement dans une autre pharmacie/ hospitalisation).

De même il n'était pas possible de mesurer de façon fiable la population générale concernée par ces pharmacies.

D. **L** **ac** **d ca**

Malgré un recul de plus de 60 ans sur leur manipulation, elles sont à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (32).

1. Les Interactions médicamenteuses avec les AVK

Avec les AVK, l'effet général de la plupart des IM, tend vers une augmentation de l'INR et donc du risque hémorragique (29).

Ces interactions médicamenteuses nécessitent des contrôles réguliers d'INR et des ajustements de posologie qui en découlent (33).

Cette surveillance biologique rapprochée et l'éventuelle adaptation de posologie qui en découle ne sont possibles qu'avec les AVK.

A noter que malgré ces recommandations, le temps passé dans la zone thérapeutique n'excède pas les 60% dans les études (34), (35), (36). On sait qu'en pratique on tend vers les 50% (37).

Dans notre étude, 75% des patients sous AVK avaient au moins une interaction médicamenteuse. Ces chiffres sont concordants avec les 80% des patients ayant au moins une interaction médicamenteuse dans la thèse de Johana Bene (21).

Ceci s'explique au moins en partie par le grand nombre d'IM de niveau 1 avec les AVK. En effet, sur les 335 (94%) IM des patients sous AVK, 218 (65%) sont des IM de niveau 1 propres aux AVK.

Ces IM de niveau 1 sont des associations à prendre en compte. Leur présence ne justifie pas forcément une modification de prescription. Leur association est possible selon le rapport bénéfice-risque. Dans le cas des AVK, elles justifient de vérifier le taux d'INR de façon plus rapprochée.

2. Les interactions médicamenteuses avec les AOD

Concernant les AOD, 32% des patients avaient au moins une IM. Toutes les IM étaient des IM communes aux ACO ou des IM communes aux Dabigatran et les AVK (Amiodarone).

Cette disparité entre AOD et AVK, outre le nombre important d'IM de niveau 1 avec les AVK, peut s'expliquer par l'absence d'IM propres aux NACO.

Celle-ci peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- Tout d'abord, le nombre de molécules ou classes médicamenteuses répertoriées dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM 2014 est beaucoup moins important (52 pour les AVK contre respectivement 11 pour le Dabigatran et 3 pour le Rivaroxaban) pour les NACO.
- le mécanisme d'action très différent des AOD par rapport aux AVK
- le fait que les AOD sont des molécules relativement récentes et que peut-être certaines IM ne sont peut-être pas encore identifiées.

Pour les AOD, lors du dernier trimestre 2012, les données de l'Assurance Maladie, à partir des bases de données du SNIIRAM et du PMSI, analysant les caractéristiques des patients traités par NACO et leur prise en charge médicale, montraient que 15% des patients sous AOD prenaient de façon concomitante des antiagrégants plaquettaires qui majorent le risque hémorragique. Dans notre étude, ils sont 12%.

3. Les interactions médicamenteuses de niveaux 3 et 4

Sur les 358 IM, 11 sont des IM de niveau 3 et 4.

Le niveau 3 correspond aux AINS (11%).

Pour le niveau 4, il s'agit de la prescription d'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire (3g/24h) (1%).

On note que sur les 11 IM de niveau 3 et 4, 10 sont des IM communes.

Pour les AVK, ces données sont conformes aux données de la littérature (26) (27),

Les IM des patients sous AOD sont des IM communes aux ACO.

Le risque de présenter une interaction médicamenteuse de niveaux 3 ou 4 est proche pour les AOD et les AVK.

E. *Fac* *c* *d* *d* *ac*

 d ca

1. **Le nombre de médicaments prescrits**

Il est significativement associé à une augmentation du nombre d'interactions médicamenteuses.

Dans notre étude, le nombre moyen de médicaments par patient est de presque 8 médicaments.

C'est en France que l'équation "consultation-ordonnance-médicaments" est la plus forte (38).

90% des consultations réalisées en France se concluent par une prescription médicamenteuse.

Ceci paraît évident : plus l'on prescrit de médicaments, plus le risque d'avoir des interactions pharmacologiques est élevé.

La France est le pays d'Europe où la consommation de médicaments est la plus élevée (39).

Cette surprescription pose un problème sanitaire et économique. Il est également un facteur de risque important de mauvaise observance.

Malgré l'accumulation des scandales sanitaires, ceux-ci ne semblent pas avoir d'impact sur la consommation ni sur la confiance dans les médicaments (40).

2. La prescription du traitement par un médecin généraliste

Il constitue un facteur protecteur de survenue d'interactions pharmacologiques.

Malgré le faible effectif dans le groupe "non prescription par un médecin généraliste" (96%), le fait que la prescription du traitement soit faite par un médecin généraliste est associée de manière significative à une diminution du nombre d'IM. Le nombre important de patients dans l'étude permet d'augmenter suffisamment la puissance pour mettre en évidence une significativité.

Il aurait été intéressant de savoir pour chaque patient, si l'instauration de l'ACO avait été faite par un médecin généraliste (médecin traitant) et si elle était à l'initiative d'un médecin généraliste ou d'un spécialiste d'organe (cardiologue).

La distinction entre traitement instauré par le médecin généraliste et traitement instauré à l'initiative du médecin généraliste est importante.

Dans la plupart des cas, l'introduction d'un ACO est décidée par le spécialiste d'organe lors d'une hospitalisation ou d'une consultation.

En effet, les indications thérapeutiques des ACO concernent des pathologies nécessitant une hospitalisation initiale ou au minimum une consultation avec un spécialiste d'organe. (EP, certaines TVP, troubles du rythme supra-ventriculaires, prothèses valvulaires, maladies génétiques thrombophiliques)

Dans de rares cas, la prescription de l'ACO peut être faite en ville :

- dans le traitement curatif d'une TVP (par AVK ou Rivaroxaban)
- le traitement préventif thromboembolique veineux dans la chirurgie orthopédique programmée du genou et de la hanche pour les AOD (même si la plupart du temps le traitement est débuté en milieu hospitalier et le patient sort avec une ordonnance pour le poursuivre au domicile).

Par habitude culturelle et démographique, les spécialistes d'organe adresse un courrier au médecin traitant afin que celui-ci prescrive l'ACO.

Le médecin généraliste est ainsi au carrefour de tous les autres spécialistes médicaux et de leurs prescriptions.

Il est le seul à connaître le traitement du patient dans sa globalité.

Il est en première ligne pour évaluer ou réévaluer l'indication, l'observance, l'efficacité la tolérance du traitement, et l'absence d'interaction médicamenteuse.

Il occupe une place centrale dans la prévention de la survenue d'IM.

Même s'il est prouvé que leur prescription est influencée par la prescription hospitalière, lieu fréquent de prescription médicamenteuse

initiale (31), il lui arrive d'arrêter un traitement prescrit initialement par des spécialistes, s'il l'estime dangereux ou inutile, tout en partageant ses décisions avec d'autres professionnels (32).

Il est également celui qui prescrit le traitement des affections intercurrentes pouvant être responsables elles aussi d'IM (par la prescription d'AINS, antibiotiques, antifongiques).

3. La prescription d'un traitement par anticoagulant oral de type AOD

Dans l'étude, il y a moins d'interactions médicamenteuses chez les patients sous AOD que chez les patients sous AVK (1,19 de moyenne, contre 0,33 pour les AOD).

A notre connaissance, il n'y a pas actuellement dans la littérature d'articles qui décrivent les interactions pharmacologiques entre ces deux classes ACO.

Les AOD sont des molécules relativement récentes sur le marché. Il y a probablement des IM non démasquées pour le moment.

Ceci explique la mise en place au niveau national d'un suivi du profil de sécurité de ces molécules et d'un bilan présenté en comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois.

Sur le plan Européen, un comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques "PRAC", évalue les données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance "PSUR" de façon semestrielle (18).

F. **L d d**

A notre connaissance il s'agit de la première étude prospective qui s'intéresse aux interactions médicamenteuses des deux types d'ACO (AVK et AOD).

La collaboration avec les pharmacies de ville a permis d'obtenir un échantillon de patients traités en ambulatoire (non hospitalisés).

La réunion d'information destinée aux pharmaciens de ville, organisée en collaboration avec PREVART, a permis de recruter un grand nombre de pharmacies et donc de patients sous ACO.

La présence des ordonnances prescrites pour des affections aiguës constitue un point de l'étude, puisqu'elles sont pourvoyeuses de nombreuses IM.

G. **L a b d d**

La méthode de recueil des ordonnances ne permettait pas de savoir les indications thérapeutiques des AOD, à la recherche d'erreurs de posologie ou d'indication. Une étude de l'Assurance Maladie, réalisée au dernier trimestre 2012 estimait entre 5 et 10% les indications non validées (33).

Il aurait été intéressant de savoir le nombre de patients hospitalisés dans l'hôpital du secteur (CH Béthune) pour un événement hémorragique ou thrombotique durant la même période.

L'étude ne permet pas de savoir la proportion de patients sous ACO dont le traitement a été instauré par le médecin généraliste ou à son initiative.

CONCLUSION

Cette étude descriptive est plutôt rassurante concernant les IM des AOD.

Leur prescription est associée à une diminution du nombre d'IM par rapport aux AVK.

Cependant, les AVK restent les seuls ACO qui permettent une mesure précise du degré d'anticoagulation par l'INR.

De nombreuses IM ont été mises en évidence, mais la très grande majorité des interactions correspond à de simples précautions d'emplois et des associations à prendre en compte.

Le médecin généraliste a un rôle essentiel dans la prévention et la détection d'IM dans le traitement des patients. Il est le superviseur des traitements qu'il prescrit, de l'automédication du patient et des différentes prescriptions faites par les spécialistes d'organes. Le pharmacien assure un double contrôle de cette prescription médicamenteuse.

Les polyopathologies sont responsables d'une polymédication des patients de plus en plus âgés à l'origine d'IM et de situations cliniques complexes pour lesquelles il n'existe pas de recommandations médicales claires.

Il serait intéressant de refaire le même type d'étude, lorsque les NACO seront encore plus largement prescrits en France.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. (juil 12) Les AC en F en 2012: Etats des lieux et surveillance [Internet]. [cited 2014 Jun 4]. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/42641/553644/version/1/file/Rapport_Anticoagulants_Juillet2012.pdf
2. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med.* 2007 Jul 9;167(13):1414–9.
3. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 1;151(5):297–305.
4. Samama M, Conard J, Horellou M-H, Le Flem L, Guinet C, Depasse F. Deux nouveaux anticoagulants disponibles en 2010 – Dabigatran Etxilate et Rivaroxaban: progrès attendus – problèmes posés. *Ann Pharm Fr.* 2010 Nov;68(6):359–69.
5. Drouet L, Mahé I, Le Gal G, Righini M, Quéré I. Thrombose – nouveaux anticoagulants en 2012. *Rev Médecine Interne.* 2011 Dec;32:S236–S240.
6. Stangier J, Rathgen K, Stahle 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 Sep;64(3):292–303.
7. ANSM, Les matinées de la presse, 25 septembre 2008.

8. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Hoppensteadt D, Maddineni J, Iqbal O, et al. Rivaroxaban: an oral, direct Factor Xa inhibitor -has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2008;143(1):92–9.
9. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood.* 2010 Jan 7;115(1):15–20.
10. Wittkowsky AK. New oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Thrombolysis.* 2010 Feb;29(2):182–91.
11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499–510.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883–91.
13. Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(21):2554–5.
14. 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(11):981–92.
15. Wang Y, Bajorek B. New Oral Anticoagulants in Practice: Pharmacological and Practical Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* 2014 Jan 23;
16. 17/3/14 INDICATIONS ET POSOLOGIES (USUELLES ET ADAPTÉES AUX SITUATIONS À RISQUE) DES ANTICOAGULANTS ORAUX

- DIRECTS 17/03/2014 [Internet]. [cited 2014 Jun 4]. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/60229/774671/version/2/file/Anticoagulant-s-Oraux_Indications-Posologie.pdf
17. [guidelines_focused_update_atrial_fib_ft.pdf](#) [Internet]. [cited 2014 Oct 13]. Available from: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines_focused_update_atrial_fib_ft.pdf
18. ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf [Internet]. [cited 2014 Jun 4]. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
19. 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 Jul 1;329(7456):15–9.
20. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S–298S.
21. Johana Bene, “Etude observationnelle de patients sous anticoagulants oraux admis au service des urgences du centre hospitalier de Béthune pour un événement thrombotique ou hémorragique” sous la direction de J.Caron, CHRU Lille, 2012.
22. GUIDE DE LA RESPONSABILITÉ PROFESSIONNELLE MÉDICALE [Internet]. Documents de Médecine Légale. [cited 2014 Sep 21]. Available from: <http://medecinelegale.wordpress.com/2011/01/17/guide-de-la-responsabilite-professionnelle-medicale/>

23. Bachelet S. Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé par les médecins généralistes: évaluation de la qualité selon les recommandations de la HAS et réflexion sur son optimisation. [Internet]. [cited 2014 Oct 3]. Available from: <http://www.theseimg.fr/1/node/102>
24. Assel D. Polymédication chez la personne âgée. Reflexion sur l'optimisation des prescription à propos de 120 dossiers au sein d'un groupe de médecins généralistes. 2009. 194 p.
25. Clerc P, Lebreton J, Mousques J et al. Etude polychrome : construction d'une typologie des pathologies chroniques en médecine générale, pour une analyse de la polyprescription. *Pratiques et Organisation des Soins* 2008 : 39 (1) : 43 - 51.
26. fichier_gestion_polypathologies-19c0e.pdf [Internet] [cited 2014 Jun 4] Available from: http://www.sfm.org/data/generateur/generateur_fiche/839/fichier_gestion_polypathologies-19c0e.pdf.
27. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2870–4.
28. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005 Aug 10;294(6):716–24.
29. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S–198S.

30. De Wazieres B, Carol C, Vernaz J, Ledesert B, Le Pape A, Jeandel C, et al. Analyse de la prescription médicamenteuse chez les plus de 65 ans en Languedoc-Roussillon. *Rev Médecine Interne*. 2002;23(9):745–50.
31. Ferreira E, Vernaz J, Ledesert B, Fourcade J, Jeandel C, de Wazières B. Analyse des prescriptions médicamenteuses des plus de 65 ans dans le Gard. *Rev Médecine Interne*. 2001 Dec;22:427s–428s.
32. 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 Jul 1;329(7456):15–9.
33. Afssaps. Les médicaments antivitamine K (AVK) : Conseils pratiques pour le personnel soignant. site web de l'ANSM. [Internet]avril 2009.[citation:2014 Jun 4]. www.ansm.fr.
34. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(24):3018–26.
35. Lip GY, Zarifis J, Watson RD, Beevers DG. Physician variation in the management of patients with atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 1996 Feb;75(2):200–5.
36. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008 Nov 11;118(20):2029–37.

37. Suh D-C, Nelson WW, Choi JC, Choi I. Risk of hemorrhage and treatment costs associated with warfarin drug interactions in patients with atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2012 Jul;34(7):1569–82.
38. Médicaments : l'efficacité ressentie et le crédit accordé aux acteurs de santé confortent la confiance des Français - Ipsos Public Affairs [Internet]. [cited 2014 Jul 21]. Available from: <http://www.ipsos.fr/ipsos-public-affairs/actualites/2013-03-29-medicaments-l-efficacite-ressentie-et-credit-accorde-aux-acteurs-sante-confortent-con>
39. ANTIBIOS_Etudeeuropeensetmedicaments.pdf [Internet]. [cited 2014 Sep 1]. Available from: http://ars.sante.fr/fileadmin/MIDI-PYRENEES/2_BON_USAGE/Fichiers/ANTIBIOS_Etudeeuropeensetmedicaments.pdf
40. CISMéF. CISMéF [Internet]. [cited 2014 Jul 21]. Available from: http://www.chu-rouen.fr/page/doc/DOC_72330

AUTEUR : Nom : Vermeesch

Prénom : Antoine

Date de Soutenance : Mercredi 19 Novembre 2014

Titre de la Thèse : Analyse des interactions médicamenteuses lors des prescriptions d'anticoagulants oraux. Étude multicentrique observationnelle sur le Béthunois.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : médecine

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : anticoagulants oraux, interactions médicamenteuses, Anticoagulants Oraux Directs, ordonnances.

Résumé

Contexte: Les anticoagulants oraux (ACO) sont la première classe de médicaments à l'origine d'hospitalisations pour cause iatrogène en France. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont arrivés sur le marché fin 2008 comme alternative aux anti-vitamines K (AVK) avec l'avantage de présenter une action directe et rapide sur l'anticoagulation. Leur arrivée, avec de nouvelles interactions médicamenteuses (IM), responsables d'une augmentation du risque hémorragique, nécessite une étude de pratique. L'objectif de cette étude était d'observer et de décrire les interactions médicamenteuses de patients sous anticoagulants oraux.

Méthode: Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, prospective et multicentrique qui consistait à récupérer toutes les ordonnances des patients sous anticoagulants dans 12 officines du Béthunois au cours du mois de juin 2013.

Les variables âge, sexe, classe de l'anticoagulant, nombre et niveau de l'interaction médicamenteuse et si le traitement ACO était prescrit par un médecin généraliste étaient recueillies. Des analyses statistiques descriptives des variables ont été faites sur l'ensemble de l'échantillon puis stratifiées selon le type d'anticoagulant oral avec des tests de Student et des tests non paramétriques de Wilcoxon. Ensuite, était réalisé une analyse univariée et multivariée pour rechercher les déterminants du nombre d'interactions médicamenteuses. Une analyse des interactions médicamenteuses les plus à risque de iatrogénie était également effectuée.

Résultats: 354 patients étaient sous ACO dans les 12 pharmacies. Il y avait 375 ordonnances récupérées et 358 interactions identifiées. 281 (79%) étaient sous AVK, dont 72% sous Fluindione. Les AOD étaient en proportions égales. L'âge moyen était de 70 (± 13) ans et 56% étaient des hommes. Le nombre moyen d'interactions était de 1,19 ($\pm 0,94$) pour les AVK, contre 0,33 ($\pm 0,5$) pour les AOD. La prescription était réalisée par un généraliste dans 96% des cas. L'analyse multivariée montrait une diminution significative du nombre d'interactions lorsque leur prescripteur était un généraliste et lorsque le traitement était un AOD. Les interactions de niveau 3 et 4 étaient peu nombreuses et quasi communes à tous les ACO.

Conclusion: Les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses avec les AOD même si la différence s'explique par le grand nombre d'interactions médicamenteuses de niveau 1 avec les AVK. Cette étude rappelle le rôle central du médecin généraliste dans la prévention d'interactions médicamenteuses.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jacques Caron

Assesseurs : Monsieur le Professeur Daniel Beaugéard

Monsieur le Professeur Christophe Bauters

Madame le Professeur Sophie Susen

Directeur de thèse : Docteur Alain-Éric Dubart
