

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 22 octobre 2012**

**Par Johana BENE**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990,  
ce mémoire tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

ETUDE OBSERVATIONNELLE DE PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX  
ADMIS AU SERVICE DES URGENCES DU CENTRE HOSPITALIER DE BETHUNE  
POUR UN EVENEMENT THROMBOTIQUE OU HEMORRAGIQUE

---

**Membres du jury :**

**Président : Pr Pascal Odou, Pharmacien PU-PH, CHRU Lille**

**Assesseur(s) : Pr Jacques Caron, Médecin PU-PH, CHRU Lille**

**Pr Bertrand Decaudin, Pharmacien PU-PH, CHRU Lille**

**Pr Françoise Desablens, Pharmacien PH, CHU Amiens Sud**

**Dr Alain-Eric Dubart, Médecin PH, CH Béthune**

**Dr Frédérique Danicourt, Pharmacien PH, CH Dunkerque**



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Patrick PELAYO  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Monique CAPRON  
Professeur Salem KACET  
Madame Stéphanie DAMAREY  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

**Liste des Professeurs des Universités :**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie

Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

## Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

## Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

**À Monsieur le Professeur Pascal Odou**

**PREDIDENT DU JURY**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER**

**Chef de service de la Pharmacie**

**CHRU de Lille**

**Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury,  
acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.**

**À Monsieur le Professeur Jacques Caron**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER**

**Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance**

**CHRU de Lille**

**Vous m’avez fait l’honneur d’accepter la direction de ce travail.**

**Vous m’avez chaleureusement ouvert les portes de la pharmacovigilance et permis de découvrir une discipline passionnante.**

**Veillez croire en l’expression de mes sentiments les plus respectueux et de mes remerciements les plus sincères.**



**À Monsieur le Professeur Bertrand Decaudin**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER**

**Pharmacie centrale**

**CHRU de Lille**

**Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.  
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.**

**À Madame le Professeur Françoise Desablens**

**PROFESSEUR ASSOCIE – PRATICIEN HOSPITALIER**

**Chef de service de la Pharmacie**

**CHU Amiens Sud**

**Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.  
Trouvez ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.**

**À Monsieur le Docteur Alain-Eric Dubart**

**MEDECIN – PRATICIEN HOSPITALIER**

**Service des Urgences**

**CH de Béthune**

**Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et de participer à ce jury.  
En espérant que ce travail soit le début d'une longue collaboration sur ce  
thème qui nous est si cher.**

**À Madame le Docteur Frédérique Danicourt**

**PHARMACIEN – PRATICIEN HOSPITALIER**

**Pharmacie**

**CH de Dunkerque**

**Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.**

**Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.**

À mes parents, **Paule, Tony et Mounette,**

Vous n'avez jamais douté de moi et avez toujours respecté mes choix même si ceux-là devaient bousculer vos idéaux. Aujourd'hui je vous dédie cette thèse, vous avez tout mon respect.

À **Sophie,**

Pour avoir cru en moi jusqu'au bout. Je suis heureuse à l'idée de passer ces quelques prochaines années à tes côtés.

À **mes amis du Sud,**

**Benjamin, Alexandra, Alexia, Élo et Nelly,**

Et oui c'est enfin mon tour ! Nous sommes aujourd'hui bien loin des bancs de la faculté, 4 années et quelques centaines de km ... mais vous êtes toujours là pour moi. Merci pour votre soutien en toutes circonstances.

À **Guillaume,**

Pour toute ta confiance.

À **mes amis du Nord,**

En particulier **Fleur** et **Marine,**

Après la pluie vient le beau temps... et les séances couture !!!

À **Grégoire,**

Pour m'avoir soutenue pendant ces quelques mois et éclairée lorsque mes connaissances en statistiques me faisaient défaut.

À **mes collègues et amis du CRPV,**

Merci pour votre soutien de chaque instant ...

## TABLE DES MATIERES

Table des figures .....	16
Table des tableaux .....	17
Liste des abréviations .....	18
I. Introduction .....	20
A. Les différents types d'anticoagulants oraux .....	20
1. Les antivitamines K .....	20
2. Les nouveaux anticoagulants oraux .....	27
B. Iatrogénie des anticoagulants oraux .....	31
1. Risque hémorragique .....	31
2. Risque thrombotique .....	34
C. Facteurs pouvant déséquilibrer les traitements par anticoagulants oraux .....	35
1. Facteurs physiologiques .....	35
2. Facteurs physiopathologiques .....	36
3. Interactions .....	36
4. Facteurs dépendants du comportement du patient .....	39
5. Actions menées par l'ANSM pour la minimisation du risque .....	40
D. Objectifs de l'étude .....	41
II. Matériel et méthode .....	42
A. Description de l'étude .....	42
B. Recueil des données .....	42
C. Analyse statistique .....	43
III. Résultats .....	45
A. Description des patients ayant présenté un évènement thrombotique ou hémorragique .....	45
1. Caractéristiques générales de la population .....	45
2. Traitement anticoagulant .....	45
3. Evènement à l'origine de l'hospitalisation .....	46
4. Contexte de prise du traitement anticoagulant par les patients .....	49

5.	Connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant .....	52
B.	Etudes cas-témoin.....	53
1.	Caractéristiques générales de tous les patients admis aux urgences.....	53
2.	Evènement hémorragique .....	53
3.	Evènement thrombotique .....	59
IV.	Discussion .....	62
A.	Caractéristiques des cas .....	62
1.	Description générale .....	62
2.	Les patients et leur traitement anticoagulant .....	64
B.	Comparaison des cas et des témoins.....	68
1.	Evènement hémorragique .....	68
2.	Evènement thrombotique .....	71
C.	Points forts de l'étude .....	73
D.	Limites de l'étude .....	75
E.	Perspectives .....	77
V.	Conclusion.....	78
	Références .....	79
	Annexes.....	87

## **Table des figures**

Figure 1. Structure chimique des différentes formes de vitamine K.....	20
Figure 2. Cycle de la vitamine K.....	22
Figure 3. Connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant .....	52



## Table des tableaux

Tableau 1. Demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants .....	21
Tableau 2. Antivitamines K commercialisés en France .....	26
Tableau 3. Médicaments pouvant interagir avec les AVK (1) .....	37
Tableau 4. Médicaments pouvant interagir avec les AVK (2) .....	38
Tableau 5. Caractéristiques du traitement anticoagulant des patients .....	46
Tableau 6. Contexte de prise du traitement anticoagulant par les patients .....	51
Tableau 7. Bilan biologique des cas hémorragiques et des témoins à l'entrée aux urgences ..	54
Tableau 8. Caractéristiques du traitement anticoagulant des cas hémorragiques et de leurs témoins .....	55
Tableau 9. Médicaments pouvant potentialiser un événement hémorragique .....	56
Tableau 10. Pathologies pouvant favoriser l'apparition d'un évènement hémorragique.....	57
Tableau 11. Variables associées à l'apparition d'un évènement hémorragique sous anticoagulants oraux.....	58
Tableau 12. Bilan biologique des cas thrombotiques et des témoins à l'entrée aux urgences .	59
Tableau 13. Caractéristiques du traitement anticoagulant des cas thrombotiques et de leurs témoins .....	60
Tableau 14. Variables associées à l'apparition d'un évènement thrombotique sous anticoagulants oraux.....	61

## Liste des abréviations

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamines K

CAC : Clinique d'AntiCoagulants

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

ClCr : Clairance de la Créatinine

CRP : Protéine C Réactive

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : Agence Européenne du Médicament

ES : Embolie Systémique

ET : Ecart Type

INR : International Normalized Ratio

m : moyenne

P-gp : glycoprotéine-P

PGR : Plan de Gestion des Risques

PPSB : Complexe prothrombique humain

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TP : Taux de Prothrombine

UGD : Ulcère Gastro Duodéal

La classe des anticoagulants oraux est la première classe de médicaments à l'origine d'hospitalisation pour cause iatrogène. Nous présenterons dans ce mémoire une étude, menée sur trois mois au Centre Hospitalier de Béthune, et dont l'objectif était d'une part de décrire une population de patients sous anticoagulants oraux admis aux urgences de ce Centre Hospitalier pour un évènement thrombotique ou hémorragique, et d'autre part d'identifier leurs facteurs de risque de présenter ces évènements. En introduction, nous reviendrons sur les différentes classes d'anticoagulants oraux puis sur la iatrogénie de ces médicaments. Nous présenterons ensuite la méthodologie de cette étude, et ses résultats, que nous discuterons avant de conclure.

# I. Introduction

## A. Les différents types d'anticoagulants oraux

### 1. Les antivitamines K

#### a) 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 (K du danois *Koagulation*) [1]. 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 phtyl (phylloquinone ou vitamine K1), soit par des résidus isoprényl (ménaquinone ou vitamine K2), soit par un hydrogène (ménadione ou vitamine K3) (Figure 1).

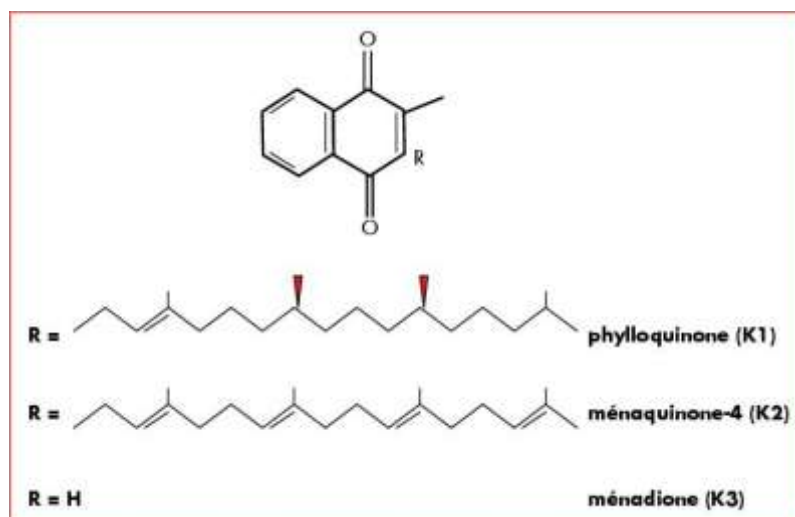


Figure 1. Structure chimique des différentes formes de vitamine K

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 de 60 à 100 µg.

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).

Les résidus glutamates ainsi carboxylés sont des diacides de type  $[R-C-(COOH)_2]$  qui fixent chacun un ion  $Ca^{2+}$  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 ( $KH_2$ ) (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.

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

<b>Facteurs de la coagulation</b>		<b>Demi-vie (heures)</b>
<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

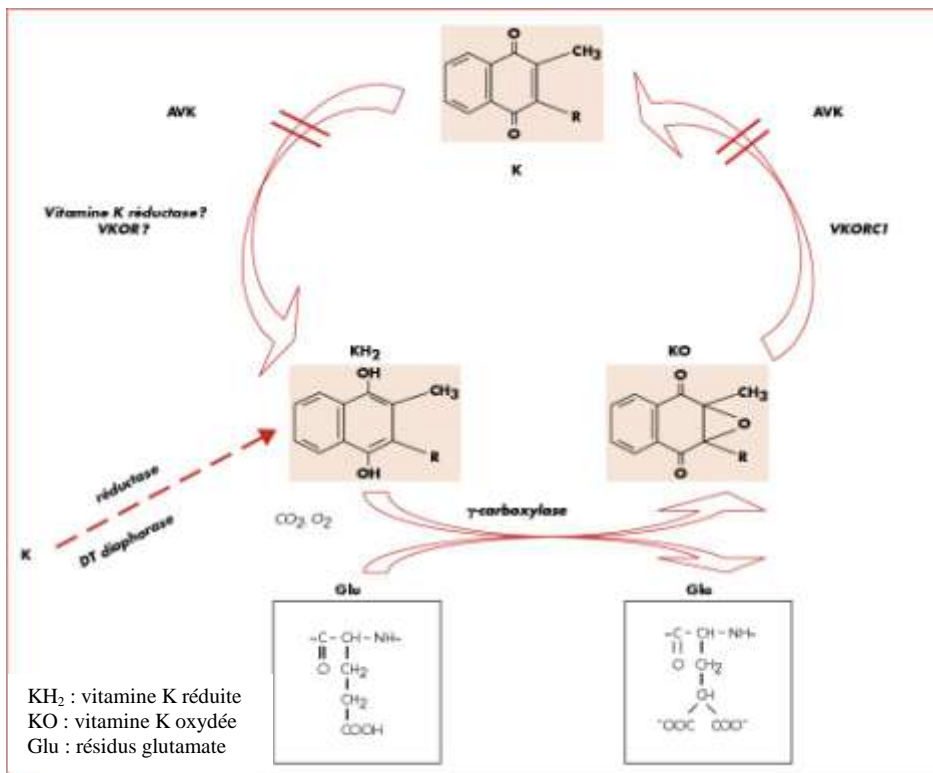


Figure 2. Cycle de la vitamine K

## b) Les antivitamines K

Les antivitamines K (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 AntivitaminK 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 [2]. 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 signes cliniques hémorragiques. Schofield, un vétérinaire d'Alberta, montra alors en 1921 qu'il s'agissait d'une maladie hémorragique du bétail due à l'ingestion de fourrage avarié contenant du mélilot et du trèfle rouge. 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, produit toxique isolé en 1939 par Karl Link de l'université du Wisconsin [3].

Quelques années plus tard, en 1945, Karl Link s'intéressa à l'éradication des rats et décida de faire 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 et 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 [4].

### **c) *Epidémiologie des antivitamines 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 [5]. 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.

Au niveau mondial, le nombre de patients traités par AVK au long cours ne cesse également de progresser : en 1995, entre 1 à 2 % de la population était concerné, soit 300 000 patients en Angleterre et 1,5 million aux Etats-Unis [6]. Les raisons principales à cette augmentation de consommation sont le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires.

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).

En France, c'est la fluindione qui remporte la majorité du marché des AVK. Elle représente en effet 80% des prescriptions d'AVK alors que la warfarine est prescrite chez moins de 5% des patients français sous AVK [6]. La warfarine est cependant l'AVK le plus prescrit à travers le monde, en particulier dans les pays anglo-saxons.

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 montrent que [5] :

- 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.

#### **d) Utilisation des antivitamines K**

Les principales indications des AVK sont la prévention des complications thromboemboliques : i) chez les patients présentant des troubles du rythme supraventriculaire (fibrillation atriale, flutter, tachycardie atriale), ii) dans certaines valvulopathies mitrales, iii) lors de la présence d'une prothèse valvulaire, iv) lors d'antécédent d'infarctus du myocarde compliqué. Ils sont également indiqués dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.



Globalement, parmi les indications des AVK, deux tiers sont prescrits dans le cadre d'une pathologie cardiaque et un tiers dans le cadre d'une pathologie veineuse [7].

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 [8].

#### ***e) 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 par métabolisme hépatique, ces deux caractéristiques expliquant les nombreuses interactions médicamenteuses rencontrées avec ces médicaments.

Leur demi-vie d'élimination 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 [7].

Tableau 2. Antivitamines K commercialisés en France

Médicament	Nom commercial	Durée d'action (heures)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose par comprimé		
				(jours)	(mg)	Sécable en
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

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 qui tient compte de la sensibilité (représentée par le facteur ISI) du réactif, la thromboplastine, utilisé pour réaliser le test ( $INR = \frac{\text{temps de Quick du patient}}{\text{temps de Quick du témoin}^{ISI}}$ ). 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 ayant une prothèse valvulaire mécanique à risque thrombogène intrinsèque moyen ou élevé, l'INR cible est plus élevé (entre 3 et 4).

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 hypersensibilité individuelle). Le contrôle suivant s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante, selon les cas, entre trois et six jour 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. Après

changement de posologie, le nouveau contrôle doit être fait trois jours après la modification de dose.

## **2. Les nouveaux anticoagulants oraux**

### ***a) Généralités***

Depuis longtemps, les AVK sont la référence dans le traitement anticoagulant par voie orale au long cours. Les inconvénients des AVK (marge thérapeutique étroite, nécessité d'une surveillance biologique régulière et d'une adaptation de posologie) sont souvent problématiques chez les personnes âgées et peuvent conduire à une non-utilisation et à une perte de chances thérapeutiques. Depuis des années, chercheurs et industries pharmaceutiques étudient très activement des alternatives aux AVK, ce qui a permis la découverte de deux nouvelles classes d'anticoagulants :

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

Ces deux classes d'anticoagulants sont administrables par voie orale, avec un mécanisme d'action direct et rapide sur la coagulation.

### ***b) Pharmacologie du dabigatran étexilate***

Le dabigatran étexilate (Pradaxa®), inhibiteur direct de la thrombine libre et liée, est commercialisé par le laboratoire Boehringer Ingelheim et a été mis sur le marché français en mars 2008 dans la prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (gélules à 75 mg et à 110 mg). Plus récemment, en août 2011, il a reçu une autorisation de

mise sur le marché dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire 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.

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. 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 [9]. Cette demi-vie est indépendante de la dose en dabigatran étexilate 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 étexilate est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

Le dabigatran étexilate 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 le système du cytochrome P450 et n'exerce aucun effet *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Des interactions médicamenteuses liées à ce système ne sont donc pas attendues avec le dabigatran.

### **c) Pharmacologie du 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 (prothèse totale de hanche ou de genou). 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 fibrillation atriale non valvulaire et dans le traitement des thromboses veineuses profondes et la prévention des récurrences des évènements thromboemboliques sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire suite à une thrombose veineuse profonde aiguë chez l'adulte.

La biodisponibilité absolue du rivaroxaban est élevée (80 à 100%). Le rivaroxaban 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, la 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 cytochromes 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.

#### **d) Pharmacologie de l'apixaban**

Un autre inhibiteur direct du facteur Xa, l'apixaban, commercialisé par le laboratoire Bristol-Myers Squibb®, possède une autorisation de mise sur le marché européenne depuis mai 2011 dans la prévention de la maladie thromboembolique après chirurgie orthopédique (Eliquis® 2,5mg). Une procédure d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement anticoagulant de la fibrillation atriale est actuellement en cours auprès de l'agence européenne du médicament. L'apixaban n'est pas encore commercialisé en France. Il présente une biodisponibilité comprise entre 34 et 88%. Ses concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 1 à 3 heures après ingestion par voie orale. Sa demi-vie est comprise entre 8 et 15 heures. Son excrétion rénale est de 22%, laissant présager une moindre variabilité de l'efficacité en cas d'insuffisance rénale.

#### **e) Intérêts de ces anticoagulants par rapport aux AVK**

D'un point de vue clinique, ces nouveaux anticoagulants oraux ont l'avantage de présenter une action directe et rapide sur la coagulation. En effet, si l'action des AVK est indirecte, par le biais de l'inhibition de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants, et retardée de plusieurs jours après leur administration, l'action des nouveaux anticoagulants oraux est elle directe et immédiate. Leur efficacité suit de près leur concentration plasmatique : un effet sur la coagulation est d'ailleurs mesurable deux à trois heures après l'administration de la première dose, lors de leur pic plasmatique. Inversement, après l'arrêt de l'administration, l'effet anticoagulant de ces médicaments diminue rapidement, avec une baisse importante des concentrations plasmatiques et de l'effet anticoagulant après 12 heures, si la fonction rénale est normale [10].

Ces nouveaux anticoagulants oraux représenteraient donc une alternative thérapeutique aux AVK, en particulier en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique.

A ce jour il n'y a pas de surveillance biologique de routine proposée lors de la prise de ces traitements. Cependant la mesure de l'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile dans certaines situations [5] : en cas de surdosage ou d'opération chirurgicale en urgence, quand il peut être nécessaire de connaître le niveau d'anticoagulation pour prendre une décision clinique, ou en cas de facteurs de risque additionnels pour éviter une exposition excessive au produit, ou pour vérifier l'observance du traitement. Si selon les recommandations, la mesure de l'INR n'est pas adaptée pour apprécier l'activité anticoagulante des nouveaux anticoagulants oraux, d'autres tests comme le temps de thrombine, le temps d'écarine, ou encore le temps de céphaline activée peuvent fournir des informations utiles au suivi du dabigatran. Cependant, ces tests n'étant pas standardisés leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. Pour le rivaroxaban, ses concentrations plasmatiques peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs, anti facteur Xa étalonnés et du temps de Quick. Concernant l'apixaban, ses concentrations plasmatiques peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti facteur Xa étalonnés comme le test Rotachrom® antiFXa.

La Commission de la Transparence a rendu un avis favorable pour le remboursement du Pradaxa® (avis du 29 février 2012) et du Xarelto® (avis du 14 mars 2012) dans l'indication prévention des AVC et des ES dans la fibrillation atriale. La Commission de la Transparence a conclu à l'absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK (ASMR V) pour ces deux spécialités dans cette même indication. Le Pradaxa® est remboursé pour tous ses dosages depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2012 et le Xarelto® depuis le 27 juillet 2012.

## **B. Iatrogénie des anticoagulants oraux**

### **1. Risque hémorragique**

En 1997, une première étude a été menée par le Réseau National des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) portant sur l'évaluation des risques iatrogènes médicamenteux évitables [11]. 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 que les effets indésirables médicamenteux étaient à l'origine de 10,3% des hospitalisations.

Une deuxième enquête a été réalisée en 1998 par le Réseau des CRPV sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics [12]. 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. Ainsi, les hospitalisations liées à un effet indésirable d'un médicament 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, dont plus de la moitié seraient évitables.

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 [13].

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 [13]. Les résultats de cette étude confirment ceux de 1998 en ce qui concerne les médicaments 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. Il en est autrement puisque ces molécules représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène médicamenteux en France et la troisième cause au Royaume-Uni [14,15].

L'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 7%, et celle des saignements fatals à 1% [16]. En France, la fréquence des hémorragies graves est estimée entre 1,6 et 5,6% par malade et par an [17].



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 fibrillation atriale, le risque hémorragique (quel que soit sa gravité) augmente d'un facteur 30 pour un INR supérieur à 4 [18]. Concernant les saignements intracrâniens, le taux d'incidence annuelle 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 [19,20]. 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 [21-23]. 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.

Le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux, en particulier lors de leur utilisation dans la fibrillation atriale, 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 [24]. L'ANSM indique dans ce communiqué de presse que bien que ces médicaments constituent une alternative aux AVK, ils présentent néanmoins un profil de tolérance similaire, principalement en ce qui concerne le risque hémorragique. Dans les essais cliniques, la fréquence des saignements est globalement similaire sous dabigatran ou rivaroxaban par rapport à la warfarine. Cependant, des études montrent que sous dabigatran ou rivaroxaban le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé que sous warfarine, et que le risque d'hémorragies intracrâniennes est moins élevé que sous warfarine. Notons qu'il n'y a pas d'étude comparative avec la fluindione ou l'acénocoumarol. Dès son autorisation initiale de mise sur le marché, le Pradaxa® a été placé sous surveillance renforcée au niveau européen par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), par l'intermédiaire d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). Courant mai 2012, la réévaluation des données disponibles sur le risque d'hémorragies graves ou fatales liées à Pradaxa® montre que la fréquence de survenue d'hémorragies fatales retrouvées dans les données post-commercialisation est significativement plus basse que celles qui avaient été observées lors des études cliniques ayant conduit à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du médicament [25]. Les hémorragies digestives restent cependant les effets indésirables

hémorragiques les plus souvent rapportés, comme le montre l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), une étude randomisée, de non-infériorité, dans laquelle 18113 patients présentant une fibrillation atriale et à risque d'AVC étaient traités par dabigatran éxilate 110 mg ou 150 mg deux fois par jour [26]. Dans cette étude, le taux d'hémorragies digestives était respectivement de 1,12% et de 1,51% par an. Ce risque s'est confirmé par la publication dans la littérature internationale de quelques cas d'hémorragies digestives sous dabigatran éxilate chez des patients présentant des facteurs de risque hémorragique bien identifiés (âge avancé, insuffisance rénale) [27-30].

## **2. Risque thrombotique**

Alors même que l'index thérapeutique des AVK est faible, leur efficacité est sans égal : l'incidence d'un AVC en présence d'une prothèse valvulaire mitrale mécanique passe de 4% par an sans anticoagulant à 1% sous AVK [21,31]. Chez les patients en fibrillation atriale le risque embolique passe de 1,25% sous aspirine à 0,43% sous AVK dans une population à faible risque thrombotique [32]. 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 [33].

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, restent cependant très peu décrits 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 [34,35]. 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% [36].

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). Il faut souligner que ces résultats ne prennent pas en compte l'élargissement d'indication de ces molécules dans la prévention des AVC et ES dans la fibrillation atriale.

## **C. Facteurs pouvant déséquilibrer les traitements par anticoagulants oraux**

### **1. Facteurs physiologiques**

Concernant l'âge, au delà de 75 ans, il existe clairement un risque majoré de saignements intracrâniens [37]. Les études s'intéressant aux saignements sous AVK, toute localisation confondue, montrent en effet que les populations concernées présentent une moyenne d'âge de 80 ans [38]. 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 [39], mais cette augmentation de la sensibilité aux AVK avec l'âge reste mal comprise puisque les modifications de la pharmacologie des AVK avec l'âge semblent négligeables [40].

Le polymorphisme génétique peut également être un facteur de déséquilibre d'un traitement par AVK. Ainsi, la variabilité pharmacocinétique passant par le métabolisme hépatique des AVK a été évoquée : dans le cas des dérivés coumariniques, des variants génétiques du cytochrome P450 2C9, l'une des enzymes responsable de la transformation de la molécule en forme inactive, contribuent à la variabilité de la réponse aux anticoagulants entre les patients [41].

## **2. Facteurs physiopathologiques**

Une mauvaise fonction rénale peut être à l'origine d'un 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. Concernant les nouveaux anticoagulants oraux, le dabigatran étexilate est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) alors que le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence.

En cas d'atteinte hépatique la posologie des AVK doit être adaptée avec une surveillance accrue des INR. Aucune expérience clinique n'étant disponible concernant l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux chez les patients présentant une insuffisance hépatique, ceux-ci sont contre-indiqués dans cette situation.

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 [42].

## **3. Interactions**

Certains médicaments sont contre-indiqués lors de l'utilisation des AVK, tels l'acide acétylsalicylique aux doses anti-inflammatoires ( $\geq 1 \text{ g}$  par prise et/ou  $\geq 3 \text{ g}$  par jour) ou aux doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500 \text{ mg}$  par prise et/ou  $< 3 \text{ g}$  par jour) en cas d'ulcère gastroduodéal, les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés et le miconazole, au vu du risque de majoration du risque hémorragique. Le millepertuis est également contre-indiqué car il peut diminuer les concentrations plasmatiques de l'AVK.

D'autres médicaments doivent amener à des précautions d'emploi chez les patients sous AVK, ceux-ci pouvant augmenter ou diminuer l'efficacité de ces derniers (tableau 3 et 4). 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 de traitement.

Tableau 3. Médicaments pouvant interagir avec les AVK (1)

Augmentation de l'effet anticoagulant	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	Millepertuis
<b>Associations déconseillées</b>	
Aspirine (dose anti-pyrétique ou antalgique sans UGD ou dose anti-agrégante avec UGD*) AINS (sauf pyrazolés) Fluoro-uracile, Tégafur, Capécitabine	

\* Ulcère Gastro Duodéal

Tableau 4. Médicaments pouvant interagir avec les AVK (2)

Augmentation de l'effet anticoagulant	Diminution de l'effet anticoagulant
<b>Associations nécessitant des précautions d'emploi</b>	
<p>Allopurinol, colchicine</p> <p>Amiodarone</p> <p>Androgènes</p> <p>Antibiotiques (céphalosporines, tétracyclines, macrolides, nitro-5-imidazolés, sulfamides antibactériens, rifampicine)</p> <p>Antidépresseurs ISRS, viloxazine</p> <p>Benzbromarone</p> <p>Cimétidine (&gt;800mg/j)</p> <p>Cisapride</p> <p>Antifongiques azolés (éconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)</p> <p>Danazol</p> <p>Glucocorticoïdes</p> <p>Héparines</p> <p>Hormones thyroïdiennes</p> <p>Hypolipémifiants (statines et fibrates)</p> <p>Orlistat</p> <p>Paracétamol</p> <p>Pentoxifylline</p> <p>Proguanil</p> <p>Propafénone</p> <p>Tamoxifène</p> <p>Tibolone</p> <p>Tramadol</p>	<p>Aminoglutéthimide (pour la warfarine et l'acénocoumarol)</p> <p>Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</p> <p>Aprépitant</p> <p>Azathioprine, mercaptopurine</p> <p>Bosentan</p> <p>Colestyramine</p> <p>Griséofulvine</p> <p>Antirétroviraux (éfavirenz, névirapine)</p>
<b>Associations à prendre en compte</b>	
<p>Antiagrégants plaquettaires</p> <p>Aspirine à dose anti-agrégante sans UGD*</p> <p>Thrombolytiques</p>	

\* Ulcère Gastro Duodéal

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 salade verte, les choux, les brocolis et les épinards, ou encore les laits fermentés comme les fromages, contenant de la ménaquinone. 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.

Le dabigatran étexilate étant un substrat du transporteur d'efflux P-gp, l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de la P-gp, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine, le tacrolimus (qui constituent une contre-indication), l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, ou encore la clarithromycine, augmente ainsi les concentrations de cette molécule. En juillet 2012, l'EMA ajoutait la dronédarone (Multaq®) aux associations contre-indiquées avec le Pradaxa®.

L'utilisation concomitante du rivaroxaban avec de puissants inducteurs du cytochrome 3A4 comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, ou encore le millepertuis, peut entraîner une diminution de concentrations plasmatiques du rivaroxaban, imposant une prudence lors de l'association à l'une de ces molécules.

#### **4. Facteurs dépendants du comportement du patient**

Le comportement du patient face à son traitement anticoagulant est primordial pour un bon équilibre thérapeutique. Plusieurs facteurs peuvent ainsi entrer en jeu : certains contextes particuliers, psychologique (dépression, troubles cognitifs ou troubles du comportement) ou social (précarité, handicap), peuvent être à l'origine d'une mauvaise observance et/ou d'une irrégularité dans le suivi. En dehors de ces situations à risque, l'amélioration des connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant est source de meilleure observance et de meilleur équilibre du traitement anticoagulant [43].

L'éducation et l'information du patient viennent ainsi s'ajouter à l'ensemble des mesures de prévention visant à améliorer la prise en charge des patients sous AVK. Celles-ci passent par différents supports comme le carnet d'information et de suivi proposé par

l'ANSM ou encore des affiches d'information éditées par l'ANSM. A l'image d'autres pays, des structures spécialisées, appelées Cliniques Anti Coagulants (CAC), ont été mises en place en France depuis 1998. Leurs rôles sont multiples : gestion des traitements anticoagulants avec adaptation de la posologie, éducation des patients, conseil thérapeutique aux médecins traitants, formation médicale avec édition de conduites à tenir et diffusion d'informations, réalisations d'études épidémiologiques. Pour les patients suivis dans une CAC, le temps passé dans la fourchette thérapeutique souhaitée est évalué entre 67 et 70%, alors que ce temps est estimé entre 50 et 60% dans le cadre d'un suivi traditionnel [22,44].

## **5. Actions menées par l'ANSM pour la minimisation du risque**

Du fait de son potentiel iatrogène, l'utilisation des anticoagulants oraux, et en particulier des AVK, fait depuis de nombreuses années l'objet de recommandations de l'ANSM. Ainsi trois campagnes d'information ciblées sur les AVK ont déjà été menées en 2001, 2004 et 2008. Un message a également été diffusé en 2005 dans les recommandations relatives à la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.

Pour aider les professionnels de santé concernés dans la prise en charge des patients traités par AVK, des documents d'information sont disponibles sur le site de l'Agence :

- Schéma commun des AMM des spécialités AVK (22/07/2011) ;
- Bon usage des médicaments AVK (18/04/2009) ;
- Médicaments AVK : conseils pratiques pour le personnel soignant (04/05/2009).

Des documents à l'attention des patients ont également été conçus dès 2004 :

- « Vous suivez un traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) – les 7 règles d'or- » (24/09/2008) ;
- Un document « questions / réponses » : Traitement anticoagulant oral par anti vitamine K (AVK) (04/05/2009) ;
- Un carnet d'information et de suivi « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK » (actualisation 20/07/2012).

Concernant les nouveaux anticoagulants oraux, ceux-ci font l'objet d'un suivi au niveau européen dans le cadre des PGR, comprenant des études de cohorte non interventionnelles



ainsi que des documents d'information validés par l'ANSM sur le risque potentiel de saignement. Ont ainsi été proposés :

- Un guide de prescription afin de sensibiliser au risque potentiel de saignement et de fournir des recommandations sur la prise en charge de ce risque ;
- Une carte de surveillance à remettre au patient.

En complément du PGR européen, un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place au niveau national.

## **D. Objectifs de l'étude**

Les objectifs de cette étude étaient de décrire le profil des patients traités par anticoagulants oraux à domicile et admis aux urgences du Centre Hospitalier de Béthune pour un accident hémorragique ou thrombotique et d'identifier les facteurs de risque associés à l'apparition de ces évènements.

## **II. Matériel et méthode**

### **A. Description de l'étude**

Cette étude a été menée sur une période de trois mois (du 1<sup>er</sup> mars 2012 au 31 mai 2012) et incluait de manière consécutive les patients admis aux urgences du Centre Hospitalier de Béthune et traités par anticoagulants oraux, quel que soit leur motif d'admission.

Les patients admis pour un évènement thrombotique ou hémorragique correspondaient aux cas, les autres patients étaient considérés comme les témoins.

Les critères d'inclusions des patients étaient :

- Une admission aux urgences du Centre Hospitalier de Béthune entre le 1<sup>er</sup> mars et le 31 mai 2012 ;
- Un INR demandé par le service des urgences le jour de l'admission dans le service ;
- Un traitement par anticoagulant oral à domicile (AVK, dabigatran étexilate ou rivaroxaban).

Les patients (cas et témoins) ont été identifiés grâce aux INR demandés par le service des urgences entre le 1<sup>er</sup> mars et le 31 mai 2012 et fournis par le laboratoire d'analyse biologique du Centre Hospitalier de Béthune. Cette requête permettait *a priori* d'identifier les patients potentiellement traités par anticoagulants oraux à domicile.

### **B. Recueil des données**

Les informations ont été recueillies dans les dossiers informatisés des patients (logiciel UrQual® du service des urgences et logiciel CrossWay® contenant les courriers de sortie et les bilans biologiques).

Les dossiers papiers des patients considérés comme des cas ont été analysés afin de compléter les données sur la prise en charge de leur évènement thrombotique ou hémorragique.

Pour chaque patient, les variables recueillies ont été l'âge, le genre, le type d'anticoagulant oral, son indication, sa durée de prise, sa posologie, la raison de l'hospitalisation, les traitements associés, ainsi que les co-morbidités. Les données de biologie datant du jour de l'hospitalisation (INR, TP, créatininémie, taux de plaquettes, hémoglobininémie, CRP) ont été recueillies. La prise en charge des évènements hémorragiques ou thrombotiques des cas a également été recueillie.

Les informations sur les cas ont été complétées par un questionnaire téléphonique, effectué auprès des patients, permettant de récupérer des données complémentaires sur la survenue de l'évènement (niveau de connaissance et de compréhension du traitement anticoagulant, observance, co-médications...). Les questions ont été posées directement au patient quand il était autonome, aux proches ou à la personne s'occupant de son traitement lorsque celui-ci n'était pas autonome.

### **C. Analyse statistique**

Chaque cas a été apparié à deux témoins. L'appariement a été effectué sur l'âge (âge le plus proche avec une limite de plus ou moins 5 ans) et le genre des patients.

La comparaison des variables quantitatives indépendantes a été effectuée grâce au test-t de Student ou au test de Wilcoxon-Mann-Whitney et la comparaison des variables qualitatives indépendantes a été effectuée grâce aux tests du Chi2 de Pearson ou de Fisher.

Les variables quantitatives appariées ont été comparées grâce au test de Wilcoxon non paramétrique et les variables qualitatives appariées ont été comparées grâce au test du Chi2 de Mac Nemar.

Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

Une régression logistique conditionnelle a été effectuée dans les études cas-témoin afin de déterminer les facteurs associés à l'apparition d'un événement thrombotique pour les cas thrombotiques et à l'apparition d'un événement hémorragique pour les cas hémorragiques.

Pour chaque analyse cas-témoin, les variables associées à l'apparition de l'évènement avec un  $p < 0,2$  dans l'analyse bivariée ont été incluses dans le modèle multivarié. Une procédure par sélection descendante a été réalisée pour l'analyse multivariée. Les rapports de côtes ou *odds ratio* (OR) ont été présentés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

L'analyse statistique a été effectuée sur le logiciel SAS 9.1® (SAS Institute, Caroline du Sud, Etats-Unis).

### **III. Résultats**

#### **A. Description des patients ayant présenté un évènement thrombotique ou hémorragique**

##### **1. Caractéristiques générales de la population**

Du 1<sup>er</sup> mars 2012 au 31 mai 2012, 59 patients traités par anticoagulants à domicile ont été admis dans le service des urgences du Centre Hospitalier de Béthune pour un évènement thrombotique ou hémorragique.

La moyenne ( $\pm$  ET) d'âge des patients était de 73 ans  $\pm$  16 ans, avec des âges extrêmes allant de 22 à 95 ans. Trente-six patients (61%) étaient des hommes (sex ratio=1,6).

##### **2. Traitement anticoagulant**

Parmi les 59 patients inclus dans l'étude, la plupart était traités par fluindione (Tableau 5). Aucun patient n'était sous acénocoumarol, ni sous dabigatran éxétilate, ni sous rivaroxaban.

L'indication de l'anticoagulant concernait le plus fréquemment la prévention d'un évènement thromboembolique dans le cadre d'une fibrillation atriale.

Les posologies en anticoagulants étaient conformes aux posologies recommandées dans les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

La plupart des patients (n=39 ; 75%) étaient traités par AVK depuis plus de un an. Parmi les patients traités dans le cadre de la prévention de récurrence d'évènement thromboembolique (n=14), 9 (64%) étaient traités depuis plus de un an.

Tableau 5. Caractéristiques du traitement anticoagulant des patients

Variables	Effectif (n=59)
Type d'anticoagulant, n (%)	
Fluindione 20 mg	50 (85)
Warfarine 2 mg	7 (12)
Warfarine 5 mg	2 (3)
Indication de prescription*, n (%)	
Fibrillation atriale	38 (67)
Evènement thromboembolique	14 (24)
Prothèse valvulaire	4 (7)
Infarctus du myocarde	1 (2)
Posologie journalière <sup>†</sup> (mg), moyenne ± ET	
Fluindione 20 mg	21 ± 9
Warfarine 2 mg	3 ± 2
Warfarine 5 mg	6 ± 5
Durée de traitement <sup>‡</sup> , n (%)	
Moins de 1 an	13 (25)
Moins de 3 mois	11 (21)

\* 2 données manquantes, <sup>†</sup> 8 données manquantes, <sup>‡</sup> 7 données manquantes

### 3. Evènement à l'origine de l'hospitalisation

Parmi les 59 patients inclus dans cette étude, 40 (68%) ont été admis aux urgences pour un évènement hémorragique et 19 (32%) pour un évènement thrombotique.

#### a) Evènement hémorragique

Les quarante patients hospitalisés pour un évènement hémorragique étaient âgés en moyenne de 76 ans ± 11 ans et 70% (n=28) d'entre eux étaient des hommes.

Treize patients (32,5%) ont été hospitalisés pour une épistaxis, sept (17,5%) pour un hématome (dont cinq hématomes des membres inférieurs, un hématome du psoas et un hématome de la loge rénale), six (15,0%) pour une hématurie, quatre (10,0%) pour un AVC hémorragique, deux (5,0%) pour une hémorragie intracrânienne, deux (5,0%) pour un méléna, deux pour une rectorragie, deux pour une hémoptysie, un (2,5%) pour hématomérose et un pour une hémorragie digestive sans autre précision.

Quinze patients (27,3%) présentaient une anémie (hémoglobine < 12 g/dL) lors de leur entrée aux urgences.

A l'entrée aux urgences, l'INR moyen de ces patients était de  $3,4 \pm 2,8$ . Vingt-deux patients (55%) présentaient un INR normal ( $2 \leq \text{INR} \leq 3$ ), huit (20%) présentaient un INR inférieur à 2 (compris entre 1,0 et 1,6) et dix (25%) un INR supérieur à 3 (entre 3,5 et 14).

Concernant la prise en charge thérapeutique de ces patients lors de leur admission :

- dix-huit ont reçu de la vitamine K, par voie injectable (n=8) ou par voie orale (n=4) (dans 6 cas la voie n'a pas pu être identifiée) ;
- treize patients ont reçu du Kanokad® (complexe prothrombique humain, PPSB) ;
- trois patients ont reçu de l'Exacyl® (acide tranexamique) ;
- huit patients, soit tous les patients ayant une hémoglobinémie inférieure à 10g/dL, ont reçu des culots globulaires ;
- dix des treize patients ayant présenté une épistaxis ont subi un méchage ;
- seize patients ont bénéficié d'un relai de l'anticoagulation par de l'héparine lors de leur hospitalisation.

Parmi les treize patients ayant reçu du PPSB :

- tous ont également reçu de la vitamine K ;
- dans onze cas, le poids du patient était précisé sur la prescription ;
- dans huit cas, l'INR du patient était précisé sur la prescription ;
- l'INR moyen des patients était de 6,7 (minimum 2,2-maximum 14) ;
- dans neuf cas, le motif de prescription était identifié sur la fiche correspondante (dans les neuf cas « hémorragie majeure ») ;
- les indications étaient dans cinq cas un hématome, dans trois cas un AVC hémorragique, dans deux cas une hémorragie intracrânienne, dans un autre cas une

épistaxis, dans un cas une hémorragie digestive et dans un dernier cas une hématurie.

Concernant l'évolution du traitement anticoagulant par voie orale des patients au cours de leur hospitalisation : dix huit patients ont eut un arrêt de leur traitement anticoagulant lors de leur hospitalisation. Pour dix d'entre eux, le traitement n'a pas été réintroduit : dans sept cas le traitement était prescrit dans la prévention des évènements thromboemboliques dans la fibrillation atriale et dans deux cas dans la prévention de récidence de maladies thromboemboliques. Trois des patients traités dans le cadre d'une fibrillation atriale ont cependant eu un relai par traitement anti agrégant plaquettaire (Kardégic®, acétylsalicylate de lysine).

Les patients n'ayant pas eu d'arrêt de leur traitement anticoagulant (n=21) lors de l'hospitalisation étaient dans la plupart des cas hospitalisés pour un évènement hémorragique non grave (épistaxis, hématurie, hématome) ; Parmi eux, six ont eu une modification (diminution) des posologies de leur traitement anticoagulant oral. Aucun patient n'a eu de changement d'anticoagulant.

#### ***b) Evènement thrombotique***

Les 19 patients hospitalisés pour un évènement thrombotique étaient âgés en moyenne de 69 ans  $\pm$  22 ans et 42% (n=8) étaient des hommes.

Parmi ces 19 patients, sept (36,8%) ont été hospitalisés pour un AVC ischémique, six (31,5%) pour une phlébite, trois (15,8%) pour un accident ischémique transitoire (AIT), un (5,3%) pour une embolie pulmonaire, un pour un syndrome coronaire aigu et un pour une crise d'angor.

A leur arrivée aux urgences, l'INR moyen de ces patients était de  $1,9 \pm 0,7$ . Sept patients (36,9%) présentaient un INR normal (compris entre 2 et 3), dix (52,6%) présentaient un INR inférieur à 2 (entre 1 et 1,9) et deux (10,5%) un INR supérieur à 3 (3,2 et 3,5).

Pour dix patients, le traitement par anticoagulant oral a été arrêté au cours de l'hospitalisation et remplacé par de l'héparine. Le traitement n'a pas été suspendu chez sept



patients (deux cas de phlébites, trois cas de d'AVC et deux cas d'AIT). Dans deux cas, la prise en charge du patient n'a pas pu être renseignée.

Pour l'un des patients le traitement par anticoagulant oral a été définitivement suspendu et remplacé par de l'acétylsalicylate de lysine (ce patient était traité par AVK dans le cadre d'une fibrillation atriale et a été hospitalisé pour un AVC). Dans trois cas, la posologie initiale de l'anticoagulant a été modifiée lors de la sortie du patient.

#### **4. Contexte de prise du traitement anticoagulant par les patients**

Parmi les 59 patients inclus dans cette étude, 46 ont pu être contactés par appel téléphonique. Treize n'ont donc pas été contactés : trois étaient décédés à la suite de l'hospitalisation, sept n'ont pas été joignables et trois patients étaient institutionnalisés. Les informations recueillies au cours des appels sont présentées dans le tableau 6 et sur la figure 3, les pourcentages étant basés sur les 46 patients contactés. Parmi les patients contactés, certains n'ont pas répondu à toutes les questions par manque de temps ou par difficultés à comprendre les questions. Dans certains cas, le patient ou l'aidant n'ont pas pu être directement contactés et certaines informations n'ont donc pas pu être recueillies (notamment concernant les connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant).

Soixante-cinq pour cent des patients (n=30) étaient autonomes pour la prise de leur traitement anticoagulant, 22% (n=10) étaient assistés par un proche, la plupart du temps le conjoint, mais également les enfants ou encore un voisin, et dans 13% (n=6) des cas le médicament était donné par un infirmier au domicile du patient.

Vingt-quatre pour cent des patients étaient en possession d'un « Carnet d'information et de suivi » et 14% le complétaient.

Seulement deux patients (5%) avaient bénéficié de séances d'éducation thérapeutique.

La majorité des patients déclaraient avoir une bonne observance au traitement (soit au maximum un oubli de traitement par mois) et effectuer leur INR régulièrement (soit au maximum un oubli sur les 3 derniers mois).

Treize patients (31%) estimaient que le traitement anticoagulant était contraignant, dont neuf pour cause d'INR régulier, deux par crainte du risque thrombotique en cas d'oubli du traitement, un pour le risque d'interaction médicamenteuse et un dernier par la difficulté à couper les comprimés.

Vingt six patients (62%) avaient connaissance d'un risque d'interaction entre les AVK et certains aliments. Les réponses affirmatives étaient prises en compte si le patient savait citer un aliment connu pour entraîner une perturbation du métabolisme des AVK. Les aliments les plus souvent cités étaient dans 17 cas (68%) les choux, dans 2 cas (8%) la salade, les épinards, la tomate, et dans un cas (4%) les brocolis et les légumes verts.

Vingt-huit patients (67%) avaient connaissance d'un risque d'interaction entre certains médicaments et les AVK. Les réponses affirmatives étaient prises en compte si le patient savait citer un médicament connu pour entraîner une perturbation du métabolisme des AVK : les médicaments les plus cités étaient l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Tableau 6. Contexte de prise du traitement anticoagulant par les patients

Question posée	Réponse positive, n (%)
Modalités de prise de l'anticoagulant	
Patient autonome	30 (65)
Médicament donné par un proche	10 (22)
Médicament donné par un infirmier	6 (13)
« Carnet d'information et de suivi »*	
Mis à disposition	10 (24)
Complété	6 (14)
Notion d' « éducation thérapeutique »	2 (5)
Bonne observance au traitement	40 (95)
Traitement considéré comme contraignant	13 (31)
Test régulier en laboratoire	9 (22)
Risque thrombotique en cas d'oubli	2 (5)
Risque d'interactions médicamenteuses	1 (2)
Couper les comprimés	1 (2)
Notion d'interaction aliments/anticoagulants	26 (62)
Notion d'interaction médicaments/anticoagulants	28 (67)
INR fait régulièrement	41 (98)
Si INR anormal, qui modifie la posologie	
Le patient	8 (19)
Le médecin	30 (71)
L'infirmier	2 (5)
Ne sait pas	2 (5)
Nombre d'INR mensuel (m ± ET)	2,5 ± 2,6
INR difficile à équilibrer (>1/mois)	20 (48)

Les pourcentages sont donnés pour un effectif de 42 patients, sauf pour la première question (modalité de prise de l'anticoagulant) où l'effectif est de 46 patients.

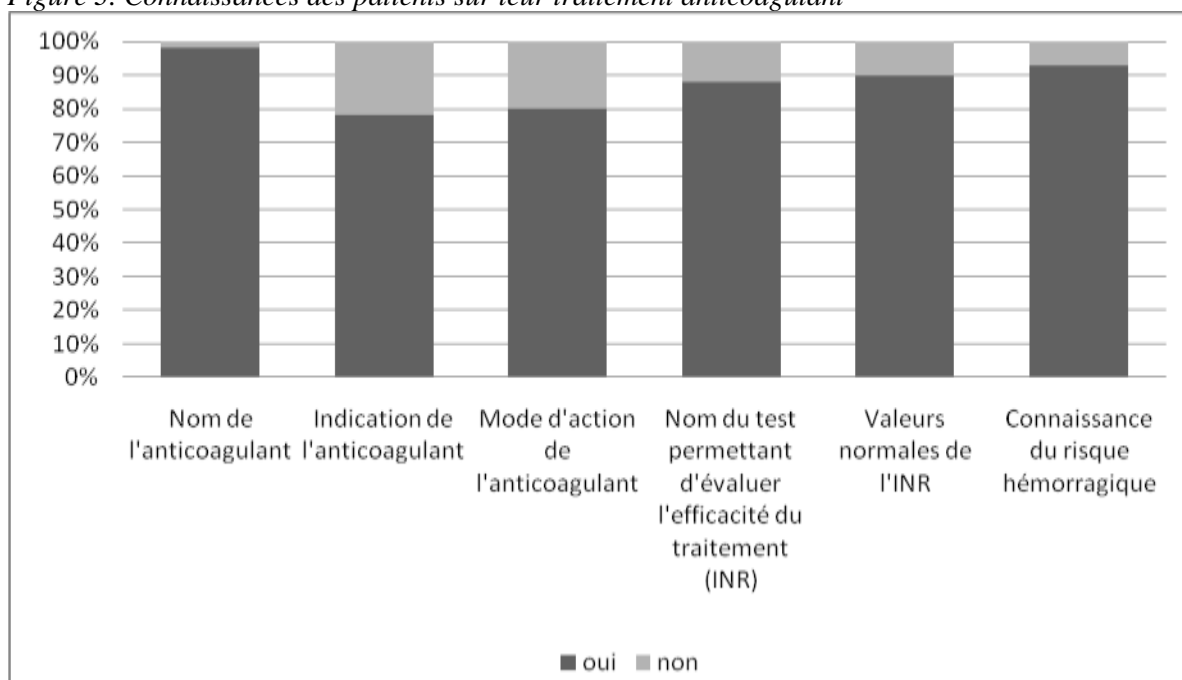
## 5. Connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant

Ces questions n'ont été posées que si les personnes contactées étaient le patient lui-même ou l'aidant. Ainsi, parmi les 46 patients ayant pu être contactés par appel téléphonique, 40 ont pu répondre aux questions portant sur la connaissance de leur traitement anticoagulant oral (figure 3).

Parmi les 40 patients (ou aidants) ayant répondu aux questions :

- 39 (98%) savaient donner le nom de spécialité de leur anticoagulant oral ;
- 31 (78%) savaient pour quelle indication ils recevaient ce traitement ;
- 32 (80%) connaissaient son mode d'action (dans la plupart des cas les patients répondaient que l'anticoagulant « fluidifiait » le sang) ;
- 35 (88%) savaient citer le nom du test permettant d'évaluer l'efficacité de l'anticoagulant (INR) ;
- 36 (90%) connaissaient les valeurs cibles de leur INR ;
- 37 (93%) des patients avaient la notion d'un potentiel risque hémorragique lors de la prise de ce type de traitement.

Figure 3. Connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant



## **B. Etudes cas-témoin**

### **1. Caractéristiques générales de tous les patients admis aux urgences**

Sur les 240 sujets consécutifs traités par anticoagulants oraux à domicile et admis aux urgences du Centre Hospitalier de Béthune entre le 1<sup>er</sup> mars et le 31 mai 2012, 59 patients (25%) l'ont été pour un évènement thrombotique ou hémorragique et 181 patients (75%) pour un autre motif. Ces 181 patients ont servi de population témoin pour cette étude, chaque cas ayant été apparié à deux témoins. Ces patients avaient un âge moyen de 75 ans ( $\pm 13$  ans) (l'âge moyen des cas était de 73 ans  $\pm 16$  ans), et un sex ratio de 0,7 (le sex ratio des cas était de 1,4). L'INR moyen de ces patients était de 2,8 ( $\pm 1,5$ ).

### **2. Evènement hémorragique**

#### **a) Description de la population**

Cette analyse de type cas-témoin comparait 37 cas d'évènement hémorragique à 74 témoins appariés sur l'âge ( $\pm 5$  ans) et le genre. L'âge moyen des patients était de 77 ans  $\pm 8$  ans et 67 % d'entre eux étaient des hommes.

Les résultats biologiques des patients lors de leur admission aux urgences sont présentés et comparés dans le tableau 7. Les INR (en valeur continue ou en classes) n'étaient pas significativement différents entre les cas et les témoins. Les résultats confirment néanmoins que le risque hémorragique augmente avec l'INR des patients. Concernant les autres variables, seule la clairance de la créatinine des cas avait tendance à être supérieure à celle des témoins ( $p=0,17$ ).

Tableau 7. Bilan biologique des cas hémorragiques et des témoins à l'entrée aux urgences

Variables	Cas		Témoins		p
	Effectif, n		Effectif, n		
INR (m ± ET)	37	3,4 ± 2,9	74	2,8 ± 1,5	0,27
INR ≥ 3, n (%)	37	9 (24)	74	24 (32)	0,37
INR ≥ 4, n (%)	37	5 (16)	74	10 (14)	0,70
INR ≥ 5, n (%)	37	5 (14)	74	6 (8)	0,50
INR ≥ 6, n (%)	37	4 (11)	74	3 (4)	0,22
TP (m ± ET), %	35	40 ± 23	71	35 ± 17	0,26
Plaquettes (m ± ET), G/L	34	287 ± 150	70	267 ± 105	0,50
Hémoglobine (m ± ET), g/dL	34	12 ± 3	71	12 ± 2	0,71
CRP (m ± ET), mg/L	28	31 ± 53	66	41 ± 53	0,41
ClCr (m ± ET), mL/min/1,73m <sup>2</sup>	34	56 ± 24	72	50 ± 22	0,17

Concernant les traitements anticoagulants des patients, ils n'étaient pas statistiquement différents sur le type d'anticoagulant, ni sur l'indication de prescription (tableau 8). Les cas avaient néanmoins tendance à recevoir un dosage de fluindione supérieur à celui des témoins ( $p=0,06$ ), et avaient tendance à être traités par anticoagulants depuis moins longtemps que les témoins (24% vs 8% des patients traités depuis moins de 1 an ;  $p=0,07$ ).

*Tableau 8. Caractéristiques du traitement anticoagulant des cas hémorragiques et de leurs témoins*

Variables	Cas		Témoins		<i>p</i>
	Effectif, n		Effectif, n		
Type d'anticoagulant, n (%)	37		74		1,00
Fluindione	32 (87)		64 (87)		
Warfarine	5 (13)		10 (13)		
Acénocoumarol	0		0		
Contexte de prescription, n (%)	36		71		0,81
Fibrillation atriale	28 (78)		56 (80)		
Évènement thromboembolique	5 (13)		8 (11)		
Valve cardiaque	2 (6)		3 (4)		
Cardiopathie ischémique	0		1 (1)		
Trouble du rythme	0		2 (3)		
Accident vasculaire cérébral	0		1 (1)		
Infarctus du myocarde	1 (3)		0		
Posologie					
Fluindione (m ± ET), mg	29	22 ± 9	43	18 ± 8	0,06
Warfarine (m ± ET), mg	5	2 ± 1	8	4 ± 3	0,12
Durée de traitement, n (%)	34		37		
Moins de 1 an	8 (24)		3 (8)		0,07
Moins de 90 jours	7 (21)		2 (5)		0,08

L'exposition des patients à des traitements pouvant potentiellement favoriser un événement hémorragique a été comparée entre les cas et les témoins (tableau 9). Le nombre d'interactions par patient n'était pas statistiquement différent entre les cas et les témoins (test global,  $p=0,54$ ). Aucune interaction médicamenteuse contre-indiquée n'a été identifiée dans les groupes comparés. Par contre les cas présentaient plus souvent une association déconseillée que les témoins ( $p=0,01$ ) (dans les quatre cas, l'association concernait la prise d'aspirine chez un patient ayant un ulcère gastroduodéal évolutif). En terme de « précautions d'emploi », les médicaments les plus souvent mis en cause étaient (cas et témoins confondus) les hypolipémiants chez 58% des patients, l'amiodarone chez 15% des patients, le paracétamol chez 12% des patients et l'allopurinol retrouvé chez 9% des patients.

Tableau 9. Médicaments pouvant potentialiser un événement hémorragique

Variables	Cas (n=36)	Témoins (n=72)	<i>p</i>
Nombre d'interaction, n (%)			0,54
0	3 (8)	10 (14)	
1	12 (33)	29 (40)	
≥ 2	21 (58)	33 (46)	
Interaction médicamenteuse, n (%)			
Contre-indiquée	0	0	1,00
Déconseillée	4 (11)	0	0,01
Précaution d'emploi	33 (89)	62 (84)	0,44
À prendre en compte	2 (5)	0	0,11



Parmi les pathologies qui, selon les données de la littérature peuvent potentiellement favoriser l'apparition d'un évènement hémorragique, on observe que le nombre de cas de cancer a tendance à être supérieur chez les cas par rapport aux témoins ( $p>0,16$ ) (tableau 10). Les cas avaient tendance par ailleurs à être moins souvent en insuffisance rénale ( $\text{ClCr}<90\text{ml/min/1,73m}^2$ ) que les témoins. Concernant les autres pathologies étudiées, comme l'hypertension artérielle, les pathologies ulcéreuses, la fibrillation atriale ou encore les antécédents d'AVC, aucune tendance ne ressortait de cette analyse.

*Tableau 10. Pathologies pouvant favoriser l'apparition d'un évènement hémorragique*

Variables	Cas		Témoins		<i>p</i>
	Effectif, <i>n</i>		Effectif, <i>n</i>		
Hypertension artérielle, n (%)	37	33 (89)	74	69 (93)	0,48
Pathologie ulcéreuse, n (%)	36	14 (39)	74	27 (36)	0,81
Fibrillation atriale, n (%)	37	28 (76)	74	57 (77)	0,87
Antécédent d'AVC, n (%)	37	4 (11)	74	12 (16)	0,44
Cancer, n (%)	37	5 (14)	74	4 (5)	0,16
$\text{ClCr} <90\text{mL/min/1,73m}^2$ , n (%)	34	30 (88)	72	68 (94)	0,08
$\text{ClCr} <60\text{mL/min/1,73m}^2$ , n (%)	34	21 (62)	72	51 (71)	0,35

**b) Facteurs de risque associés à un évènement hémorragique**

Parmi les variables sélectionnées dans la littérature comme étant souvent associées à un évènement hémorragique chez des patients exposés à un AVK (tableau 11), à savoir une insuffisance rénale, la présence d'une pathologie cancéreuse, un nombre d'interactions médicamenteuses par patients de deux ou plus, un traitement par AVK introduit depuis moins de 90 jours, un antécédent d'AVC, une hypertension artérielle, une fibrillation atriale, ou encore une pathologie ulcéreuse, aucune n'était associée de façon significative à l'apparition d'un évènement hémorragique. On notera cependant dans cette population une tendance au risque de présenter un évènement hémorragique chez les patients ayant une pathologie cancéreuse ( $p=0,20$ ). Les patients présentant une hémorragie avaient par ailleurs tendance à être moins souvent en insuffisance rénale que les autres patients ( $p=0,12$ ).

*Tableau 11. Variables associées à l'apparition d'un évènement hémorragique sous anticoagulants oraux*

Variables	Analyse bivariée		Analyse multivariée	
	OR [IC95%]	<i>p</i>	OR [IC95%]	<i>p</i>
Insuffisance rénale*	0,3 [0,05-1,4]	0,11	0,3 [0,05-1,4]	0,12
Cancer	2,5 [0,7-9,3]	0,17	2,4 [0,6-9,4]	0,20
Nombre d'interaction médicamenteuse $\geq 2$ (vs <2)	1,7 [0,7-3,9]	0,22	-	-
Traitement introduit depuis moins de 90 jours	2,3 [0,4-12,5]	0,35	-	-
Antécédents d'AVC	0,6 [0,2-2,1]	0,45	-	-
Hypertension artérielle	0,6 [0,1-2,4]	0,46	-	-
Fibrillation atriale	0,9 [0,4-2,3]	0,87	-	-
Pathologie ulcéreuse	1,1 [0,5-2,4]	0,89	-	-

\* ClCr <90mL/min/1,73m<sup>2</sup>

### 3. Evènement thrombotique

#### a) Description de la population

Cette analyse de type cas-témoin comparait 16 cas d'évènements thrombotiques à 32 témoins appariés sur l'âge ( $\pm 5$  ans) et le genre. L'âge moyen des patients était de 72 ans  $\pm 8$  ans et 31% d'entre eux étaient des hommes.

Le tableau 12 présente et compare les bilans biologiques des cas ayant présenté un évènement thrombotique à ceux de leurs témoins. Les INR des cas (en valeur continue) avaient tendance à être inférieurs à ceux des témoins ( $p < 0,08$ ). La différence entre les deux groupes comparés était plus marquée pour une valeur seuil d'INR à 1,5 (31% vs 13% ;  $p = 0,14$ ) que pour un seuil à 2 (50% vs 34% ;  $p = 0,30$ ).

Les taux de plaquettes, l'hémoglobinémie et la clairance de la créatinine étaient comparables entre les deux populations. Le taux de prothrombine avait tendance à être supérieur chez les cas par rapport aux témoins ( $p = 0,07$ ). La CRP était significativement supérieure chez les témoins par rapport aux cas.

Tableau 12. Bilan biologique des cas thrombotiques et des témoins à l'entrée aux urgences

Variables	Cas		Témoins		<i>p</i>
	Effectif, <i>n</i>		Effectif, <i>n</i>		
INR (m $\pm$ ET)	16	1,9 $\pm$ 0,7	32	2,5 $\pm$ 1,1	0,08
INR < 1,5, n (%)	16	5 (31)	32	4 (13)	0,14
INR < 2, n (%)	16	8 (50)	32	11 (34)	0,30
TP (m $\pm$ ET), %	16	51 $\pm$ 23	32	40 $\pm$ 19	0,07
Plaquettes (m $\pm$ ET), G/L	15	287 $\pm$ 72	31	267 $\pm$ 77	0,41
Hémoglobine (m $\pm$ ET), g/dL	15	13 $\pm$ 2	31	12 $\pm$ 2	0,48
CRP (m $\pm$ ET), mg/L	12	11 $\pm$ 8	31	42 $\pm$ 78	0,03
ClCr (m $\pm$ ET), mL/min/1,73m <sup>2</sup>	15	59 $\pm$ 28	32	54 $\pm$ 27	0,57

Les cas thrombotiques et leurs témoins étaient répartis de manière identique selon le type de traitement anticoagulant (tableau 13).

Le contexte de prescription, ainsi que les posologies, quel que soit l'AVK, étaient également identiques entre les deux populations.

*Tableau 13. Caractéristiques du traitement anticoagulant des cas thrombotiques et de leurs témoins*

Variables	Cas		Témoins		p
	Effectif, n		Effectif, n		
Type d'anticoagulant, n (%)	16		32		1,00
Fluindione		14 (88)		28 (88)	
Warfarine		2 (12)		3 (9)	
Acénocoumarol		0		1 (3)	
Contexte de prescription, n (%)	15		31		0,73
Fibrillation atriale		8 (53)		19 (61)	
Évènement thromboembolique		6 (40)		8 (26)	
Valve cardiaque		1 (7)		1 (3)	
Cardiopathie ischémique		0		2 (6)	
Accident vasculaire cérébral		0		1 (3)	
Posologie (moyenne ± ET), mg	15		30		
Fluindione		20 ± 9		17 ± 11	0,44
Warfarine		3 ± 2		4 ± 2	0,78
Acénocoumarol		-		4	-

**b) Facteurs de risque associés à un évènement thrombotique**

La régression logistique multivariée présentée dans le tableau 14 ne montrait pas de facteur significativement associé à un évènement thrombotique chez ces patients traités par AVK. Les patients présentant un évènement thrombotique avaient tendance à présenter plus souvent une pathologie respiratoire chronique.

*Tableau 14. Variables associées à l'apparition d'un évènement thrombotique sous anticoagulants oraux*

Variables	Analyse bivariée		Analyse multivariée	
	OR [IC95%]	<i>p</i>	OR [IC95%]	<i>p</i>
Pathologie respiratoire chronique	4,6 [0,9-23,8]	0,07	5,3 [1,0-29,1]	0,055
Pathologie cardiovasculaire chronique*	0,4 [0,07-2,2]	0,30	0,3 [0,06-1,95]	0,22
Handicap †	2,4 [0,4-15,0]	0,36	-	-
Antécédent d'évènement thrombotique	1,5 [0,4-5,6]	0,51	-	-
IMC>25 vs IMC≤25	1,6 [0,4-6,0]	0,51	-	-
Antécédent de cardiopathie ischémique	1,0 [0,2-4,3]	1,00	-	-
Cancer	-	1,00	-	-

\* Hypertension artérielle, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque, autres troubles du rythme

† Etat grabataire, troubles cognitifs

## IV. Discussion

### A. Caractéristiques des cas

#### 1. Description générale

Dans notre population de patients, 85% sont traités par fluindione et le reste par warfarine, ce qui est en accord avec les données de la littérature [45]. En 1999, l'interruption de commercialisation de la warfarine a été envisagée (sur des arguments économiques au vu du faible poids de cette molécule sur le marché français) mais quelques spécialistes se sont faits entendre afin de s'opposer à ce retrait [7]. En effet, aux Etats-Unis, la warfarine est le principal AVK prescrit et reste l'objet de tous les grands essais internationaux. L'arrêt de commercialisation en France de la warfarine aurait été une incohérence européenne : en dehors de l'Allemagne qui est dans une situation proche de celle de la France, les autres pays d'Europe l'utilisent largement et en particulier la Hollande, référence mondiale dans la qualité de la prise en charge globale des malades sous AVK. À une époque où la prise en charge des patients devrait être fondée sur le principe de l'« Evidence Based Medicine », nous pouvons nous étonner de cette disparité de prescription. La warfarine, qui est l'AVK à durée de vie la plus longue, permet une meilleure stabilité de l'anticoagulation, un respect de la zone cible de l'INR plus fréquent et ainsi une plus grande efficacité. En dehors de ces arguments scientifiques, la warfarine présente plusieurs avantages pratiques comme la présence de deux dosages, dont un faible avec possibilité de couper les comprimés, permettant une plus grande facilité d'adaptation de posologie pour les patients ayant des sensibilités extrêmes. À l'inverse, la fluindione, dérivé de l'indanedione, est susceptible d'induire des effets indésirables spécifiques tels que des réactions immuno-allergiques graves, notamment représentées par des DRESS syndromes et/ou hépatites.

Parmi les cas recueillis dans cette étude, la totalité est traitée par AVK, et aucun des patients n'est donc traité par dabigatran étexilate ou rivaroxaban. Ces anticoagulants sont actuellement peu prescrits dans la mesure où leur mise sur le marché est beaucoup plus récente. Par ailleurs, ceux-ci n'avaient pas encore d'autorisation de remboursement avant le

1<sup>er</sup> juillet 2012 dans la dernière indication qui leur avait été autorisée, c'est-à-dire la fibrillation atriale. Maintenant que ces molécules sont remboursées par la sécurité sociale, des études pharmaco-épidémiologiques mériteront d'être menées afin d'évaluer leur rapport bénéfique/risque en population réelle. En 2010, les nouveaux anticoagulants représentaient une part faible de la consommation des anticoagulants par rapport aux AVK (environ 160 000 boîtes vendues en 2010 vs 13 807 000 boîtes pour les AVK) [5]. En 2011, selon les données de l'EGB, le pourcentage des nouveaux anticoagulants oraux, parmi les patients ayant perçu au moins un remboursement d'anticoagulants, s'élevait à 2% (n = 452). L'âge moyen des patients recevant ces nouveaux anticoagulants était de 66,5 ans, ces derniers étant plus jeunes que les utilisateurs d'AVK ( $p < 0,001$ ) et 53,3% d'entre eux étant des femmes. Rappelons cependant que ces données datant de l'année 2011 sont antérieures à la commercialisation de ces molécules dans l'indication « prévention des AVC et ES au cours de la fibrillation atriale », et que cette extension d'indication devrait ainsi augmenter leur prescription.

Plus de 65% des patients inclus dans notre étude sont traités par AVK dans le cadre d'une fibrillation atriale ce qui est un peu supérieur aux données retrouvées dans la littérature française, où le chiffre est estimé à 58% [6]. Dans notre étude, 24% des patients sont traités dans le cadre de la prise en charge ou de la prévention des récurrences des événements thromboemboliques, données proches de celles de la littérature [6].

Selon les recommandations, les patients traités par anticoagulants oraux dans la prévention des récurrences d'un événement thromboembolique doivent l'être pour une durée de trois mois lorsque le facteur déclenchant identifié est transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de trois jours ou plus, ou fracture des membres inférieurs dans les trois derniers mois). Lorsque le facteur déclenchant est chronique (cancer en cours de traitement, syndrome des antiphospholipides) le traitement doit être de six mois ou plus, tant que le facteur persiste, ou en cas de maladie thromboembolique idiopathique. Dans notre étude, parmi les neuf patients traités depuis plus d'un an par un AVK en prévention de récurrence d'un événement thrombotique, aucun d'entre eux ne présentait de pathologie cancéreuse ou de syndrome des antiphospholipides, ce qui ne nous permet pas d'écarter une étiologie idiopathique et donc de critiquer ce traitement au long cours. Parmi ces patients, un seul a vu son traitement par anticoagulant suspendu après son hospitalisation (ce patient avait été admis pour un événement hémorragique).

Concernant la prise en charge des patients, et plus particulièrement l'utilisation de PPSB : au total sur les quarante patients ayant présenté un évènement hémorragique, treize d'entre eux ont reçu du PPSB. Tous ces patients ont également reçu de la vitamine K ce qui est en accord avec les recommandations. Dans les prescriptions pour lesquelles les poids de patients étaient mentionnés la posologie était respectée. La non utilisation du PPSB et son sous dosage lorsqu'il est utilisé, sont souvent décrits dans la littérature et considérés comme une réticence de prescription du fait d'une plus forte perception du risque thrombotique par rapport à une plus faible estimation du risque hémorragique [15,46]. Cependant, le risque thrombotique sous PPSB semble minime, les procédés de fabrication des PPSB rendant indétectable la présence de facteurs de la coagulation activés, limitant ainsi une hypothétique activation de la coagulation [47]. En cas d'hémorragie grave chez un patient sous AVK, le plus important n'est pas l'INR d'arrivée du patient, mais plutôt la normalisation de son hémostase. Après une dose immédiate de 1ml/kg de PPSB, la réalisation d'un INR est recommandée pour s'assurer de la réalité de la correction, mais sans perdre de temps à attendre un résultat d'INR alors que le patient saigne sous hypo coagulation. Les doses de vitamine K permettant alors l'obtention durable d'une hémostase normale sont de 5 à 10 mg. L'utilisation de la voie entérale permet, lorsqu'elle est possible, de s'affranchir de la toxicité veineuse de la vitamine K et diminue le risque d'anaphylaxie pour une même efficacité [48].

## **2. Les patients et leur traitement anticoagulant**

Dans cette étude, les patients traités par AVK semblent, d'une manière générale, bien informés sur leur traitement anticoagulant. En effet, pour la majorité des items, plus de 80% des patients répondent correctement à la question posée, à savoir : citer le nom de leur anticoagulant, l'indication dans laquelle celui-ci était introduit, son mode d'action, l'INR comme test biologique permettant d'évaluer l'efficacité de leur traitement, ses valeurs cibles et le risque hémorragique inhérent à ce traitement. Par ailleurs, 62% ont la notion d'associations aliments/ AVK à ne pas abuser et 67% la notion d'association médicament/ AVK à éviter. Ces résultats nous laissent à penser que les patients sont bien informés sur leur traitement anticoagulant comme le confirme quelques études, en particulier françaises. Une étude publiée en 2006 a évalué le niveau de connaissance de patients traités par AVK sur leur traitement anticoagulant avant et après consultation d'éducation thérapeutique [49]. Dans



cette étude le niveau de connaissance des patients lors de leur hospitalisation était légèrement plus bas que celui de nos patients : 87% des patients pouvaient citer le nom de leur AVK, 86% connaissaient le rôle de l'AVK, 68% connaissaient les associations médicamenteuses à éviter et 32% les aliments dont il ne fallait pas abuser. Selon Saligari et al. 60 à 90% des patients connaîtraient le nom, le rôle et l'indication de leur traitement anticoagulant [43]. Dans la littérature, les deux notions les moins bien connues par les patients sont le risque de sur et de sous-dosage du traitement. Tang et al. ont observé que seulement 30% des patients connaissaient les risques d'un sur ou d'un sous-dosage [50]. Les différentes études sur ce sujet s'accordent sur le fait qu'il faudrait accentuer l'éducation des patients sur ces données précises, en particulier par des programmes éducatifs, comme cela est proposé dans les CAC. Ces structures existent aux Etats-Unis et en Europe, en particulier en Hollande où 90% des patients sous AVK sont suivis dans ces cliniques. Les personnes ayant participé à ces programmes éducatifs sont moins exposés aux complications thromboemboliques ou hémorragiques des AVK et sont aptes à gérer par elles-mêmes leur traitement anticoagulant en suivant leurs résultats biologiques [22,51]. Lee et al. ont montré que 10% des patients sous AVK ayant été éduqués sont réadmis aux urgences dans les 90 jours après leur sortie de l'hôpital pour embolie pulmonaire ou saignements majeurs vs 30% dans une cohorte de patients n'ayant pas suivi de formation [52]. Il paraît donc indispensable que les patients soient informés le plus tôt possible après l'instauration de leur traitement. D'autres auteurs ont montré que les complications thromboemboliques liées à un sous-dosage ou les complications hémorragiques majeures liées à un surdosage en AVK diminuaient de respectivement de 72% et 59% chez les malades ayant suivi les programmes d'éducation thérapeutique [53]. Dans notre étude, seuls deux des patients ayant été interrogés avaient suivi des séances d'éducation thérapeutique.

Dans cette analyse, seulement 24% des patients sont en possession d'un « Carnet d'information et de suivi » et 60% d'entre eux complètent ce carnet. Ce document, élaboré par l'AFSSaPS en 2004 (dernière mise à jour datant du 20 juillet 2012) permet aux patients de noter régulièrement les résultats de leurs INR. Les études d'impact réalisées en 2007 montraient qu'environ un patient sur deux possédait ce carnet, ce qui représentait environ 250000 carnets [13]. Ces carnets bénéficiaient d'appréciations favorables et semblaient avoir une influence positive sur la connaissance des traitements. Malgré la dernière mise à jour de ce carnet par l'ANSM, il n'est pas exclu que cette campagne d'information s'essouffle, expliquant la faible proportion de patients en possession de ces carnets dans notre analyse.

Selon les études, tous traitements confondus, 26 à 59% des patients ne sont pas observants [54]. Les données sont meilleures concernant l'observance des anticoagulants oraux, la non observance concernant, selon les études, 10 à 26% des patients [55-57]. L'observance des patients de notre étude peut être considérée comme bonne par comparaison aux données de la littérature. L'absence d'adhérence au traitement anticoagulant est une cause de perturbation de l'INR : les patients non adhérents au traitement ont un INR 0,23 à 0,4 fois plus souvent perturbé que les patients ayant une bonne adhérence au traitement [58,59]. Les patients les moins adhérents aux traitements anticoagulants sont ceux ayant les posologies les plus complexes, les patients jeunes ou très âgés, les hommes, ou encore ceux n'ayant pas d'antécédents d'AVC ou d'AIT [55,60,61]. Dans une étude comparant des patients adhérents à leur traitement anticoagulant et des patients non adhérents, ces derniers se plaignaient plus fréquemment du fait que ce traitement détériorait leur qualité de vie, qu'il les limitait dans leur activité physique, qu'ils étaient inquiets du risque hémorragique, et qu'ils devaient effectuer des tests réguliers en laboratoire [55]. A l'inverse, les patients adhérents au traitement étaient plus souvent conscients du bénéfice apporté par ce traitement et avaient plus souvent la notion de son mécanisme d'action.

Selon les informations recueillies auprès des patients, il semblerait que l'un des principaux facteurs rendant ce traitement contraignant soit l'obligation de faire le test de l'INR régulièrement au laboratoire, comme rapporté dans l'étude de Arnsten et al [55]. Cette contrainte pourrait être contournée par l'auto surveillance des patients grâce à l'utilisation d'appareils d'auto mesure. Ces appareils permettent d'afficher en quelques minutes la valeur de l'INR du patient à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Cette méthode est utilisée depuis de nombreuses années dans divers pays d'Europe (Suisse, Italie, Allemagne, Espagne, Grande Bretagne, Suède et Danemark), aux Etats-Unis et en Australie [62]. En France, deux appareils d'auto mesure sont en vente dans les officines depuis fin 2008 (INRatio® commercialisé par HemoSense et le CoaguChek S® commercialisé par Roche Diagnostic). Ces appareils sont cependant chers (CoaguChek S® : 790 euros TTC, boîte de 24 bandelettes : 114 euros TTC et INRatio® : 690 euros TTC, boîte de 12 bandelettes : 60 euros TTC) et non remboursés par la sécurité sociale (sauf chez les enfants de moins de 18 ans). Même si le bénéfice de ceux-ci au niveau du confort, de la qualité de vie, de l'autonomie des patients et de leur compliance, n'a plus à faire ses preuves, la résistance des laboratoires

d'analyses et les systèmes d'éducation des patients encore assez peu répandus ne faciliteront pas le déploiement de ces dispositifs [63-64].

Al Hajje et al. ont montré dans une étude cas-témoins, où les cas étaient des patients sous AVK hospitalisés pour un évènement hémorragique et les témoins des patients sous AVK hospitalisés pour un autre motif, qu'un schéma posologique compliqué (défini par des doses d'AVK variables selon les jours), était un facteur majorant le risque de survenue d'hémorragie [65]. Dans notre étude, 35% des cas présentaient une posologie en AVK complexe (définie par plus de deux prises par jour ou une posologie différente selon les jours).

## **B. Comparaison des cas et des témoins**

### **1. Evènement hémorragique**

Les résultats de l'étude cas-témoin ne montre pas de facteur de risque significativement associé à l'apparition d'un évènement hémorragique dans cette population de patients sous AVK. La littérature est riche en études s'intéressant à ces facteurs de risque chez les patients traités par anticoagulants et en particulier par AVK.

Dans la 8<sup>ème</sup> édition des recommandations émises par l'ACCP (American College of Chest Physicians) datant de 2008, les quatre principaux facteurs de risque hémorragiques sous AVK sont l'intensité de l'anticoagulation, les co-morbidités, les interactions médicamenteuses et la durée du traitement [66]. L'intensité de l'anticoagulation, évaluée par l'INR, semble être le facteur de risque le plus important. Les études le confirmant sont nombreuses : certains auteurs retrouvent une augmentation des évènements hémorragiques dès le seuil d'INR à 2 [67], d'autres pour un seuil plus élevé, la plupart du temps à 3 [68]. Pour d'autres auteurs, deux patients sur trois ayant un motif d'admission lié à un accident hémorragique avaient un INR supérieur à 5. Les résultats de notre étude sont en accord avec les données de la littérature et s'accordent sur le fait que le risque de présenter un évènement hémorragique augmente avec le niveau de l'INR. Il semblerait par ailleurs que les fluctuations de l'anticoagulation, traduites par des variations de l'INR, soient associées, elles-aussi, à une augmentation du risque hémorragique, indépendamment de l'INR moyen [69]. Le temps passé dans les valeurs cibles de l'INR est donc une variable qui a toute son importance : une méta-analyse publiée en 2004 permettait d'estimer, dans une population traitée par warfarine dans le cadre d'une fibrillation atriale, avec un INR cible compris entre 2 et 3, que les patients passaient 61% de leur temps dans la zone cible, 13% au dessus d'un INR à 3 et 26% en dessous d'un INR à 2 [68]. Ces études rappellent ainsi tout l'intérêt du contrôle et du suivi régulier de l'INR et soulèvent la question de l'utilité des appareils d'auto-mesure de l'INR.

Concernant les co-morbidités pouvant favoriser l'apparition d'un évènement hémorragique, parmi les pathologies les plus souvent mises en causes, on notera :

- les antécédents d'évènement hémorragiques [70,71]. Dans notre analyse, cette variable n'a pas été prise en compte car ces données n'étaient pas

systématiquement décrites dans les antécédents énoncés dans les courriers de sortie des patients ;

- plus précisément la présence d'un ulcère gastroduodéal [36,65,70] ;
- l'hypertension artérielle [72-74] ;
- un antécédent d'AVC ischémique [65,70,73] ;
- un diabète [72] ;
- une insuffisance rénale [65,67,69-71] ;
- les pathologies cancéreuses [22,36,71,75,76].

L'âge est par ailleurs reconnu comme un facteur de risque indépendant d'hémorragie sous AVK : une étude menée par Pengo et al. montrait qu'un âge supérieur à 75ans était un facteur indépendant de présenter un évènement hémorragique (RR=6,6 ;  $p=0,032$ ) [23].

Vandermeerj et al. montraient que les femmes présentaient un risque supérieur d'évènements hémorragiques mineurs lors de la prise d'AVK [59], mais la plupart des autres études ne retrouvent pas d'association entre le genre des patients et le risque de présenter un évènement hémorragique [23,36,67].

Les interactions médicamenteuses font également partie des facteurs pouvant influencer un évènement hémorragique sous AVK. L'effet général de la plupart des interactions avec les anticoagulants est une élévation de l'INR, expliquant l'augmentation du risque hémorragique [77]. Certaines études se sont intéressées de près à ces expositions, comme l'équipe de Suh et al. ayant montré que les patients exposés à ces médicaments présentaient plus souvent des évènements hémorragiques que les patients non exposés (OR=1,26 ;  $p=0,047$ ) [78]. La majorité des patients de cette étude (environ 80%) était exposée à une interaction médicamenteuse. Dans cette même étude, le risque de présenter un évènement hémorragique augmentait avec le nombre d'interaction médicamenteuse identifié pour chaque patient. De nombreuses études s'accordent avec ces résultats et les médicaments les plus souvent rapportés sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les autres anticoagulants, les antibiotiques, les antiagrégants plaquettaires [78-80].

Dans notre étude, comme dans celles de la littérature, la majorité des patients présentaient au minimum une interaction médicamenteuse (toute type d'interaction confondue) entre leur traitement par AVK et leurs autres médicaments.

Les résultats portant sur les données concernant la prise de médicaments autres que les AVK doivent être considérés avec précaution dans cette étude, comme dans beaucoup d'autres études cas-témoin. En effet, pour les cas, une partie des informations concernant les médicaments pris par les patients est issue des dossiers patients, et a pu être complétée lors de nos appels aux patients. Ces appels nous ont permis de recueillir les médicaments de type conseils ou d'automédication qui ne sont pas systématiquement identifiés dans les courriers de sortie. Ces informations n'ont donc pas pu être recueillies auprès des témoins ; on peut ainsi s'attendre à une moins bonne précision de l'information chez les témoins de cette étude par rapport aux cas. Cette remarque est cependant modérée par le fait que si les patients sont, comme l'ont montré les résultats de cette étude, assez bien au courant de leur traitement anticoagulant, ils ne semblaient pas autant soucieux des autres traitements pris.

Certaines études montrent que le risque de présenter un évènement hémorragique est fortement augmenté durant les 90 premiers jours de traitement par AVK [22,65,67]. Dans l'une de ces études, la probabilité de présenter un évènement hémorragique sous AVK pendant cette période était six fois plus élevée que lors d'un traitement prolongé (OR=5,83 ;  $p=0,0064$ ). En effet, la période d'initiation du traitement expose particulièrement les patients aux surdosages et aux complications : ceci pourrait s'expliquer par une surveillance insuffisante de l'INR et/ou par une difficulté des prescripteurs à l'équilibrer pendant cette période. Les résultats de notre étude allaient également dans ce sens : 21% des cas vs 5% des témoins étaient traités depuis moins de 90 jours par un AVK ( $p=0,08$ ).

## 2. Evènement thrombotique

L'étude cas-témoin permettant d'identifier les facteurs de risque associés à un évènement thrombotique lors d'un traitement par AVK n'a pas mis en évidence de variable significativement associée à cet évènement. Les patients ayant présenté un évènement thrombotique avaient cependant tendance à présenter plus souvent une pathologie respiratoire chronique que les témoins. 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 [35]. 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 (IMC>25) ou un handicap, n'étaient pas associés à l'apparition d'un évènement thrombotique.

Parmi les autres facteurs de risque d'évènement thrombotique les plus décrits sous traitement par AVK, la présence d'une pathologie cancéreuse semble être la plus souvent rapportée : le risque pourrait augmenter de 2 à 6 fois selon les études [35,36,42,75]. Le niveau du risque varie selon la présence d'un traitement par chimiothérapie et le niveau d'extension du cancer. Le mécanisme impliqué dans cet effet n'est à ce jour pas clairement identifié : il pourrait être lié à la formation de facteurs pro-coagulants comme le facteur tissulaire ou les activateurs de la cystéine protéase du facteur X. Dans notre analyse, aucun des cas ne présentait de pathologie cancéreuse.

Viennent ensuite les pathologies cardiovasculaires chroniques qui sont reconnues comme étant un facteur de risque de présenter un évènement thrombotique [35]. Dans notre analyse, il a semblé judicieux de forcer cette variable (comprenant l'hypertension artérielle, la fibrillation atriale, l'insuffisance cardiaque et les autres troubles du rythme) dans l'analyse multivariée dans la mesure où celle-ci pouvait être considérée comme un facteur de confusion.

La littérature, par ailleurs pauvre sur ce sujet, cite également parmi les facteurs de risque d'évènement thrombotique : un faible niveau d'anticoagulation, en particulier pour des

INR inférieurs à 2 ou encore un âge supérieur à 70 ans. Les résultats de notre étude sont en accord avec les données concernant le risque de présenter un évènement thrombotique et un faible niveau d'anticoagulation : le risque a en effet tendance à augmenter pour un INR inférieur à 1,5.



## C. Points forts de l'étude

Les données recueillies directement auprès des patients lors des appels téléphoniques, souvent inaccessibles à partir des dossiers médicaux, sont riches en informations. Ces appels ont permis de décrire en détail :

- le contexte de prise du traitement anticoagulant par les patients. Ces informations sont cruciales dans la compréhension de leur prise en charge et peuvent être des pistes à une meilleure compréhension de la iatrogénie due aux AVK. Elles traduisent la relation directe qu'ont les patients avec leur traitement anticoagulant ;
- les connaissances des patients sur leur traitement anticoagulant. Les questions posées se voulaient simples, compréhensibles, précises et correspondaient aux informations de base à avoir dans le cadre d'un traitement anticoagulant.

L'une des originalités de cette étude est de s'être également intéressée aux événements thrombotiques survenant chez des patients anticoagulés. Ce type de recueil est rare et le nombre de publications dans la littérature est à l'image de l'intérêt apporté à cette problématique, qui ne devrait pas être sous estimée.

L'étude cas-témoin est reconnue pour présenter un intérêt dans les questions où les événements sont rares et lorsque plusieurs facteurs de risque veulent être étudiés. Dans notre cas, ce type d'analyse correspondait bien à la problématique posée, en particulier pour les événements thrombotiques.

Dans une étude cas-témoin, trois types de biais sont à craindre :

- un biais de sélection : situation fréquemment rencontrée dans les études réalisées en milieu hospitalier, où les patients (les cas mais plus souvent les témoins) ne seraient pas représentatifs de la population cible. Dans cette étude, les témoins étaient *a priori* issus de la même population que les cas et ont été identifiés de manière identique via les INR issus du laboratoire d'analyse du Centre Hospitalier de Béthune. La représentativité de ces sujets par rapport à la population cible (population du Nord Pas-de-Calais) semble correcte au vu de la polyvalence médicale du Centre Hospitalier de Béthune ;

- un biais d'information ou de mesure traduisant des erreurs de mesure sur l'exposition. Les dossiers de tous les cas ont été vérifiés afin de confirmer leur admission pour un événement hémorragique ou thrombotique. Le biais de mémorisation est un biais d'information particulièrement fréquent dans ce type d'étude, or, les informations utilisées dans ces deux études cas-témoin sont issues des dossiers médicaux des patients et non des données colligées lors des appels téléphoniques (hormis les données concernant les co-prescriptions) ;
- le biais de confusion, lié à l'influence de tiers facteurs sur l'association entre l'exposition et la maladie et pouvant modifier l'estimation de l'association entre les deux. L'appariement sur l'âge et le genre nous permettait de rendre les deux populations comparables sur ces variables de confusion, qui restent discutées dans la littérature. Les autres potentiels facteurs de confusion ont été pris en compte dans l'analyse.

## **D. Limites de l'étude**

Cette étude avait pour but d'identifier et d'étudier les cas d'évènements thrombotiques ou hémorragiques de patients traités par anticoagulants oraux. Ce projet se voulait original par l'inclusion espérée de patients traités par de nouveaux anticoagulants oraux. Or aucun des cas identifiés n'était traité par un de ces médicaments. Cette étude se déroulait d'une part trop tôt après l'obtention de l'AMM du Pradaxa® et du Xarelto® dans l'indication prévention des AVC et des ES dans la fibrillation atriale et surtout avant le remboursement, en juillet 2012, du Pradaxa® à 150 mg (dosage recommandé dans la plupart des cas).

Deux patients sous Pradaxa® ont cependant été identifiés dans cette étude mais ils comptaient parmi les témoins. Aucun « cas » traité par l'un des nouveaux anticoagulant oral n'ayant été identifié, ces deux témoins ont été exclus lors de l'appariement afin d'homogénéiser les groupes à comparer.

La première partie de cette étude concernant la description des patients est marquée par la forte proportion de données manquantes en particulier concernant les données recueillies lors des appels téléphoniques. En effet, sur les 59 sujets de l'étude, 46 patients, aidants ou proches ont pu être contactés et tous n'ont pas pu répondre à toutes les questions : en effet dans quelques cas le proche avec lequel nous sommes entrés en contact ne savait pas évaluer les connaissances du patient sur son traitement anticoagulant, ou le patient n'a pas pris le temps de répondre à ces questions. Par ailleurs, notons dans les analyses cas-témoin que les données manquantes, plus fréquentes chez les témoins, ont pu avoir tendance à surestimer le rôle de certains facteurs de risque.

Dans les deux études cas-témoin, les cas et les témoins ont été appariés sur l'âge ( $\pm 5$  ans) et le genre. Ces règles d'appariement nous ont obligés à exclure sept cas (quatre évènements hémorragiques et trois évènements thrombotiques) au vu des âges extrêmes des patients, aucun témoin correspondant n'étant disponible dans cette population. L'exclusion de ces sept cas a diminué la puissance de cette analyse, alors que l'effectif était déjà faible. Par ailleurs, le faible nombre de cas présents dans chaque analyse, en particulier pour les cas thrombotiques, limite la puissance de l'analyse statistique.

Certaines variables n'ont pas été prises en compte dans l'analyse (comme la consommation tabagique ou la consommation d'alcool) car elles n'étaient pas systématiquement précisées dans les dossiers des patients.

Enfin, notons que la grande majorité des études, rarement françaises, portent sur des patients traités par des dérivés coumariniques et en particulier la warfarine. La fluindione est donc absente de ces études et cette problématique mériterait certainement d'être approfondie (les facteurs de risque sont-ils différents chez les patients sous dérivés coumariniques *vs* les indanediones ?).

## **E. Perspectives**

Cette étude pilote menée sur trois mois nous a permis d'évaluer la faisabilité et surtout les limites de ce type d'étude. Elle sera, d'ici quelques mois, renouvelée dans le service des urgences du Centre Hospitalier de Béthune, sur une plus longue période afin d'améliorer la puissance statistique des analyses. Il sera alors intéressant de comparer les résultats actuels à ceux obtenus, en particulier sur l'évolution des traitements anticoagulants mis en cause dans ces événements (au vu de l'arrivée récente sur le marché du Pradaxa® et du Xarelto® dans l'indication prévention des AVC et ES dans la fibrillation atriale), sur leur sévérité et les facteurs de risque associés.

Ces projets sont en accord avec la volonté du Centre Hospitalier de Béthune de développer son activité autour de la iatrogénie des traitements anticoagulants, à travers des ateliers de formation, de mise à jour des connaissances, ou encore par la future mise en place de séances d'éducation thérapeutique.

## **V. Conclusion**

Même si les dernières données disponibles sur la iatrogénie liée aux AVK montrent que la part des effets indésirables évitables a diminué et qu'elle ne représente plus qu'un quart des effets indésirables imputables aux AVK, il importe de continuer à améliorer les conditions de prescriptions et de suivi de ces traitements, ainsi que la connaissance qu'en ont les patients, notamment par de l'éducation thérapeutique. Les 60 ans de recul, d'expérience et de connaissance que nous avons sur ces molécules doivent nous faire réaliser combien ces traitements sont complexes et combien il est encore à ce jour difficile de les maîtriser. Ainsi, l'arrivée sur le marché des nouveaux anticoagulants oraux et l'extension de leurs indications, soulève dès à présent de nouvelles problématiques qui mériteront toute l'attention des professionnels de santé.

## Références

- [1] 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 Nov-Dec;12(6):389-99.
- [2] Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):432-49.
- [3] Lévesque H. [Historical review of anticoagulant therapy]. *Rev Med Interne*. 2004 Sep;25 Suppl 3:S315-7.
- [4] 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 Jul;71(7):2730-3.
- [5] ANSM, Rapport thématique, juillet 2012. [internet]. Consulté le 31 août 2012. Disponible 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).
- [6] Jaussaud R, Grivel T. [Prothrombin complex concentrate or treatment of a iatrogenic disease]. *Rev Med Interne*. 2010 Dec;31(9 Suppl):H17-21.
- [7] Drouet L, Fiessinger JF, Boneu B, Decousus H. Mobilisation pour les AVK. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2000 ;12(6) :347-9.
- [8] Tremey J. Epidemiology of hemorrhagic stroke in patients on anti-vitamin K. *Journal Européen des urgences*. 2009;22:51-54.
- [9] 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 Sep;64(3):292-303.
- [10] van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010 Jun;103(6):1116-27.
- [11] Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Thérapie*. 1999 Jan-Feb;54(1):21-7.
- [12] 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 Apr 15;320(7241):1036.

- [13] ANSM, Les matinées de la presse, 25 septembre 2008. [internet]. Consulté le 31 août 2012. Disponible sur : <[https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:Tvn51teRx7cJ:ansm.sante.fr/content/download/15332/179623/version/2/file/fiche\\_presse\\_avk\\_emir.pdf+%C3%A9tude+emir&hl=fr&gl=fr&pid=bl&srcid=ADGEESg4xPQOIZEq2PzVAwksp6NyEcdaMtEf-TCI5AIA-T9fULwqf9Fyy9VkM\\_0bDI\\_LNN5jYeZuBBIA3d4jmq7VkSeL9q2L\\_x8K8GOi1O4TyWrA8anJ54uY38elcnpEqWqeCAqyd5l6&sig=AHIEtbSFzXIkDvTlcf7nGjrJzc6qV8ybKA](https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:Tvn51teRx7cJ:ansm.sante.fr/content/download/15332/179623/version/2/file/fiche_presse_avk_emir.pdf+%C3%A9tude+emir&hl=fr&gl=fr&pid=bl&srcid=ADGEESg4xPQOIZEq2PzVAwksp6NyEcdaMtEf-TCI5AIA-T9fULwqf9Fyy9VkM_0bDI_LNN5jYeZuBBIA3d4jmq7VkSeL9q2L_x8K8GOi1O4TyWrA8anJ54uY38elcnpEqWqeCAqyd5l6&sig=AHIEtbSFzXIkDvTlcf7nGjrJzc6qV8ybKA)>.
- [14] 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 3;329(7456):15-9.
- [15] Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K : à propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgence pratique*. 2002;54:3-5.
- [16] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Dec 2;139(11):893-900.
- [17] HAS. Octaplex. Avis de la Commission de Transparence. 22 juin 2005. [internet] Consulté le 26 juillet 2012. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031904.pdf>>.
- [18] 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 Dec;126(6):1938-45.
- [19] 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 Nov 16;141(10):745-52.
- [20] 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 Sep 11;349(11):1019-26.
- [21] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):635-41.
- [22] 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*. 1996 Aug 17;348(9025):423-8.



- [23] 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 Mar;85(3):418-22.
- [24] ANSM, Communiqué de Presse, 27 avril 2012. [internet]. Consulté le 23 juillet 2012. Disponible 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>.
- [25] FDA. Drug Safety Communication: safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). December 7, 2011. [internet]. Consulté le 2 janvier 2012. Disponible sur : <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm#sa> >.
- [26] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011 Jan 18;123(2):131-6.
- [27] Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother.* 2012 Apr;46(4):e10.
- [28] 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 Jun;46(6):e14.
- [29] Fellows SE, Rosini JM, Curtis JA, Volz EG. Hemorrhagic Gastritis with Dabigatran in a Patient with Renal Insufficiency. *J Emerg Med.* 2012 May 15.
- [30] Kernan L, Ito S, Shirazi F, Boesen K. Fatal gastrointestinal hemorrhage after a single dose of dabigatran. *Clin Toxicol (Phila).* 2012 Aug;50(7):571-3.
- [31] 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 Sep;126(3 Suppl):287S-310S.
- [32] 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.* 2008 May;39(5):1482-6.
- [33] Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997 May 22;336(21):1506-11.

- [34] Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1999 Feb 6;353(9151):479-85.
- [35] 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 Dec 11-25;160(22):3431-6.
- [36] 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 Aug;70(8):725-33.
- [37] 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 Apr 24;166(8):853-9.
- [38] Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation-related severe bleeding in the emergency department. *Intensive Care Med*. 2009 Aug;35(8):1444-8.
- [39] Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing*. 1991 May;20(3):217-20.
- [40] Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2001 Feb;17(1):1-13.
- [41] 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 Sep 1;96(5):1816-9.
- [42] Prandoni P, Lensing AW, 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 Nov 15;100(10):3484-8.
- [43] Saligari E, Belle L, Berry C, Gonod M, Poiré V, Picard A, et al. Evaluation of an education program of patients undergoing oral anticoagulation treatment. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2003 Nov;52(5):297-301.
- [44] Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Münster AM, Magalhães A, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1505-9.
- [45] Jaussaud R, Grivel T. [Prothrombin complex concentrate or treatment of a iatrogenic disease]. *Rev Med Interne*. 2010 Dec;31(9 Suppl):H17-21.

- [46] Vigué B, Tremey B, Tazarourte K. Hémorragies sous antivitamines K : les freins la prescription du PPSB, mythes et réalités. JEUR. 2007; 20:1S1-1S9.
- [47] Tremey B. Accidents hémorragiques sous AVK : actualités sur les modalités de prise en charge en 2008. [internet]. Consulté le 30 août 2012. Disponible sur : <[http://188.165.43.187/IMG/pdf/Vendredi21mars\\_HA1\\_12h15\\_Tremey.pdf](http://188.165.43.187/IMG/pdf/Vendredi21mars_HA1_12h15_Tremey.pdf). >
- [48] Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. Am J Cardiovasc Drugs. 2004;4(1):43-55.
- [49] Labrosse H, Vantard N, Garcia K, Leboucher G, Charpiat B. [Pharmaceutical counselling and evaluation of the knowledge of hospitalized patients treated with anti-vitamin K drugs]. Ann Pharm Fr. 2006 Sep;64(5):344-9.
- [50] Tang EO, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, Chan TY. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. Ann Pharmacother. 2003 Jan;37(1):34-9.
- [51] Léger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, et al. [Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events: a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease]. J Mal Vasc. 2004 Jul;29(3):152-8.
- [52] Lee YP, Schommer JC. Effect of a pharmacist-managed anticoagulation clinic on warfarin-related hospital readmissions. Am J Health Syst Pharm. 1996 Jul 1;53(13):1580-3.
- [53] Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. Arch Intern Med. 1998 Aug 10-24;158(15):1641-7.
- [54] Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. Postgrad Med J. 2001 Nov;77(913):703-7.
- [55] Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. Am J Med. 1997 Jul;103(1):11-7.
- [56] Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet. 1989 Jan 28;1(8631):175-9.
- [57] [No authors listed]. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. N Engl J Med. 1995 Jul 6;333(1):5-10.

- [58] Hixson-Wallace JA, Dotson JB, Blakey SA. Effect of regimen complexity on patient satisfaction and compliance with warfarin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001 Jan;7(1):33-7.
- [59] van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*. 1993 Jul 12;153(13):1557-62.
- [60] Chisholm MA. Enhancing transplant patients' adherence to medication therapy. *Clin Transplant*. 2002 Feb;16(1):30-8.
- [61] Rudnicka AR, Ashby D, Brennan P, Meade T. Thrombosis prevention trial: compliance with warfarin treatment and investigation of a retained effect. *Arch Intern Med*. 2003 Jun 23;163(12):1454-60.
- [62] Leger P, Cambus JP. Les cliniques d'anticoagulants. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2003;15:288-90.
- [63] Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):404-11.
- [64] Gardiner C, Williams K, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br J Haematol*. 2005 Jan;128(2):242-7.
- [65] Al Hajje AH, Calop N, Bosson JL, Calop J, Allenet B. [Which factors are associated to hemorrhagic adverse drug events related to antivitamin K?]. *Ann Pharm Fr*. 2010 Jan;68(1):36-43.
- [66] 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.
- [67] Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*. 1993 Apr 1;118(7):511-20.
- [68] 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 Dec;126(6):1938-45.

- [69] [No authors listed] Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996 Sep 7;348(9028):633-8.
- [70] Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998 Aug;105(2):91-9.
- [71] White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med*. 1999 Nov;107(5):414-24.
- [72] Ariesen MJ, Tangelder MJ, Lawson JA, Eikelboom BC, Grobbee DE, Algra A; Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study Group. Risk of major haemorrhage in patients after infrainguinal venous bypass surgery: therapeutic consequences? The Dutch BOA (Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin) Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Aug;30(2):154-9.
- [73] Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989 Aug;87(2):144-52.
- [74] Lundström T, Rydén L. Haemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med*. 1989 Feb;225(2):137-42.
- [75] Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging*. 1999 Apr;14(4):303-12.
- [76] Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999 Mar 8;159(5):457-60.
- [77] 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.
- [78] Suh DC, 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.
- [79] Hauta-Aho M, Tirkkonen T, Vahlberg T, Laine K. The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients. *Ann Med*. 2009;41(8):619-28.

[80] Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm.*

# Annexes

## Annexe 1 : fiche de recueil des Cas

<b>ACCIDENTS HEMORRAGIQUES ET THROMBOTIQUES</b> sous anticoagulants oraux à domicile admis au service des urgences du CH de Béthune	
<b>PATIENT</b>	Nom/Prénom _____ / ____ Numéro de téléphone _____ Date de naissance _____ Genre Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Taille (cm) _____ Poids (kg) _____ IMC (kg/m <sup>2</sup> ) _____ Maison de retraite / EHPAD : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Date d'hospitalisation _____	
Motif d'hospitalisation Accident hémorragique <input type="checkbox"/> ..... Accident thrombotique <input type="checkbox"/> .....	
Durée de l'hospitalisation aux urgences _____ j	
Transfert .....	
Date de sortie _____	
<b>BIOLOGIE le jour de l'admission (date ____ / ____ / ____)</b>	
INR _____	
TP (%) _____	
Hb (g/L) _____	
Plaquettes (G/L) _____	
CRP (mg/L) _____	
Créatininémie (mg/L) _____	
<b>PRISE EN CHARGE</b>	
Vitamine K Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Si oui, voie : _____ dosage : _____ durée : _____	
PPSB Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Si oui, spécialité : _____ dosage : _____ durée : _____	
Culots plaquettaires Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Si oui, dosage : _____ durée : _____	
Plasma frais congelé Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Si oui, dosage : _____ durée : _____	
Autres _____	
Evolution traitement anticoagulant _____	
<b>ANTICOAGULANT A DOMICILE</b>	
<input type="checkbox"/> AVK	
Indication _____ Posologie _____ Début _____ Arrêt _____	
<input type="checkbox"/> Dabigatran étexilate	
Indication _____ Posologie _____ Début _____ Arrêt _____	
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban	
Indication _____ Posologie _____ Début _____ Arrêt _____	

**ANTECEDENTS**

HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Insuf. hépatique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète type I	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	BPCO	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète type II	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Démence	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Dyslipidémie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Episode inf. aigu	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Déshydratation	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	IRC	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Autres pathologies : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**TRAITEMENTS CONCOMITANTS**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**CONNAISSANCES DU PATIENT SUR SON TRAITEMENT ANTICOAGULANT**

Appel le \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Personne contactée \_\_\_\_\_

1 • Prend le médicament seul ? oui non

2 • Contexte social/psy particulier (dépression, anorexie, exogénose, troubles cognitifs /comportement - aide à domicile, précarité, handicap, difficultés d'alimentation) ? oui non

3 • Compréhension du traitement?

Nom \_\_\_\_\_  
 Indication \_\_\_\_\_  
 Utilité \_\_\_\_\_  
 Examen \_\_\_\_\_  
 Valeurs cibles \_\_\_\_\_

4 • Mise à disposition d'un carnet ?      oui non      Si oui, le remplit-il ?      oui non

5 • Notion d'éducation thérapeutique ?      oui non

6 • Connaissance des risques hémorragiques ?      oui non

7 • Bonne observance (*pas plus d'un oubli par mois*) ?      oui non

8 • Traitement contraignant ?      oui non      Si oui, pourquoi ? \_\_\_\_\_

9 • Notions d'interactions / aliments ?      oui non      Si oui, lesquels ? \_\_\_\_\_

10 • Notions d'interactions / médicaments ?      oui non      Si oui, lesquels ? \_\_\_\_\_

11 • Suivi régulier par INR (*pas plus d'un oubli tous les trois mois*)?      oui non      Si oui, fréquence ? \_\_\_\_\_ par mois

12 • Si l'INR n'est pas dans les normes, qui modifie la posologie ? \_\_\_\_\_



Annexe 2 : fiche de recueil des Témoins

<b>Patients sous anticoagulants oraux à domicile admis au service des urgences du CH de Béthune HORS ACCIDENTS HEMORRAGIQUES ET THROMBOTIQUES</b>					
<b><u>PATIENT</u></b>	Nom/Prénom	_____ / _____			
	Date de naissance	_____			
	Genre	Homme <input type="checkbox"/>	Femme <input type="checkbox"/>		
	Taille (cm)	_____	Poids (kg)	_____	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) _____
	Maison de retraite / EHPAD :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>		
	Date d'hospitalisation	_____			
	Motif d'hospitalisation	_____			
	Transfert	_____			
	Date de sortie	_____			
<b><u>ANTICOAGULANT A DOMICILE</u></b>					
	<input type="checkbox"/> AVK				
	Indication _____	Posologie _____	Début _____	Arrêt _____	
	<input type="checkbox"/> Dabigatran étexilate				
	Indication _____	Posologie _____	Début _____	Arrêt _____	
	<input type="checkbox"/> Rivaroxaban				
	Indication _____	Posologie _____	Début _____	Arrêt _____	
<b><u>BIOLOGIE le jour de l'admission (date ____ / ____ / ____)</u></b>					
	INR	_____			
	TP (%)	_____			
	Hb (g/L)	_____			
	Plaquettes (G/L)	_____			
	CRP (mg/L)	_____			
	Créatininémie (mg/L)	_____			
<b><u>ANTECEDENTS</u></b>					
HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Insuf. hépatique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète type I	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	BPCO	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète type II	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Troubles cognitifs	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Dyslipidémie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Épisode inf. aigu	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Déshydratation	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	IRC	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Autres pathologies : _____					
_____					
_____					
<b><u>TRAITEMENTS CONCOMITANTS</u></b>					
_____					
_____					
_____					
_____					

**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**

**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**

Année Universitaire 2011/2012

**Nom :** BENE

**Prénom :** Johana

**Titre du mémoire / thèse :**

ETUDE OBSERVATIONNELLE DE PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX ADMIS AU SERVICE DES URGENCES DU CENTRE HOSPITALIER DE BETHUNE POUR UN EVENEMENT THROMBOTIQUE OU HEMORRAGIQUE.

**Mots-clés :** Anticoagulants oraux, Iatrogénie, Urgences, Accident thrombotique, Accident hémorragique, Facteurs de risque.

---

**Résumé :** Les anticoagulants oraux 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. Les accidents hémorragiques sous AVK arrivent au premier rang des accidents iatrogènes (13%), et représentent environ 17 000 hospitalisations par an, dont plus de la moitié seraient évitables.

Les objectifs de cette étude étaient de décrire le profil des patients traités par anticoagulants oraux à domicile et admis aux urgences du Centre Hospitalier de Béthune (CHB) pour un accident hémorragique ou thrombotique et d'identifier les facteurs de risque associés à l'apparition de ces événements.

Cette étude a été menée de façon prospective sur une période de trois mois (du 1er mars 2012 au 31 mai 2012) et incluait de manière consécutive les patients admis aux urgences du CHB et traités par anticoagulants oraux, quel que soit leur motif d'admission. Une étude cas-témoins a été menée pour identifier les facteurs de risque associés à chaque type d'évènement.

Au total, 59 patients traités par anticoagulants à domicile ont été admis dans le service des urgences du CHB pour un évènement thrombotique ou hémorragique. La moyenne d'âge ( $\pm$  ET) des patients était de  $73 \pm 16$  ans, avec des âges extrêmes allant de 22 à 95 ans. Le sex ratio était de 1,6. Aucun facteur de risque n'était significativement associé à un évènement hémorragique alors que la présence d'une pathologie respiratoire chronique avait tendance à être associée à un évènement thrombotique.

Il importe de continuer à améliorer les conditions de prescriptions et de suivi des anticoagulants oraux, ainsi que la connaissance qu'en ont les patients, notamment par la mise en place de séances d'éducation thérapeutique.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr Pascal Odou, Pharmacien PU-PH, CHRU Lille

**Assesseur(s) :** Pr Jacques Caron, Médecin PU-PH, CHRU Lille  
Pr Bertrand Decaudin, Pharmacien PU-PH, CHRU Lille  
Pr Françoise Desablens, Pharmacien PH, CHU Amiens Sud  
Dr Alain-Eric Dubart, Médecin PH, CH Béthune  
Dr Frédérique Danicourt, Pharmacien PH, CH Dunkerque