

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

**Soutenu publiquement le 04/09/2020
Par Mlle THILLARD Eve-Marie**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Mise en place d'entretiens pharmaceutiques ciblés
chez les patients traités par anticoagulants oraux et hospitalisés
pour accident vasculaire cérébral dans le service de neurologie-vasculaire
du centre hospitalo-universitaire de Lille.**
Quel impact sur la prise en charge médicamenteuse
et sur la déclaration de pharmacovigilance ?

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur SIMON Nicolas**
Professeur des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de thèse : **Madame le Docteur ROUSSELIERE-DELANNOY Chloé**
Pharmacien Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseurs : **Madame le Professeur LIABEUF Sophie**
Professeur des Universités, Pharmacien Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens
Madame le Docteur BENE Johana
Pharmacien Praticien Hospitalier
Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille



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

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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.

Remerciements

A mon jury,

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail, soyez-assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Sophie LIABEUF,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail d'un œil extérieur et critique, soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Chloé DELANNOY-ROUSSELIERE,

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce projet original, intéressant et en harmonie avec mon domaine de prédilection. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés pendant ces sept mois. J'ai beaucoup appris sur la pharmacie clinique. J'admire ta capacité à être aussi humaine et professionnelle à la fois.

A Madame le Docteur Johana BENE,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, sois assurée de ma plus grande reconnaissance. Et comment te remercier sans citer Sophie et l'équipe du CRPV de Lille. Vous me suivez depuis la première année de mon internat, m'avez guidée dans mes choix professionnels et m'avez partagé votre passion pour la pharmacovigilance. Je ne serais pas le pharmacien que je suis aujourd'hui sans vous.

Au service de Neurologie-Vasculaire du CHU de Lille,

Plus particulièrement à **Madame le Docteur Marie BODENANT** et **Monsieur le Docteur François CAPPAROS**, je vous remercie pour votre implication, votre aide et votre soutien dans cette étude et pour votre accueil dans votre service.

À mon entourage,

A mes parents,

Pour leur soutien et leur amour tout au long de ces longues années, nous n'en serions pas là sans vos sacrifices et votre éducation. Je vous en serais éternellement reconnaissante et vous dédie cette thèse.

A « MA SŒUR »,

Parce que, petite, il était hors de question de m'embarquer dans des études de « docteur » comme toi, et pourtant, me voilà thèse en main à prêter serment, comme toi il y a quelques années. Merci pour tes longues relectures qui mériteraient de voir apparaître ton nom sur mes travaux. Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes choix même s'ils m'ont éloignée de Puy Beach. Tu as toujours été un modèle et j'espère que tu seras fière de moi à ton tour. Et qui sait, peut-être qu'un jour ça sera à mon tour de payer les sushis !

A Pierre,

Nous avons survécu à une thèse confinée, il ne fait aucun doute qu'on survivra à tout ce qui nous attend. Merci d'avoir toujours supporté mon caractère, mes sauts d'humeurs et ma rigidité organisationnel. Pour tout l'amour félin que tu me portes, et ta patience, je te remercie.

A mes copains de la belle époque, Tatiana, Julien & Thibault,

Nous avons partagé moult fous rires et souvenirs. Les kilomètres nous éloignent mais les pensées demeurent. Merci de toujours répondre présents !

A mes co-internes et amis Lillois, Gabrielle, Elodie, Hélène, Agathe et tous les autres,

C'est grâce à vous qu'aujourd'hui je suis une vraie Lilloise !

Table des matières

I.	Généralités.....	19
A.	L'accident vasculaire cérébral (AVC).....	19
1.	Epidémiologie.....	19
2.	Physiopathologie.....	19
3.	Etiologies de l'AVC ischémique.....	20
4.	Facteurs de risque.....	22
5.	Prise en charge thérapeutique.....	22
B.	Les anticoagulants oraux.....	25
1.	Rappels sur l'hémostase.....	25
2.	Spécialités disponibles en France.....	25
3.	Epidémiologie.....	26
4.	Les anti-vitamines K (AVK).....	27
5.	Les anticoagulants oraux directs (AOD).....	29
6.	Interactions des anticoagulants oraux.....	32
7.	Effets indésirables.....	35
C.	Intégration de la pharmacovigilance en pharmacie clinique.....	37
1.	Définition et organisation de la pharmacovigilance.....	37
2.	Déclaration des effets indésirables médicamenteux.....	37
3.	Notions d'imputabilité.....	38
4.	Hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse.....	38
5.	Place du pharmacien clinicien.....	39
II.	Rationnel de l'étude.....	41
A.	Contexte.....	41
B.	Objectifs.....	41
III.	Matériels et méthodes.....	43
A.	Sélection des patients.....	43
1.	Critères d'inclusion.....	43
2.	Critères d'exclusion.....	43
B.	Recueil des données.....	44
1.	Fiche médicale d'entrée.....	44
2.	Entretiens pharmaceutiques ciblés.....	44
3.	Fiche médicale de sortie.....	45
4.	Déclaration de pharmacovigilance.....	45
C.	Données recueillies.....	45

1.	Données informatiques	45
2.	Données médicamenteuses	47
D.	Critères d'évaluation	48
E.	Analyse des données	49
F.	Autorisations réglementaires.....	49
IV.	Résultats.....	51
A.	Analyse descriptive	51
1.	Données anthropométriques.....	51
2.	Données relatives à l'hospitalisation.....	51
3.	Facteurs de risques cardiovasculaires	53
4.	Données médicamenteuses	55
5.	Résultats suite à l'entretien pharmaceutique	61
B.	Analyse des critères d'évaluation	63
C.	Cas marquants	65
1.	Apixaban et inducteurs enzymatiques	65
2.	AVC ischémique et surdosage en AVK.....	66
V.	Discussion.....	67
A.	Principaux résultats.....	67
B.	Comparaison avec la littérature.....	67
1.	Description de l'échantillon	67
2.	Résultats suite à l'entretien pharmaceutique	71
3.	Impact de l'entretien pharmaceutique sur la prise en charge médicale (objectif principal).....	73
4.	Impact de l'entretien pharmaceutique sur la déclaration de pharmacovigilance (objectif secondaire)	74
C.	Forces de l'étude	74
D.	Limites de l'étude.....	75
E.	Perspectives.....	77
VI.	Conclusion	79

Table des figures

Figure 1 : Anatomie et conduction cardiaque d'un cœur sain (à gauche) et en cas de fibrillation atriale (à droite) (10).....	21
Figure 2 : Répartition des utilisateurs par type d'anticoagulants oraux en France (25)	26
Figure 3 : Teneur en vitamine K des aliments selon l'ANSES (36)	34
Figure 4 : Schéma chronologique des différentes étapes de l'étude	44
Figure 5 : Traitement anticoagulant des patients à l'inclusion dans l'étude (n = 60) .	55

Table des tableaux

Tableau 1: Score de CHA2DS2-VASc selon les recommandations 2012 de la société européenne de cardiologie (9)	21
Tableau 2 : Anticoagulants oraux disponibles en France	26
Tableau 3 : Posologies et durées de traitements des anticoagulants oraux directs selon leur indication	31
Tableau 4 : Concentrations plasmatiques usuelles, maximales C_{max} (après la prise) et résiduelles $C_{rés}$ (avant la prochaine prise) des AOD administrés aux doses pleines (33).....	32
Tableau 5 : Principales interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux (35)	33
Tableau 6 : Interactions possibles entre la warfarine et les plantes médicinales (37)	35
Tableau 7 : Données recueillies via le logiciel de prescription informatisée Sillage®	46
Tableau 8 : Types, étiologies et gravité des AVC selon l'anticoagulant	51
Tableau 9 : Comparaison de la sévérité de l'AVC selon le type d'anticoagulation....	52
Tableau 10 : Description des facteurs de risque cardio-vasculaires	54
Tableau 11 : Indications et type d'AVC selon le type d'anticoagulant oral (n = 60) ..	56
Tableau 12 : Dosage (ng/mL) de l'activité des anticoagulants oraux directs à l'inclusion (n = 30)	57
Tableau 13 : Répartition du type d'AVC selon les résultats du dosage de l'activité de l'AOD à l'entrée.....	57
Tableau 14 : Répartition du type d'AVC selon les résultats de l'INR à l'entrée	58
Tableau 15 : Description des interactions médicamenteuses (n = 29)	59
Tableau 16 : Nature du relai de l'anticoagulant à la sortie d'hospitalisation	60
Tableau 17 : Principales causes de méconnaissance des patients concernant leur traitement anticoagulant oral (n = 27)	62
Tableau 18 : Comparaison de l'observance et de la connaissance du traitement anticoagulant en fonction du type d'anticoagulant	62
Tableau 19 : Répartition des scores d'imputabilité de l'anticoagulant oral chez les 48 cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance	64

Liste des abréviations

AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marchée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AOD	Anticoagulants oraux directs
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-Vitamines K
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DNI	Divergence Non Intentionnelle
EIM	Effet Indésirable Médicamenteux
EP	Embolie Pulmonaire
FA	Fibrillation Auriculaire (atriale)
FANV	Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb1Ac	Hémoglobine glyquée
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IP	Intervention Pharmaceutique
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAOS	Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
USINV	Unité de Soins Intensifs de Neurologie Vasculaire

I. Généralités

A. *L'accident vasculaire cérébral (AVC)*

1. Epidémiologie

En France, 130 000 personnes sont victimes d'un AVC par an (soit un AVC toutes les quatre minutes) pour une prévalence estimée à 400 000 personnes (1). L'AVC représente ainsi la troisième cause de mortalité, mais également la première cause de handicap acquis chez l'adulte et la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer). Enfin, 225 000 patients victimes d'AVC sont classés en affection de longue durée permanente par le régime de l'assurance maladie.

L'âge de survenue médian est de 77 ans avec 25 % des AVC survenant chez les personnes âgées de moins de 65 ans et 50 % chez les plus de 75 ans. Le risque de récurrence est important avec un taux estimé entre 30 et 43 % à cinq ans après un premier AVC (1).

Selon les différentes études françaises récentes, les coûts de l'hospitalisation initiale suite à un AVC sont estimés entre 4 500 € et 30 000 € selon le type et la sévérité de l'AVC. En 2007, la prise en charge globale des AVC en France représentait un budget estimé à 8,6 milliards d'euros (2).

2. Physiopathologie

L'AVC est défini par l'OMS comme « le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures ou pouvant entraîner la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire ».

On distingue deux types d'AVC :

- L'AVC ischémique (ou infarctus cérébral), le plus fréquent (80 %). Il est lié à une diminution voire un arrêt de l'apport sanguin et donc un défaut d'oxygénation suite à l'obstruction d'une artère cérébrale. Les causes les plus fréquemment retrouvées sont développées ci-dessous. D'autres causes plus rares (vascularite, dissection aortique...) concernent principalement les sujets jeunes de moins de 55 ans (3).

- L'AVC hémorragique qui peut être intracérébral (15 %) ou méningé (5 %) faisant suite à une rupture d'une artère cérébrale. La cause principale est l'hypertension artérielle (HTA) suivi par la prise d'un traitement anticoagulant qui augmenterait le risque d'AVC hémorragique d'un facteur dix (4).

On distingue également l'accident ischémique transitoire (AIT) dont la symptomatologie est de courte durée (inférieure à 24 heures) (3).

3. Etiologies de l'AVC ischémique

a) L'athérosclérose

L'athérosclérose est la cause la plus fréquemment retrouvée et représente 50 % des AVC ischémiques (3). Elle se caractérise par la formation de plaques composées essentiellement de lipides (LDL (*low-density-lipoprotéins*) -cholestérol) et de cellules inflammatoires sur la paroi des artères. Cette plaque d'athérome peut alors obstruer le vaisseau et être responsable d'un AVC ischémique lorsqu'elle touche les artères carotides (5).

b) Les cardiopathies emboligènes

Les cardiopathies emboligènes représentent 20 % des AVC ischémiques (3).

(1) La fibrillation atriale

La fibrillation atriale (ou auriculaire) (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent avec une prévalence de 1 % dans la population générale. Elle se caractérise par une activité anarchique de l'oreillette (jusqu'à 600 impulsions par minute) visible à l'électrocardiogramme. Le sang va alors séjourner plus longtemps dans les oreillettes ce qui va favoriser la formation de thrombus (Figure 1) (6). Il existe alors un risque thromboembolique important avec migration du thrombus de l'oreillette gauche vers l'aorte puis le tronc artériel brachio-céphalique, la carotide et enfin les artères cérébrales. On estime que la présence d'une FA augmenterait ainsi le risque de développer un AVC d'un facteur 5, quel que soit l'âge du patient (7). Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014, la FA dite valvulaire (en cas de rétrécissement mitral, de prothèse valvulaire mécanique ou de présence d'une valvulopathie associée) est associée à un risque thrombotique élevé (8). Ce risque est quantifiable grâce au score de CHA2DS2-VASc recommandé par la société européenne de Cardiologie en 2012 (Tableau 1) (9). Le risque d'AVC est ainsi de 1 % par an en cas de score de CHA2DS2-VASc égal à zéro, de 3 % pour un

score égal à trois et de 15 % en cas de score égal à neuf. Pour prévenir ce risque, un traitement anticoagulant par voie orale est indiqué en cas de CHA2DS2-VASc supérieur ou égal à deux (8).

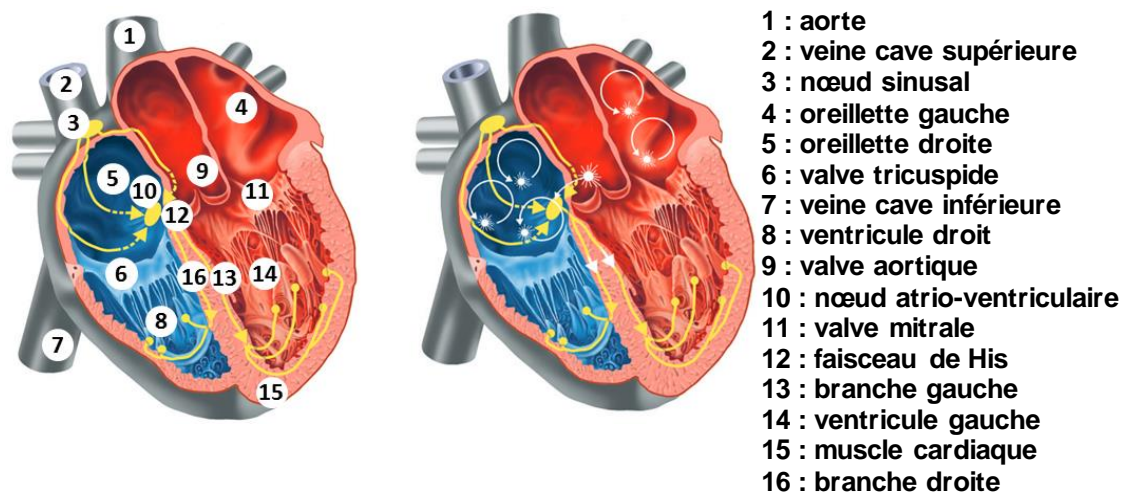


Figure 1 : Anatomie et conduction cardiaque d'un cœur sain (à gauche) et en cas de fibrillation atriale (à droite) (10)

Tableau 1: Score de CHA2DS2-VASc selon les recommandations 2012 de la société européenne de cardiologie (9)

		Score
C	Insuffisance cardiaque congestive ou dysfonction ventriculaire gauche	+1
H	Hypertension artérielle	+1
A	Âge \geq 75 ans	+2
D	Diabète	+1
S2	Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire	+2
V	Antécédent vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, embolie pulmonaire...)	+1
A	Âge entre 65 et 74 ans	+1
Sc	Sexe féminin et âge \geq 65 ans	+1

Du fait de leurs similitudes (en termes de physiopathologie, d'étiologies et de prise en charge), le terme FA dans la suite de ce travail comprendra également le flutter atrial et les autres formes de tachycardie atriale.

(2) *Valvulopathies cardiaques*

Les valvulopathies peuvent être d'origine infectieuse (endocardite), inflammatoire (rhumatisme articulaire aigu) ou dégénérative (liée à l'âge). Les plus communes sont le rétrécissement aortique et l'insuffisance mitrale au niveau du cœur gauche. Le

passage du sang vers les différentes cavités est alors perturbé. Leur traitement est essentiellement chirurgical avec un remplacement valvulaire par la pose de prothèse mécanique ou biologique (11). Certaines valvulopathies sont à haut risque thromboembolique notamment en cas de localisation mitrale ou de présence d'une prothèse mécanique mais également en cas de dilatation de l'oreillette gauche > 50 mm ou de fraction d'éjection < 35 %. Une anticoagulation par voie orale est donc indiquée chez ces patients en prévention de la survenue d'AVC ischémique (12).

c) La maladie des petits vaisseaux cérébraux

Les maladies des petits vaisseaux cérébraux représentent 25% des AVC ischémiques (3) et 90 % des hémorragies cérébrales. Elles se caractérisent par des lésions dégénératives des petits vaisseaux du cerveau. Leur physiopathologie reste très mal connue et résulte d'une association complexe entre facteurs génétiques et environnementaux. Elles donnent lieu à des AVC dits lacunaires (13).

4. Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont pour certains non modifiables, c'est le cas de l'âge (14), le sexe (7) et les facteurs génétiques (7). Les autres principaux facteurs de risque sont quant à eux modifiables : l'hypertension artérielle (7,15,16), le diabète (7,15,17), la dyslipidémie (7,15), le surpoids (18), la sédentarité (7), le tabagisme (7), la consommation d'alcool (15), la présence d'une insuffisance rénale (19) et la présence d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (15,20).

5. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge d'un AVC est une urgence thérapeutique réalisée préférablement dans une unité de soins intensifs neuro-vasculaire (USINV). Le diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale et plus particulièrement l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) qui est l'examen le plus sensible. Il permet de déterminer le type d'AVC (hémorragique ou ischémique), l'étendue des lésions et leur ancienneté.

L'intensité et la gravité des signes neurologiques sont évalués par le score *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) (21). Les différents items de cette échelle sont présentés dans l'annexe 1. On parle d'AVC mineur pour un score entre 1 et 4, modéré entre 5 et 15, sévère entre 15 et 20 et grave pour un score supérieur à 20.

L'autonomie et le niveau de handicap du patient sont quant à eux évalués par le score de RANKIN modifié spécifique au patient ayant présenté un AVC (22). Les

différents items de cette échelle sont présentés dans l'annexe 2. Pour un score de RANKIN inférieur à 3, le patient est considéré comme autonome.

Même si les dernières évolutions technologiques et thérapeutiques ont permis de diminuer la mortalité liée aux AVC, le vieillissement de la population provoque une augmentation de son incidence. Les anticoagulants occupent une place prépondérante dans la stratégie thérapeutique des AVC puisqu'ils sont largement utilisés en prévention des AVC ischémiques en cas de FA ou de valve mécanique, mais également, au contraire, responsables d'AVC hémorragiques par surdosage, leur gestion répond donc à un problème de santé publique majeur avec un impact économique important.

B. Les anticoagulants oraux

1. Rappels sur l'hémostase

Lors d'une plaie, le contrôle de l'hémorragie repose sur plusieurs processus cellulaires et biochimiques dont la coagulation plasmatique qui va permettre de stopper l'hémorragie grâce à la thrombine. Vont alors être mis en jeu 12 facteurs de la coagulation synthétisés par les hépatocytes. Certains d'entre eux nécessitent, pour être activés, la présence de la vitamine K, on parle alors de facteurs vitamine-K-dépendants dont font partie les facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur anti-hémophilique B) et X (facteur Stuart) qui sont activateurs de la coagulation et les protéines C et S qui sont inhibiteurs de la coagulation. On retrouve la vitamine K au niveau de la flore intestinale (synthétisée par les bactéries) mais également dans l'alimentation. Il est d'ailleurs recommandé d'avoir des apports journaliers d'environ 45 µg/jour (23).

2. Spécialités disponibles en France

Les anti-vitamines K (AVK) ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique dans les années 1940. Seuls représentants des anticoagulants oraux pendant de nombreuses années, ils étaient alors largement utilisés et profitent aujourd'hui d'une relativement bonne connaissance des modalités d'utilisation par les prescripteurs et d'un rapport bénéfice/risque bien connu.

Depuis 2008, une nouvelle classe a fait son apparition sur le marché : d'abord appelés les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs), ils sont à ce jour nommés anticoagulants oraux directs (AOD) de par leur action directe sur les facteurs de la coagulation. Ils présentent comme principaux avantages de ne pas nécessiter de suivi biologique de routine, contrairement aux AVK, et présentent moins d'interactions au niveau alimentaire et médicamenteux. Néanmoins, leur utilisation est plus complexe car les profils pharmacologiques et les modalités d'utilisation diffèrent au sein de cette classe.

Les spécialités disponibles en France sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Anticoagulants oraux disponibles en France

	DCI	Spécialité	Forme galénique	Dosage
AVK	Warfarine	<i>Coumadine®</i>	Comprimé sécable	2 mg
				5 mg
	Acénocoumarol	<i>Mini-sintrom®</i>	Comprimé	1 mg
				<i>Sintrom®</i>
Fluindione	<i>Préviscan®</i>	Comprimé quadrisécable	20 mg	
AOD	Dabigatran etexilate	<i>Pradaxa®</i>	Gélule	75 mg
				110 mg
				150 mg
	Rivaroxaban	<i>Xarelto®</i>	Comprimé pelliculé	10 mg
				15 mg
				20 mg
				15 mg + 20 mg (kit d'initiation)
Apixaban	<i>Eliquis®</i>	Comprimé pelliculé	2,5 mg	
			5 mg	

3. Epidémiologie

Entre 2000 et 2011, la vente d'AVK a doublé pour commencer à décroître en 2013 suite à la mise à disposition des AOD (en 2008 pour le Pradaxa® et le Xarelto® puis en 2011 pour l'Eliquis®) (24).

En 2013, sur 1,49 millions de français (soit 2 % de la population) traités par un anticoagulant oral, la répartition était la suivante (Figure 2) :

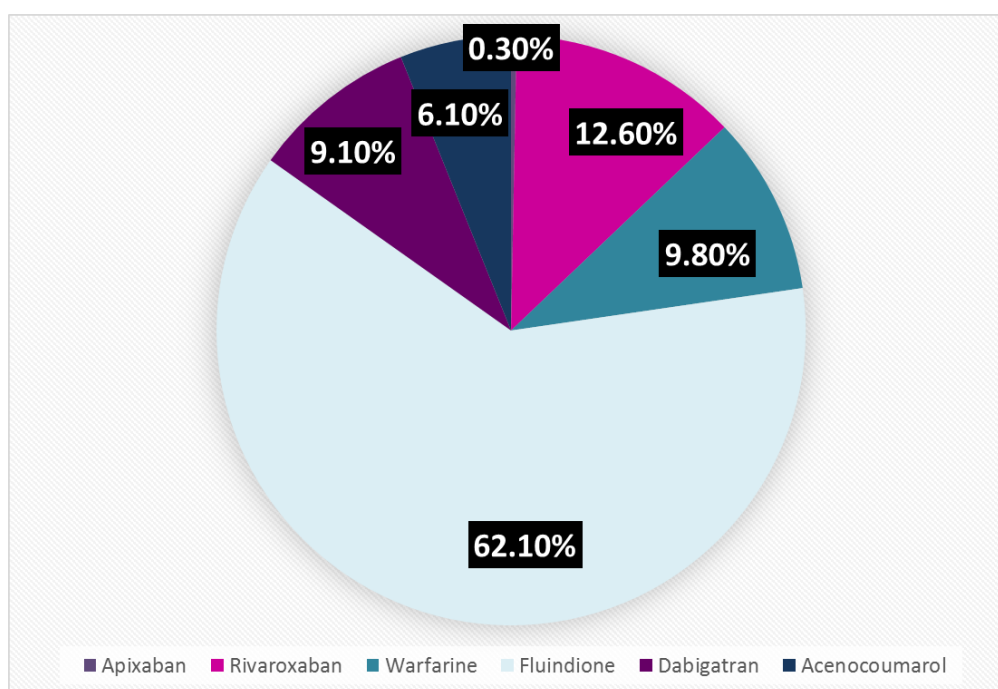


Figure 2 : Répartition des utilisateurs par type d'anticoagulants oraux en France (25)

La majorité des études cliniques concernant les AVK ont été conduites avec la warfarine ce qui en fait l'AVK le plus prescrit dans le monde, sauf en France où la prescription de fluindione restait très majoritaire. Néanmoins, depuis décembre 2018, son utilisation a été restreinte aux renouvellements de traitement des patients déjà bien équilibrés par fluindione et ne doit donc plus être initiée chez de nouveaux patients. Cette mesure fait suite au risque de réactions immuno-allergiques plus important qu'avec les dérivés coumariniques (26).

4. Les anti-vitamines K (AVK)

a) Mécanisme d'action

Les AVK ont une action indirecte sur la coagulation au niveau de l'hépatocyte. Ils vont inhiber la vitamine-K-époxyde réductase et donc empêcher l'activation des facteurs de la coagulation vitamine-K dépendants. Les demi-vies d'élimination de ces facteurs variant de 6 heures à 3 jours, l'hypoprothrombinémie survient alors entre 36 et 72 heures après la prise de l'AVK. Ainsi, l'équilibre du traitement nécessite 2 à 4 jours. De même, l'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

b) Indications

Selon les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) (27), tous les AVK ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les indications suivantes :

- Prévention des complications thromboemboliques en cas de troubles du rythme (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), de valvulopathies mitrales et de prothèses valvulaires ;
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqué (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...) ;
- Traitement et prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP).

Si les AVK ont été pendant longtemps un traitement de première intention, il n'est désormais plus recommandé d'instaurer de la fluindione chez de nouveaux patients.

c) Contre-indications

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, d'insuffisance hépatique sévère, de grossesse (sauf chez les patientes

portant une valve cardiaque mécanique ou à haut risque thromboembolique) et en association avec certains médicaments (miconazole, phénylbutazone, millepertuis...) développés dans le chapitre 6.a) (page 32). La fluindione est également contre-indiquée en cas d'allaitement, et la warfarine en cas d'hypertension maligne.

d) Posologie et mode d'administration

Lors de l'introduction d'un traitement par AVK, la dose initiale recommandée est de 5 mg pour la warfarine, 4 mg pour l'acénocoumarol, et 20 mg pour la fluindione (28). Le protocole Siguret recommande de diminuer la dose initiale de coumadine à 4 mg chez les patients âgés de plus de 70 ans (29).

L'adaptation posologique est ensuite strictement individuelle et dépend des résultats des contrôles biologiques, notamment l'INR (*International Normalized Ratio*). L'administration s'effectue par voie orale en une prise quotidienne, toujours à la même heure et préférentiellement le soir (afin d'adapter la posologie dès que possible aux résultats de l'INR prélevé le matin) (27). En l'absence d'étude, il n'est pas recommandé d'écraser le comprimé (30).

Pour environ 80 % des patients, le traitement par AVK sera à poursuivre à vie. Dans le cas de la prévention et du traitement des TVP et EP, le traitement sera de courte durée (de 3 à 6 mois) (31).

e) Suivi biologique

Le suivi biologique des AVK repose sur la mesure du temps de Quick exprimé par l'INR qui permet de réduire la variabilité inter-laboratoire en prenant en compte la sensibilité de la thromboplastine utilisée pour réaliser le test. L'intervalle cible de l'INR dépend de l'indication de l'AVK mais se situe généralement entre 2 et 3 (27). En cas de présence de prothèse valvulaire mécanique, l'INR cible dépend du type de prothèse et des facteurs de risque liés au patient (31). Un INR inférieur à 2 reflète un manque d'efficacité de l'anticoagulation et donc un risque thrombotique. Au contraire, un INR supérieur à 3 reflète un excès d'anticoagulation et donc expose à un risque hémorragique. A l'initiation du traitement anticoagulant, à un changement de posologie, après une modification dans le traitement global du patient ou selon le contexte clinique, les contrôles doivent être pratiqués tous les 3 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis au moins tous les mois (27).

f) Antidote

Il est possible, en cas d'INR supérieur à 6, d'hémorragie grave ou de chirurgie non programmée, d'administrer du concentré de complexe prothrombinique en association à de la vitamine K (1 à 10 mg) par voie orale ou intraveineuse pour obtenir un INR inférieur à 1,5. Des algorithmes d'aide à la prise en charge des surdosages en AVK sont détaillés dans les recommandations de la HAS (32).

5. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

a) Mécanisme d'action

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs du facteur Xa de la cascade de la coagulation. Le dabigatran est inhibiteur de la thrombine (facteur IIa). Les AOD vont empêcher la conversion du fibrinogène en fibrine et donc empêcher la formation de caillots. Cette inhibition est directe, sélective et réversible. L'intensité de l'effet anticoagulant est dose-dépendante (27).

b) Indications

Les trois AOD sont indiqués dans :

- La prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance cardiaque congestive, HTA, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'AIT) ;
- Traitement des TVP et des EP, et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
- La prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG).

En l'absence d'étude clinique, l'utilisation des AOD chez l'enfant de moins de 18 ans n'est pas recommandée (27).

c) Contre-indications

Les AOD sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, d'insuffisance hépatique sévère, de saignement évolutif, de lésion ou maladie à risque de saignement majeure et en association avec certains médicaments développés ci-dessous. Le dabigatran est également contre-indiqué en

cas d'insuffisance rénale sévère (avec une clairance de la créatinémie inférieure à 30 mL/min) alors que le rivaroxaban et l'apixaban ne sont pas recommandés chez le patient avec une clairance de la créatinémie inférieure à 15 mL/min en l'absence de données. A noter également que le rivaroxaban est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement (27).

d) Posologie et mode d'administration

Les schémas posologiques diffèrent selon l'indication. Ils sont résumés dans le Tableau 3.

Des adaptations posologiques peuvent être nécessaires selon l'âge du patient, son poids et sa fonction rénale.

La prise des AOD se fait par voie orale, avec un verre d'eau. La prise d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité de l'apixaban et du dabigatran, il est donc possible de les prendre pendant ou en dehors des repas. En revanche, pour le rivaroxaban à partir de doses supérieures à 15 mg, la biodisponibilité est réduite à 66 % lors d'une prise à jeun. C'est pourquoi il est recommandé de le prendre au cours du repas.

A noter que pour l'apixaban et le rivaroxaban, les comprimés peuvent être écrasés (en cas de sonde nasogastrique ou de trouble de la déglutition). Au contraire, il n'est pas possible d'ouvrir les gélules de dabigatran ce qui exposerait à un risque hémorragique par augmentation de sa biodisponibilité (27).

Tableau 3 : Posologies et durées de traitements des anticoagulants oraux directs selon leur indication

Prévention chez les patients avec fibrillation atriale et un ou plusieurs facteurs de risque		
	Posologie	Durée de traitement
Apixaban	5mg x2/jour	Long terme
Dabigatran	150mg x2/jour	Long terme
Rivaroxaban	20mg x1/jour	Long terme
Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP)		
	Posologie	Durée de traitement
Apixaban	10mg x2/jour 7 jours	puis 5mg x2/jour (3 mois minimum)
Dabigatran	150mg x2/jour	Personnalisée
Rivaroxaban	15mg x2/jour pendant 21 jours	puis 20mg x1/jour (3 mois minimum)
Prévention des récurrences de TVP et d'EP		
	Posologie	Durée de traitement
Apixaban	2,5mg x2/jour	Personnalisée
Dabigatran	150mg x2/jour	Personnalisée
Rivaroxaban	10mg voire 20mg x1/jour	Personnalisée
Prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie de prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG)		
	Posologie	Durée de traitement
Apixaban	2,5mg x2/jour	32 à 38 jours pour PTH. 10 à 14 jours pour PTG.
Dabigatran	220mg x1/jour	28 à 35 jours pour PTH. 10 jours pour PTG.
Rivaroxaban	10mg x1/jour	5 semaines pour PTH. 2 semaines pour PTG.

e) Suivi biologique

Contrairement aux AVK, la mesure de l'INR ne peut être interprétée avec les AOD. En revanche, en cas de situation clinique majeure (hémorragie ou chirurgie non programmée), il est possible de doser l'activité anticoagulante à l'aide de tests quantitatifs étalonnés spécifiquement à l'AOD considéré. Les résultats sont exprimés en unités pondérales (ng/mL). Ceux-ci doivent être interprétés selon la posologie, l'heure de la dernière prise et l'heure du prélèvement. Les concentrations attendues sont indiquées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Concentrations plasmatiques usuelles, maximales C_{max} (après la prise) et résiduelles $C_{rés}$ (avant la prochaine prise) des AOD administrés aux doses pleines (33)

	C_{max} (ng/mL)	$C_{rés}$ (ng/mL)
Rivaroxaban (20 mg/j)	290 (22-535)	32 (6-239)
Dabigatran (150 mg x2/j)	175 (117-275)	91 (61-143)
Apixaban (5 mg x 2/j)		107 (57-203)

f) Antidote

A l'inverse des AVK, seul le dabigatran possède actuellement un antidote commercialisé : l'idarucizumab (Praxbind®) par voie intraveineuse. (27). Pour l'apixaban et le rivaroxaban, des antidotes sont en cours d'étude notamment l'andexanet alfa. (34). En attendant, l'utilisation du charbon activé peut être envisagée afin de limiter leur absorption intestinale (27), ainsi que des facteurs de la coagulation (Novoseven®, Feiba®...).

6. Interactions des anticoagulants oraux

a) Interactions médicamenteuses

D'après la dernière version du Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (35), les principales interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Principales interactions médicamenteuses des anticoagulants oraux (35)

		Risque hémorragique	Risque thrombotique
En commun AVK/AOD		AINS Défibrotide Imatinib Autres anticoagulants oraux Antiagrégants plaquettaires Thrombolytiques Médicaments mixtes adrénergiques-sérotoninergiques (venlafaxine, clomipramine, duloxétine...) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, citalopram, sertraline, paroxétine...)	Cobimétinib Glucocorticoïdes Héparines Ibrutinib Ipilimumab Acide acétylsalicylique*
AVK		Miconazole Fluorouracile Noscapine Sulfaméthoxazole Cimétidine Deferasirox Allopurinol Amiodarone Androgènes Antipurines Cefamandole Cefazoline Ceftriaxone Clindamycine Colchicine Cyclines Cytotoxiques Danazol Disulfirame	Econazole Fibrates Fluconazole Fluoroquinolones Glucosamine Statines Levocarnitine Macrolides Méthylprednisolone Orlistat Paracetamol Pentoxifylline Pristinamycine Proguanil Ropinirole Tamoxifène Tibolone Voriconazole
AOD	Apixaban & Rivaroxaban	Fluconazole Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (érythromycine, diltiazem...) Idélalisib	Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Rifampicine
	Dabigatran	Ciclosporine Dronédarone Glécaprévir + pibrentasvir Itraconazole Ketoconazole Tacrolimus Ticagrelor	Amiodarone Ponatinib Quinidine Rolapitant Verapamil Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Rifampicine

* selon la dose:

Contre-indication: à doses anti-inflammatoires

à doses antalgiques ou antipyrétiques en cas d'antécédants d'ulcère

Déconseillée: à doses antalgiques ou antipyrétiques sans antécédants d'ulcère

à doses antiagrégantes en cas d'antécédants d'ulcère

A prendre en compte: à doses antiagrégantes

Légende:

Contre-indication

A prendre en compte

Déconseillée

Précaution d'emploi

b) Interactions alimentaires

On retrouve la vitamine K dans l'alimentation. Afin d'éviter un déséquilibre de l'INR, il est essentiel pour un patient sous AVK d'avoir un apport régulier, sans excès de vitamine K. L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié en 2017, une table de composition

nutritionnelle des aliments (36). La Figure 3 résume les principaux aliments riches en vitamine K.



Figure 3 : Teneur en vitamine K des aliments selon l'ANSES (36)

De par leurs mécanismes d'action, on ne retrouve pas ces interactions alimentaires avec les AOD.

On note également, d'après les RCP des AVK, des variations possibles de l'effet anticoagulant avec la prise d'alcool (boisson ou excipients). Celles-ci vont dans le sens d'un risque hémorragique en cas d'intoxication aiguë, et au contraire avec un effet thrombotique en cas de consommation chronique. Cette interaction n'est pas retrouvée avec les AOD (27).

c) Interactions en phytothérapie

La base Hédrine® (disponible sur Thériaque® depuis 2018) recense les cas cliniques d'interactions médicamenteuses entre une substance active et les plantes médicinales (37).

Concernant les AVK, avec la fluindione et l'acénocoumarol, la seule interaction décrite concerne le soja dans le sens d'un risque thrombotique avec diminution de l'INR.

Avec la warfarine, on retrouve de nombreuses interactions possibles résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Interactions possibles entre la warfarine et les plantes médicinales (37)

Risque hémorragique	Risque thrombotique
Ail	Millepertuis
Camomille	Soja
Fruit du Goji	Thé vert
Ginkgo	
Harpagophytum	
Racine d'Angélique de Chine	
Réglisse	
Sauge	
	Canneberge
	Ginseng

Concernant les AOD, des interactions avec le ginkgo biloba, le réglisse et le millepertuis sont possibles (38).

7. Effets indésirables

a) Le risque hémorragique

De par leur mécanisme d'action, les manifestations hémorragiques sont variées : hématomes, épistaxis, gingivorragie et des hémorragies plus graves comme un hématome intracérébral, des hémorragies intra-abdominales et intra-articulaires. Au cours des essais cliniques, l'incidence des événements hémorragiques était semblable entre la warfarine et les AOD. Néanmoins, on observait d'avantages d'hémorragies gastro-intestinales avec les AOD, et d'hémorragies intracrâniennes avec les AVK (25).

Dans le suivi national de pharmacovigilance des AOD de 2015, 50 à 66 % des notifications spontanées sous AOD rapportaient des effets hémorragiques dont 61 à 88 % étaient graves. Leur localisation était essentiellement digestive et neurologique (39).

Selon les recommandations de 2014 de la HAS (40), le risque de saignement en cas de FA peut être évalué par le score HAS-BLED ou le score HAEMORR2HAGES (préféré chez la personne âgée). Les différents items de ces deux scores sont détaillés dans les Annexes 3 et 4. Un score de HAS-BLED supérieur à 3 et un score de HAEMORR2HAGES supérieur à 4 indiquent un « haut risque » hémorragique.

b) Le risque thrombotique

Ce risque, traduisant une inefficacité du traitement anticoagulant, est beaucoup moins décrit dans la littérature, mais n'en reste pas moins grave.

On estime la proportion de patients présentant un AVC alors qu'ils étaient sous thérapie anticoagulante orale entre 1,1 et 3,8 %. Concernant les patients avec une FA traitée par AOD, 1 à 2 % par an vont présenter un AVC et, dans ces cas-là, on retrouve le plus souvent une posologie inadaptée au patient ou un oubli de prise rapportée. Concernant les patients présentant un AVC sous AVK, il a été rapporté un INR inférieur aux valeurs cibles dans 62 à 68 % des cas (41). Dans une étude portant chez les patients de plus de 60 ans avec un antécédent de FA connue et anticoaguée ayant présentés un AVC, 29 % étaient sous warfarine dont 45 % avaient un INR inférieur à 2 et chez 55 % il était supérieur ou égal à 2 (42).

Dans le suivi national de pharmacovigilance des AOD de 2015, 10 à 21 % des notifications spontanées sous AOD rapportaient un évènement thromboembolique dont l'AVC ischémique dans 40 à 60 % des cas (39).

c) Autres effets indésirables

Des manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes ont été observées avec les AVK à type d'éruptions cutanées (urticaire, prurit) réversibles à l'arrêt du traitement pour les dérivés coumariniques, et à type d'atteintes rénales, hépatiques, hématologiques et de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) avec la fluindione. (25).

Concernant les AOD, les principaux effets rapportés sont des effets gastro-intestinaux, des anomalies du bilan hépatique, des thrombopénies et des réactions cutanées (25).

En France, les enquêtes ENEIS I (2004) et II (2009) ont mis en évidence que les anticoagulants sont au premier rang des accidents iatrogènes graves (entre 31 et 37 %). Les AVK, selon l'enquête EMIR 2007, sont également la première classe médicamenteuse responsable d'hospitalisations pour effets indésirables (12,3 % soit environ 17 000 hospitalisations par an) dont 5 000 accidents mortels liés aux hémorragies toutes localisations (25). Les anticoagulants oraux justifient ainsi une surveillance rapprochée des effets indésirables notamment dans le milieu hospitalier.

C. Intégration de la pharmacovigilance en pharmacie clinique

1. Définition et organisation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance (43) est un processus qui consiste à recueillir, évaluer et enregistrer les effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation des médicaments afin d'améliorer leur bon usage et assurer leur sécurité après leur mise sur le marché.

Un effet indésirable est défini comme « une réaction nocive et non voulue liée à un médicament dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme à l'AMM y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle, ou résultant d'une erreur médicamenteuse ». Le terme iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble de ces effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments.

A l'échelle régionale, les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français assurent le recueil des notifications spontanées d'effets indésirables médicamenteux (EIM) et jouent ainsi un rôle clé dans la transmission de l'information auprès de l'ANSM mais aussi des professionnels de santé et des patients.

2. Déclaration des effets indésirables médicamenteux

Depuis mars 2017, les professionnels de santé et les patients ont la possibilité de déclarer tous les évènements sanitaires indésirables sur un portail unique en ligne (signalement-sante.gouv.fr), dont les EIM. Cette déclaration est obligatoire pour les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes) que l'EIM soit grave ou non, attendu ou non. On dit qu'un EIM est « grave » quand il conduit à une hospitalisation ou sa prolongation, une invalidité ou incapacité importante ou durable, à une anomalie ou malformation congénitale, à une mise en danger du pronostic vital ou au décès du patient. Peut également être considéré comme grave, tout EIM jugé comme tel par un professionnel de santé. On dit qu'un EIM est « inattendu » lorsque sa nature, sa sévérité ou son évolution ne correspondent pas aux données du RCP (44).

Une déclaration d'EIM doit, pour être valide, obligatoirement comporter les informations suivantes : identification du déclarant, identification du patient, le nom du médicament suspecté et la nature de l'effet observé.

3. Notions d'imputabilité

L'imputabilité (45) est l'évaluation d'un lien de causalité entre l'effet observé et la prise du médicament. Elle est établie à chaque notification d'EIM par le CRPV selon la méthode française initialement publiée en 1978 (46) et dont la dernière actualisation date de 2011 (47). Un score est établi selon trois critères :

- Chronologique, avec le délai d'apparition de l'effet, son évolution et sa réapparition ou non en cas de ré-administration ;
- Sémiologique, avec :
 - la présence ou non d'une autre cause non médicamenteuse,
 - l'existence ou non d'un tableau clinique ou biologique caractéristique,
 - l'existence ou non d'un facteur favorisant la survenue de l'EIM,
 - les résultats de tests spécifiques ;
- Bibliographique, reposant sur les données publiées dans la littérature scientifique et le RCP.

L'association des critères chronologiques et sémiologiques forment l'imputabilité dite intrinsèque, et le critère bibliographique l'imputabilité extrinsèque.

Dans la version réactualisée de 2011 (47), un score d'informativité du cas peut également être calculé et est lié à la disponibilité des informations (délai de survenue et/ou notion d'arrêt/poursuite/modification de traitement).

Ces critères sont résumés dans l'Annexe 5.

4. Hospitalisation pour iatrogénie médicamenteuse

En France, on estime la proportion d'hospitalisations dues à un effet indésirable médicamenteux entre 3,6 % et 4,1 % dont 56,3 % seraient évitables (48). Cela représente environ 128 000 hospitalisations par an pour un coût moyen de prise en charge compris entre 283 et 472 millions d'euros (49). Malgré l'obligation réglementaire pour les professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable, on estime que seul 10 à 20 % des effets indésirables sont déclarés en France (50). Les raisons évoquées à cette sous-notification sont le manque de temps, la charge de travail, la méconnaissance du système de déclaration auprès des CRPV, le manque de compétence en pharmacovigilance et la crainte des conflits potentiels que cela peut engendrer. Étonnamment, les pharmaciens déclarent très peu d'effets indésirables puisque 87 % des déclarations sont issues de médecins. Alors que dans d'autres pays, la part de la notification spontanée par les pharmaciens peut atteindre

entre 40 et 88 %. Une étude menée à Lyon a montré que la mise en place de la pharmacie clinique au sein d'un hôpital a permis de multiplier par 10 le nombre de notifications spontanées transmises au CRPV (51).

5. Place du pharmacien clinicien

La pharmacie clinique (52) est une discipline née aux Etats-Unis dans les années 60 et introduite en Europe dans les années 80 tout d'abord en établissement de santé puis progressivement dans les officines. La société française de pharmacie clinique (SFPC) la définit en 2016 comme étant une « discipline de santé centrée sur le patient, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants. » C'est depuis l'ordonnance du 15 décembre 2016 que la pharmacie clinique est officiellement introduite dans les missions du pharmacien hospitalier.

Selon le nouveau modèle intégratif de la pharmacie clinique de 2017 de la SFPC (52), l'entretien pharmaceutique est défini comme « un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation ». Il fait ainsi partie intégrante du parcours de soin du patient. L'entretien pharmaceutique s'adapte au patient et aux objectifs définis par l'équipe médicale. Dans le cas d'un entretien pharmaceutique ciblé, les objectifs visés peuvent être (53) :

- d'établir la liste des traitements (dont l'automédication, les compléments alimentaires, la phytothérapie...), on parle alors de conciliation médicamenteuse. Celle-ci s'établit en consultant également deux sources d'informations supplémentaires (dossier médical, pharmacie d'officine...). Elle permet d'intercepter d'éventuelles divergences (écarts) non intentionnelles entre le traitement habituellement pris par le patient à son domicile et la prescription d'entrée à l'hôpital (54).
- d'évaluer le comportement du patient en termes de situation à risque (oubli de prise, vomissements...) ou d'adhésion. Cette dernière peut être évaluée par le questionnaire de l'Assurance Maladie (55) ou par méthode indirecte en se basant sur la régularité des renouvellements de l'ordonnance à la pharmacie d'officine.

- d'évaluer les connaissances et compétences du patient vis-à-vis de son traitement (indication, posologie, modalité de prise, suivi clinico-biologique, effets indésirables...)

Au terme de l'entretien, les informations importantes pourront faire l'objet d'un échange pluridisciplinaire avec l'équipe médicale afin d'adapter la prise en charge médicamenteuse au patient. Les informations recueillies pourront également permettre d'étoffer les informations transmises à la pharmacovigilance en cas d'effets indésirables suspectés.

A noter que le nombre de notifications de pharmacovigilance ainsi que le nombre d'entretiens pharmaceutiques réalisés sont des indicateurs développés par la SFPC pour mesurer la qualité des activités d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) (56).

II. Rationnel de l'étude

A. Contexte

Dans le service de neurologie vasculaire du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille, le nombre de patients pris en charge pour AVC (ischémique ou hémorragique) et traités par anticoagulants oraux à domicile est conséquent. Se pose alors la question de la responsabilité des anticoagulants oraux dans la survenue de ces AVC par surdosage, par manque d'efficacité ou par simple aléa thérapeutique. La gestion de la iatrogénie médicamenteuse étant l'une des missions du pharmacien hospitalier, il a été décidé de mettre en place des entretiens pharmaceutiques ciblés chez ces patients afin d'améliorer leur prise en charge médicamenteuse et de renseigner au mieux ces évènements indésirables graves à la pharmacovigilance.

B. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de l'entretien pharmaceutique sur la prise en charge médicamenteuse à la sortie du patient ayant présenté un AVC sous anticoagulant oral.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact de l'entretien pharmaceutique sur la complétude et l'informativité de la déclaration faite à la pharmacovigilance.

III. Matériels et méthodes

Cette étude monocentrique prospective a été réalisée au CHU de Lille. Celui-ci a une capacité d'accueil de plus de 3 000 lits soit environ 1,4 millions de patients pris en charge chaque année (57). Il est réparti en plusieurs hôpitaux dont celui de Roger-Salengro qui accueille le service de neurologie-vasculaire. Ce dernier est divisé en deux unités : les soins intensifs neuro-vasculaires et l'hospitalisation conventionnelle. La majorité des patients victimes d'AVC sont pris en charge dans ces deux unités. Les patients dont la gravité le justifie sont admis dans les unités de réanimation ou, en cas de manque de place, certains patients non sévères peuvent être admis en neurologie non vasculaire. A noter également que le CHU de Lille fait partie des 37 centres de neuroradiologie interventionnelle français qui permet la réalisation de la thrombectomie. Dans ce contexte, il accueille tous les patients initialement admis dans un autre hôpital de la région mais rapidement transférés en cas d'éligibilité à la thrombectomie. Ainsi, chaque année, environ 1 500 patients sont hospitalisés dans le service de neurologie vasculaire du CHU de Lille pour un AVC.

A. Sélection des patients

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude sont :

- Une hospitalisation dans les services de neurologie vasculaire (soins intensifs ou hospitalisation conventionnelle) du CHU de Lille entre le 1^{er} novembre 2019 et le 15 mars 2020 ;
- Un motif d'hospitalisation correspondant à un AVC (ischémique ou hémorragique) ou un AIT (ou une suspicion) ;
- Un traitement par anticoagulant oral à domicile (AVK ou AOD) en cours.

Les patients ont été identifiés au cours de l'analyse d'ordonnance par le pharmacien clinicien (ou l'interne) via le dossier médical informatisé sur le logiciel Sillage® (comprenant notamment les observations médicales journalières, les antécédents du patient et le traitement à domicile).

2. Critères d'exclusion

Tous les patients répondants aux critères d'inclusion ci-dessus ont été inclus dans l'analyse descriptive de la population d'étude. Néanmoins, tous n'ont pas pu bénéficier de l'entretien pharmaceutique, à savoir :

- Les patients non francophones ;
- Les patients dont l'état clinique ne permettait pas de réaliser un entretien ;
- Les patients sortis, décédés, transférés avant le passage de l'équipe pharmaceutique.

B. Recueil des données

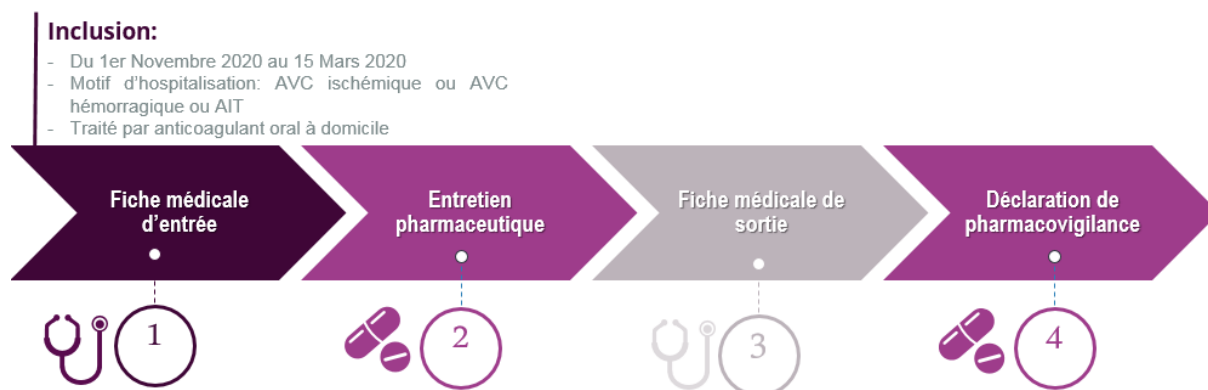


Figure 4 : Schéma chronologique des différentes étapes de l'étude

1. Fiche médicale d'entrée

Dans un premier temps, les données issues du dossier médical informatisé (Sillage®) ont été recueillies et notamment la fiche d'entrée comprenant le motif d'hospitalisation, les antécédents du patient, ses traitements à domicile, sa prise en charge initiale (thrombolyse et/ou thrombectomie) et les données biologiques à l'admission. Cette étape permettait de prendre connaissance du contexte clinique et de faciliter les échanges avec le patient lors de l'entretien pharmaceutique.

2. Entretiens pharmaceutiques ciblés

L'entretien pharmaceutique était réalisé, après accord de l'équipe soignante selon l'état clinique du patient, dans la chambre du patient par l'interne en pharmacie. Une grille d'entretien (Annexe 6) a été élaborée par l'équipe pharmaceutique pour structurer l'entretien et éviter les oublis de certains items. Celle-ci a été relue et corrigée par un médecin sénior du service de neurologie vasculaire et par deux pharmaciens du CRPV de Lille.

Lors de l'entretien, il était demandé au patient l'autorisation de contacter sa pharmacie habituelle (par téléphone) pour récupérer la date et les médicaments de la dernière délivrance afin d'établir le bilan médicamenteux optimisé.

A la suite de cette conciliation médicamenteuse d'entrée, une analyse de l'ordonnance était réalisée par l'équipe pharmaceutique. Si nécessaire, une intervention pharmaceutique pouvait être émise auprès de l'équipe médicale.

3. Fiche médicale de sortie

A la sortie du patient, le courrier de sortie était récupéré afin de recueillir les dernières données issues du dossier médical et notamment l'étiologie de l'AVC retenue, la prise en charge médicamenteuse finale, les scores de NIHSS et RANKIN modifié à la sortie et les éventuelles complications survenues pendant l'hospitalisation.

4. Déclaration de pharmacovigilance

Finalement, la déclaration au CRPV de Lille était effectuée par l'interne en pharmacie en cas de :

- Etiologie cardio-embolique retenue pour un AVC ischémique ;
- AVC hémorragique ;
- Mise en évidence d'une erreur médicamenteuse (posologie non adaptée au patient) ou d'une interaction médicamenteuse.

C. Données recueillies

1. Données informatiques

Les données décrites dans le Tableau 7 ont été principalement recueillies dans le logiciel de prescription informatisée Sillage® (fiche d'observation d'entrée, courrier de sortie...).

Tableau 7 : Données recueillies via le logiciel de prescription informatisée Sillage®

Données anthropométriques

- Sexe
- Date de naissance
- Poids (kg)
- Taille (cm)

Facteurs de risque cardiovasculaire

- Hypertension artérielle
- Diabète
- Dyslipidémie
- Antécédents vasculaires
 - › AVC ou AIT (et date de survenue)
 - › EP, TVP, infarctus du myocarde, artérite oblitérante des membres inférieurs
- Alcool
- Tabac
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Score de CHA2DS2-VASc (si FANV)
- Score de HAS-BLED (< 75 ans) ou HAEMORR2HAGE (> 75 ans)(si FANV)

Données relatives à l'hospitalisation

- Date de survenue de l'AVC
- Date d'hospitalisation
- Date de sortie du service de neurologie vasculaire
- Prise en charge initiale
 - › Thrombolyse
 - › Thrombectomie
 - › Antidote
- Complications
 - › Neurologiques
 - › Extra-neurologiques
- Décès
- Score NIHSS (à l'entrée et à la sortie)
- Score de RANKIN modifié (à l'entrée et à la sortie)
- Type d'AVC (ischémique, hémorragique, AIT)
- Etiologie retenue (cardioembolique, athéromateuse, autre)
- Anticoagulant prescrit à la sortie

Données biologiques

- Créatinémie (mg/L) et clairance de la créatinémie par la formule de Cockcroft et Gault (mL/min) et le débit de filtration glomérulaire par CKD-EPI (mL/min/1,73m²)
- Glycémie (g/L) et Hb1Ac (%)
 - › *Diabète "non équilibré" si Hb1Ac > 8% (58)*
- Cholestérolémie totale (g/L)
- LDL-cholestérolémie (g/L)
 - › *Dyslipidémie "non équilibrée" si LDL-cholestérol > objectifs de la HAS (59)*
- Pression artérielle moyenne (PAM) sur les 3 premières mesures (mmHg)
 - › *HTA "non équilibrée" si PAM > 140/90 (60)*
- INR ou dosage de l'activité spécifique des AOD (ng/mL)

2. Données médicamenteuses

a) Le traitement à domicile

Les sources utilisées pour établir la conciliation médicamenteuse d'entrée étaient principalement : l'entretien avec le patient (ou un accompagnant), les ordonnances de moins de trois mois, les courriers d'hospitalisation récents, l'appel téléphonique à la pharmacie d'officine et éventuellement les boîtes rapportées par le patient.

b) Le traitement anticoagulant

Ces données étaient essentiellement recueillies lors de l'entretien pharmaceutique avec le patient, mais pouvaient également être retrouvées dans le dossier médical informatisé (les discordances étaient de ce fait également notées). Elles concernaient :

- Le nom de la spécialité, sa posologie et son indication. Concernant les AOD, la posologie était dite « adaptée » au patient lorsque les recommandations concernant l'indication, le poids, l'âge et la fonction rénale du patient étaient respectées ;
- La cible de l'INR (pour les AVK seulement) ;
- Les modalités de prise : heure fixe, moment de la journée, écrasement/sécabilité, boisson ou prise d'aliment concomitante ;
- La spécialité du prescripteur initial et du médecin qui renouvelle l'ordonnance (cardiologue, neurologue, médecin traitant...) ;
- L'historique anticoagulant du patient avec la date approximative d'initiation de l'anticoagulant d'intérêt, les éventuels changements de dosage depuis ;
- L'équilibre de l'INR sur les six derniers mois ;
- La connaissance du traitement (61) via six questions portant sur :
 - Les interactions médicamenteuses ;
 - Les interactions alimentaires ;
 - Les risques et signes associés à un surdosage ou un sous-dosage ;
 - La conduite à tenir en cas d'oubli de prise ;
 - L'indication de leur anticoagulant ;
 - Les modalités de prise de l'anticoagulant ;

Celle-ci était jugée comme « acquise » pour plus de 5 réponses correctes, « partiellement acquise » pour 3 ou 4 réponses correctes ou « non acquise » pour moins de 3 réponses correctes ;

- L'observance du traitement selon le questionnaire de l'Assurance Maladie (Annexe 7) et la date de dernière délivrance à la pharmacie habituelle ;
- La notion de suivi régulier (minimum mensuel) de l'INR en cas de prise d'AVK ;
- La notion d'oubli/changement de dose/double prise la semaine précédant l'hospitalisation ;
- La mise en évidence d'un évènement intercurrent dans le mois précédant l'hospitalisation :
 - contexte infectieux,
 - troubles digestifs (vomissements, diarrhées, constipation),
 - modification récente (< 1 mois) de l'ordonnance,
 - modification (perte ou gain) de poids $\geq 10\%$ dans les six derniers mois (62).

D. Critères d'évaluation

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, nous avons évalués les indicateurs suivants chez les patients ayant bénéficiés de l'entretien pharmaceutique ciblé :

- Nombre de patients pour lesquels une intervention pharmaceutique (IP) a été formulée concernant l'anticoagulant, rapporté au nombre total de patients ayant bénéficiés de l'entretien pharmaceutique ciblé ;
- Nombre de patients pour lesquels une IP a été acceptée concernant l'anticoagulant, rapporté au nombre total d'IP faites ;
- Nombre de patients pour lesquels l'entretien pharmaceutique a permis de mettre en évidence :
 - Une interaction : médicamenteuse, alimentaire ou de phytothérapie
 - Un évènement intercurrent récent : contexte infectieux, troubles digestifs, modification d'ordonnance, modification du poids du patient ou modification du comportement alimentaire
- Nombre de patients conciliés ayant au moins une divergence non intentionnelle rapporté au nombre total de patients conciliés ;
- Comparaison des scores d'imputabilité intrinsèques (chronologiques et sémiologiques) des cas déclarés à la pharmacovigilance selon que le patient ait bénéficié ou non de l'entretien pharmaceutique.

E. Analyse des données

Les données ont été recueillies dans un tableur EXCEL® et analysées dans le logiciel R® version 3.5.1. L'analyse était essentiellement descriptive. Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif (pourcentage). Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne \pm leur écart type quand leur distribution était normale, ou par leur médiane [écart interquartile] quand la distribution était asymétrique. La normalité des variables a été testée par la méthode de Shapiro-Wilk. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer deux proportions indépendantes. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer deux moyennes sur échantillons indépendants. Les tests ont tous été réalisés en bilatéral. On concluait à une différence statistique significative pour une valeur de seuil p inférieure à 0,05.

F. Autorisations réglementaires

Conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, une déclaration du recueil des données à la Commission Nationale de l'informatique et des Libertés (CNIL) via le Correspondant Informatique et Liberté du CHU de Lille a été réalisée sous le numéro 506. Celle-ci figure dans le registre du CHU de Lille.

IV. Résultats

A. Analyse descriptive

Du 1^{er} novembre 2019 au 15 mars 2020, 599 patients ont été hospitalisés au CHU de Lille dans les services de neurologie vasculaire pour AVC. Parmi ces 599 patients, 60 (10,0 %) étaient traités par anticoagulant oral à domicile et ont été inclus dans l'étude. Un résumé complet est disponible en Annexe 8.

1. Données anthropométriques

Parmi les 60 patients inclus, 26 étaient des femmes (43,3 %) et 34 des hommes (56,7 %), soit un sexe-ratio de 1,3. A l'inclusion, l'âge médian était de 75 ans [69-82].

2. Données relatives à l'hospitalisation

Le Tableau 8 résume les différents types d'AVC pour lesquels les patients ont été inclus dans l'étude, ainsi que l'étiologie retenue à celui-ci et leur gravité selon le score NIHSS à l'entrée dans le service de neurologie vasculaire.

Tableau 8 : Types, étiologies et gravité des AVC selon l'anticoagulant

	Patients sous AVK (n = 20)	Patients sous AOD (n = 40)	Total (n = 60)
Type AVC			
Ischémique	15 (75,0 %)	31 (77,5 %)	46 (76,7 %)
Origine cardio-embolique	13 (86,7 %)	17 (54,8 %)	30 (65,1 %)
Origine athéromateuse	1 (6,67 %)	6 (19,4 %)	7 (15,2 %)
Origine mixte	0 (0,00 %)	2 (6,45 %)	2 (4,35 %)
Autres étiologies	1 (6,67 %)	6 (19,4 %)	7 (15,2 %)
AIT	4 (20,0 %)	6 (15,0 %)	10 (16,7 %)
Hémorragique	1 (5,00 %)	3 (7,50 %)	4 (6,60 %)
Décès	4 (20,0 %)	4 (10,0 %)	8 (13,3 %)
Score NIHSS à l'entrée			
AVC mineur (entre 1 et 4)	12 (60,0 %)	16 (40,0 %)	28 (46,7 %)
AVC modéré (entre 5 et 15)	5 (25,0 %)	13 (32,5 %)	18 (30,0 %)
AVC sévère (entre 15 et 20)	3 (15,0 %)	6 (15,0 %)	9 (15,0 %)
AVC grave (>20)	0 (0,00 %)	5 (12,5 %)	5 (8,30 %)

La sévérité de l'AVC selon le score NIHSS à l'hospitalisation a été comparée entre les patients traités par AVK et ceux traités par AOD. Les résultats sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Comparaison de la sévérité de l'AVC selon le type d'anticoagulation

	Patients sous AVK (n = 20)	Patients sous AOD (n = 40)	<i>p value</i>
NIHSS à l'entrée			<i>0,294</i>
AVC mineur	12 (60,0 %)	16 (40,0 %)	
AVC modéré	5 (25,0 %)	13 (32,5 %)	
AVC sévère	3 (15,0 %)	6 (15,0 %)	
AVC grave	0 (00,0 %)	5 (12,5 %)	

Concernant les 46 AVC ischémiques, 18 ont été thrombectomisés (39,1 %) et deux thrombolysés (4,35 %). Quant aux quatre AVC hémorragiques, deux (50,0 %) ont nécessité la prise d'antidote : un (sous warfarine) par anti-vitamine K et complexe prothrombique (CCP), l'autre (sous apixaban) par Prothrombine-Proconvertine-Stuart-B (PPSB) seul.

La durée médiane d'hospitalisation était de 9,5 jours [4-15].

Les huit décès sont survenus chez des patients hospitalisés pour AVC ischémique dont l'étiologie était principalement cardio-embolique (n = 5 ; 62,5 %) ou non précisée dans le dossier médical (n = 3 ; 37,5 %). A noter le décès d'un patient suite à une infection suspectée à SRAS-CoV-2.

Parmi les 52 survivants (86,7 %), la perte d'autonomie était en moyenne de 1 point [0-2] sur le score de RANKIN modifié avec un score médian de RANKIN modifié à la sortie de 3 [1-4]. Trente-quatre patients (65,4 %) ont subi une perte d'autonomie d'un point ou plus sur l'échelle de RANKIN modifié.

En moyenne, la prise en charge hospitalière a permis une amélioration du score NIHSS de 1 point [0-6] à la sortie d'hospitalisation. Cinq patients (9,6 %) se sont aggravés neurologiquement avec un NIHSS de sortie supérieur à celui à l'entrée. Concernant les autres complications neurologiques survenues au cours de l'hospitalisation, une crise d'épilepsie est survenue chez dix patients (19,23 %), un remaniement hémorragique chez quatre patients (7,69 %) et une hypertension intracrânienne chez quatre patients (7,69 %). Concernant les complications non neurologiques survenues chez 24 patients, elles étaient essentiellement de type infectieuses (62,5 %).

3. Facteurs de risques cardiovasculaires

La majorité des patients inclus (44 ; 73,3 %) présentaient une fibrillation atriale de type non valvulaire (16 ; 26,7 %), valvulaire (13 ; 21,7 %), ou non précisée (15 ; 25,0 %) dans le dossier. Chez les patients présentant une FANV (ou non précisé), le score de CHA2DS2-VASc médian était alors de 4 [3,5 – 5], le score de HAS-BLED chez les sujets jeunes de 1 [1 – 2] et le score HAEMORR2HAGES de 3 [3 – 4] chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

Les autres indications pour lesquelles les patients inclus étaient traités par anticoagulant oral sont : présence d'une prothèse valvulaire mécanique (5 ; 8,33%) ou biologique (1 ; 1,67%), antécédent d'AVC dont une origine cardio-embolique était suspectée (5 ; 8,33%) et traitement ou prévention d'une TVP ou EP (2 ; 3,33 %). Pour trois patients (5,00 %), leur utilisation était en dehors des recommandations de l'AMM : en prévention d'une salve pré-fibrillatoire sans FA, en prévention de pathologie veineuse suite à une EP survenue il y a plus de dix ans et en prévention du risque thromboembolique du lénalidomide (Revlimid®).

La présence de facteurs de risques cardio-vasculaires est décrite dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Description des facteurs de risque cardio-vasculaires

	Patients (n = 60)
Sexe	
Homme	34 (56,7 %)
Femme	26 (43,3 %)
Âge	
< 55 ans	3 (5,00 %)
Entre 55 et 64 ans	5 (8,33 %)
Entre 65 et 74 ans	20 (33,3 %)
Entre 75 et 84 ans	22 (36,7 %)
Entre 85 et 95 ans	10 (16,7 %)
Hypertension artérielle	50 (83,3 %)
Équilibrée	18 (36,0 %)
Non équilibrée	32 (64,0 %)
Diabète	18 (30,0 %)
Équilibré	11 (61,1 %)
Non équilibré	3 (16,7 %)
Non précisé	4 (22,2 %)
Dyslipidémie	31 (51,7 %)
Équilibrée	21 (67,7 %)
Non équilibrée	10 (32,3 %)
Syndrome d'apnée du sommeil	10 (16,7 %)
Antécédents familiaux	5 (8,33 %)
Indice de masse corporelle (kg/m²)	
Insuffisance pondérale (< 18,5)	2 (5,00 %)
Normal (entre 18,5 et 25)	15 (37,5 %)
Surpoids (entre 25 et 29)	15 (37,5 %)
Obésité grade I (entre 30 et 35)	5 (12,5 %)
Obésité grade II (entre 35 et 40)	1 (2,50 %)
Obésité morbide (>40)	2 (5,00 %)
Tabac	23 (38,3 %)
Actif	5 (21,7 %)
Sevré	18 (78,3 %)
Alcool	12 (20,0 %)
Actif	7 (58,3 %)
Sevré	5 (41,7 %)
Insuffisance rénale (estimée par le débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73m²)	
	46 (76,7 %)
Minime (entre 60 et 90)	32 (69,6 %)
Modérée (entre 59 et 30)	13 (28,3 %)
Sévère (entre 29 et 30)	1 (2,17 %)
Terminale (< 15)	0 (0,00 %)

4. Données médicamenteuses

En moyenne, le traitement habituel du patient à l'entrée comportait 7 (\pm 3) médicaments. Quand l'information était disponible (n = 36), le patient gérait lui-même son traitement dans 66,7 % des cas.

Parmi les 60 patients inclus, 40 étaient traités par AOD (66,7 %) et 20 par AVK (33,3 %). La distribution des patients selon l'anticoagulant est représentée dans la Figure 5.

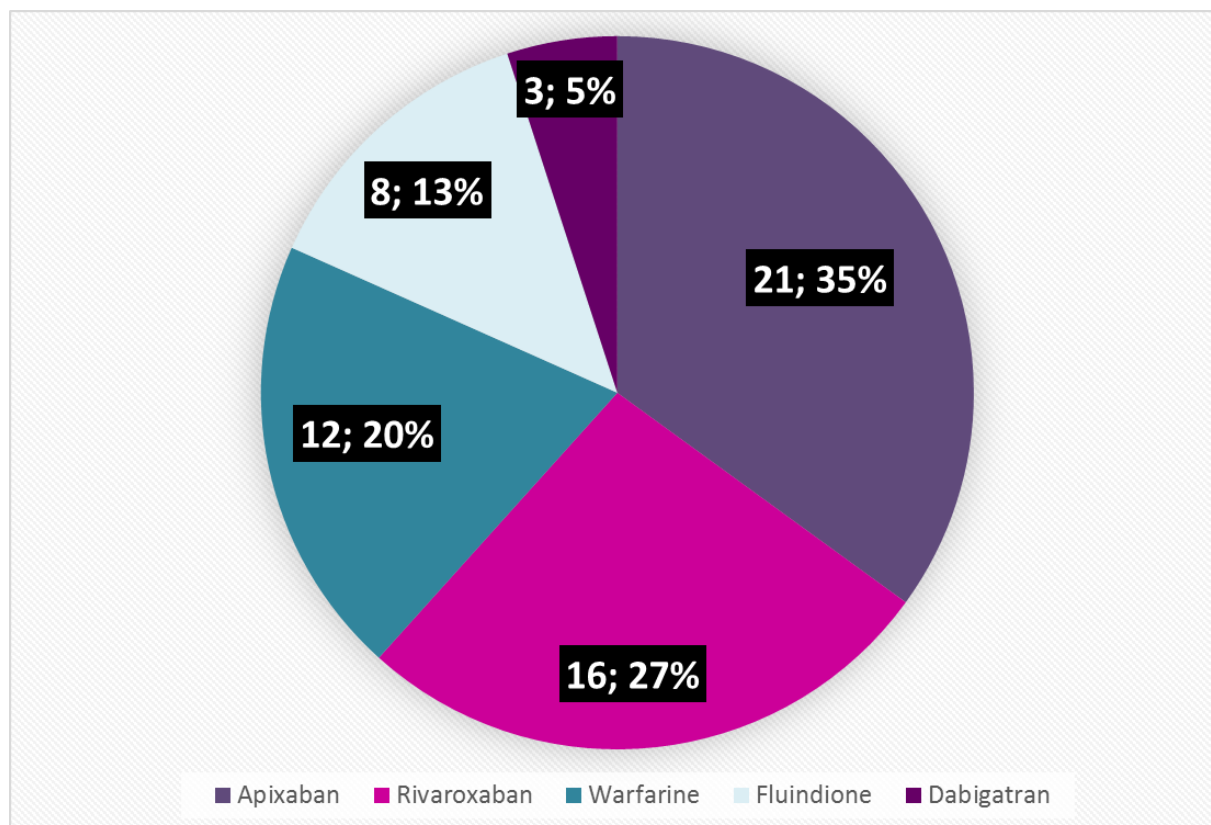


Figure 5 : Traitement anticoagulant des patients à l'inclusion dans l'étude (n = 60)

Le Tableau 11 décrit l'indication à l'anticoagulation et le type d'AVC selon le type d'anticoagulant pris à domicile par le patient. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les patients traités par AOD et ceux par AVK. A noter que dix patients (25,0 %) traités par AOD l'étaient pour une FA valvulaire ou la présence d'une prothèse valvulaire ce qui constitue une utilisation hors AMM (indications limitées aux AVK).

Tableau 11 : Indications et type d'AVC selon le type d'anticoagulant oral (n = 60)

	Patients sous AVK (n = 20)	Patients sous AOD (n = 40)	p value
Indications:			<i>0,0877</i>
FA (non précisée)	2 (10,0 %)	13 (32,5 %)	
FA non valvulaire	6 (30,0 %)	10 (25,0 %)	
FA valvulaire	4 (20,0 %)	9 (22,5 %)	
Prothèse valvulaire	5 (25,0 %)	1 (2,50 %)	
TVP ou EP	0 (0,00%)	2 (5,00 %)	
Antécédent d'AVC d'origine cardio-embolique suspectée	2 (10,0 %)	3 (7,50 %)	
Autres (hors AMM)	1 (5,00 %)	2 (5,00 %)	
Type d'AVC:			<i>0,8865</i>
Ischémique	15 (75,0 %)	31 (77,5 %)	
Hémorragique	1 (5,00 %)	3 (7,50 %)	
AIT	4 (20,0 %)	6 (15,0 %)	

Dans la majorité des cas (66,7 %), la prescription initiale de l'anticoagulant avait été établie par un cardiologue (information disponible chez 27 patients). Elle datait de plus d'un an chez 56,7 % des patients, de moins d'un an chez 30% et de moins d'un mois chez 13,3 % des patients (information disponible chez 30 patients). Environ 90 % des patients faisaient renouveler leur ordonnance d'anticoagulant par leur médecin traitant (information disponible chez 21 patients).

Pour les 40 patients traités par AOD, on retrouvait une posologie non-conforme aux recommandations du RCP dans 13 cas (32,5 %) : 7 surdosages (53,8 %) et 6 sous-dosages (46,2 %). Le dosage de l'activité de l'AOD a été réalisé à l'inclusion chez 30 patients (75%). Il était en moyenne de 84 ng/mL [46-109] pour l'apixaban, de 104 ng/mL [60,75 – 247,75] pour le rivaroxaban et de 1 ng/mL [0,5 – 59] pour le dabigatran. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 12 et le Tableau 13.

Tableau 12 : Dosage (ng/mL) de l'activité des anticoagulants oraux directs à l'inclusion (n = 30)

	Apixaban (n = 19)	Rivaroxaban (n = 8)	Dabigatran (n = 3)
Indétectable (< 30 ng/mL)	4 (21,1 %)	1 (12,5 %)	1 (33,3 %)
Inférieur à la concentration résiduelle attendue*	10 (52,6 %)	0 (0,00 %)	1 (33,3 %)
Supérieur ou égal à la concentration résiduelle attendue*	5 (26,3 %)	7 (87,5 %)	1 (33,3 %)

*107ng/mL pour l'apixaban ; 32 ng/mL pour le rivaroxaban ; 91 ng/mL pour le dabigatran (33)

Tableau 13 : Répartition du type d'AVC selon les résultats du dosage de l'activité de l'AOD à l'entrée

		AVC ischémique (n = 21)	AVC hémorragique (n = 3)	AIT (n = 6)
AOD indétectable ou inférieur à la concentration résiduelle attendue	<i>Apixaban</i>	11 (52,4 %)	0 (0,00 %)	3 (50,0 %)
	<i>Rivaroxaban</i>	1 (4,76 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	<i>Dabigatran</i>	2 (9,52 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
	Total	14 (66,7 %)	0 (0,00 %)	3 (50,0 %)
AOD supérieur à la concentration résiduelle attendue	<i>Apixaban</i>	3 (14,3 %)	2 (66,6 %)	0 (0,00 %)
	<i>Rivaroxaban</i>	4 (19,0 %)	1 (33,3 %)	2 (33,3 %)
	<i>Dabigatran</i>	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (16,7 %)
	Total	7 (33,3 %)	3 (100 %)	3 (50,0 %)

Pour les 20 patients traités par AVK, on retrouvait la notion d'un INR déséquilibré dans les mois précédant l'hospitalisation chez 4 patients (information disponible chez 13 patients). A leur hospitalisation, le dosage médian de l'INR était de 2,2 [2 - 3,3] et était dans la cible thérapeutique pour 9 patients (45 %). Six (30 %) étaient supérieurs à la cible thérapeutique et 5 (25%) en dessous de la cible thérapeutique. Le détail est présenté dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Répartition du type d'AVC selon les résultats de l'INR à l'entrée

	AVC ischémique (n = 15)	AVC hémorragique (n = 1)	AIT (n = 4)
INR inférieur à la cible thérapeutique	4 (26,6 %)	0 (0,00 %)	1 (25,0 %)
INR dans la cible thérapeutique	7 (46,8 %)	0 (0,00 %)	2 (50,0 %)
INR supérieur à la cible thérapeutique	4 (26,6 %)	1 (100 %)	1 (25,5 %)
Total (n = 20)	15 (75,0 %)	1 (5,00 %)	4 (20,0 %)

L'analyse systématique des prescriptions par l'équipe pharmaceutique a mis en évidence une ou plusieurs interactions médicamenteuses impliquant l'anticoagulant oral chez 29 patients (48,3 %). Le détail de ces interactions médicamenteuses est décrit dans le Tableau 15. Nous avons mis en évidence un nombre plus important de patients présentant une ou plusieurs interactions médicamenteuses chez les patients traités par AVK (13 sur 20 soit 65,0 %) versus ceux traités par AOD (16 sur 40 soit 40,0 %), néanmoins cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,10$). Pour 3 patients (10,3 %), le type d'AVC (ischémique ou hémorragique) allait dans le sens de l'interaction (sous-dosage ou surdosage en anticoagulant).

Tableau 15 : Description des interactions médicamenteuses (n = 29)

Médicaments impliqués	Nature du risque	Type d'interaction	Type d'AVC survenu chez le patient présentant l'interaction
Intéactions avec les AVK			
Fluindione			
azithromycine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AIT
allopurinol	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
atorvastatine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
rosuvastatine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
acide acétylsalicylique (dose antiagrégante)	Hémorragique	A prendre en compte	AIT
Warfarine			
amiodarone	Hémorragique	Précaution d'emploi	AIT
amiodarone	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
amiodarone, simvastatine, azithromycine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
pravastatine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
atorvastatine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
atorvastatine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
atorvastatine	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
amoxicilline	Inconnu	A prendre en compte	AVC ischémique
Intéactions avec les AOD			
Apixaban			
carbamazepine	Thrombotique	Déconseillée	AVC ischémique
primidone	Thrombotique	Déconseillée	AIT
escitalopram	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
tramadol	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
clopidogrel	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
macrogol	Thrombotique	A prendre en compte	AVC hémorragique
macrogol	Thrombotique	A prendre en compte	AVC ischémique
Dabigatran			
amiodarone	Hémorragique	Précaution d'emploi	AVC ischémique
pantoprazole	Thrombotique	Autres (RCP)	AVC ischémique
Rivaroxaban			
duloxetine	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
prednisolone, colestyramine	Hémorragique & Thrombotique	A prendre en compte	AVC ischémique
tramadol, amitriptyline, acide acétylsalicylique (dose antiagrégante)	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
clopidogrel	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
acide acétylsalicylique (dose antiagrégante)	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
acide acétylsalicylique (dose antiagrégante)	Hémorragique	A prendre en compte	AVC ischémique
dronedarone	Hémorragique	Autres (RCP)	AIT

Parmi les 52 patients survivants, l'anticoagulation a été arrêtée (ou suspendue) chez 17 patients (32,7 %) à leur sortie d'hospitalisation : 11 (64,7 %) devant un risque hémorragique (présence d'un remaniement hémorragique, d'un hématome...), 5 (29,4 %) pour un relai vers une anti-agrégation plaquettaire devant une origine athéromateuse retenue à l'AVC et 1 patient (5,88 %) pour un relai vers une héparine dans un contexte de néoplasie évolutive. Concernant les 35 autres patients sortis avec une prescription d'anticoagulant oral :

- un relai de l'anticoagulant a été réalisé chez 16 patients (45,7 %) (Tableau 16),
- une augmentation de posologie chez 6 patients (17,1 %) et une diminution de posologie chez 2 patients (5,71 %) ont été réalisées afin d'adapter la dose au patient selon les recommandations du RCP,
- et aucun changement de la thérapeutique anticoagulante chez 11 patients (31,4 %).
- On peut noter l'initiation de fluindione chez un patient devant des INR déséquilibrés sous coumadine et la présence d'une valve mitrale contre-indiquant les AOD.

Tableau 16 : Nature du relai de l'anticoagulant à la sortie d'hospitalisation

	Patients (n = 16)
AOD vers AVK	5 (31,3 %)
<i>Rivaroxaban → Warfarine</i>	(3)
<i>Apixaban → Warfarine</i>	(2)
AVK vers AOD	5 (31,3 %)
<i>Fluindione → Apixaban</i>	(4)
<i>Warfarine → Apixaban</i>	(1)
AOD vers AOD	4 (25,0 %)
<i>Rivaroxaban → Dabigatran</i>	(1)
<i>Apixaban → Dabigatran</i>	(1)
<i>Dabigatran → Apixaban</i>	(1)
<i>Apixaban → Rivaroxaban</i>	(1)
AVK vers AVK	2 (12,4 %)
<i>Fluindione → Warfarine</i>	(1)
<i>Warfarine → Fluindione</i>	(1)

5. Résultats suite à l'entretien pharmaceutique

Sur les 60 patients inclus dans l'étude, 28 (46,7 %) ont pu bénéficier d'un entretien par l'équipe pharmaceutique. La principale raison pour laquelle l'entretien n'a pas pu être réalisé était l'état clinique du patient (56,3 %). A l'entrée, le score NIHSS moyen des patients entretenus était de 3,36 (\pm 4,42) contre 11,4 (\pm 7,70) chez les patients non conciliés ($p < 0,001$). Les autres raisons pour lesquelles l'entretien n'a pas pu être réalisé est le manque de temps de l'équipe pharmaceutique ($n = 13$; 40,6 %) et la barrière de la langue pour une patiente ($n = 1$; 3 %).

En moyenne, l'entretien pharmaceutique durait 25 minutes [20 – 35].

Selon le questionnaire d'observance, on retrouvait principalement de minimes problèmes d'observance chez 17 patients (63,0 %) et une bonne observance chez 10 patients (37,0 %). Aucun patient n'était jugé « mauvais observant ». Le questionnaire n'a pas pu être réalisé chez un patient (malentendant). Les principaux problèmes d'observance rencontrés étaient la prise en retard par rapport à l'heure habituelle chez 14 patients (51,9 %) et le fait que 10 patients (37,0 %) pensaient avoir trop de comprimés à prendre.

Lorsque l'appel téléphonique à la pharmacie habituelle du patient a été possible ($n = 21$), on retrouvait une dernière délivrance de l'anticoagulant dans les 30 jours précédant l'hospitalisation dans 100 % des cas.

Pour dix patients (37,0 %), la connaissance de leur traitement anticoagulant était jugée comme acquise, partiellement acquise pour six patients (22,2 %) et non acquise pour 11 patients (40,7 %). Les principales causes de méconnaissance sont résumées dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Principales causes de méconnaissance des patients concernant leur traitement anticoagulant oral (n = 27)

Question posée	Réponses négatives
Interactions médicamenteuses	21 (77,8 %)
Conduite à tenir en cas d'oubli	13 (48,2 %)
Risques et signes associés à un sous-dosage ou un surdosage	10 (37,0 %)
Interactions alimentaires avec les AVK (n = 9)	3 (33,3 %)
Indication de l'anticoagulant	6 (22,2 %)
Modalités de prise	6 (22,2 %)

Nous avons comparé l'observance et la connaissance du traitement anticoagulant en fonction du type de traitement anticoagulant (AOD vs AVK) Les résultats sont décrits dans le Tableau 18. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes ($p > 0,05$).

Tableau 18 : Comparaison de l'observance et de la connaissance du traitement anticoagulant en fonction du type d'anticoagulant

	Patients sous AVK (n = 9)	Patients sous AOD (n = 18)	<i>p value</i>
Observance			0,405
Bonne	2 (22,2 %)	8 (44,4 %)	
Minimes problèmes	7 (77,8 %)	10 (55,5 %)	
Mauvaise	0 (00,0 %)	0 (00,0 %)	
Connaissance			0,335
Acquis	4 (44,4 %)	6 (33,3 %)	
Partiellement acquis	3 (33,3 %)	3 (16,7 %)	
Non acquis	2 (22,2 %)	9 (50,0 %)	

B. Analyse des critères d'évaluation

Pour les 28 patients qui ont bénéficiés d'une analyse d'ordonnance complétée d'un entretien pharmaceutique, une intervention pharmaceutique concernant l'anticoagulant oral a été réalisée pour quatre (14,3 %) patients dont deux (50,0 %) ont été acceptées par le médecin prescripteur. Deux concernaient une posologie d'apixaban infra-thérapeutique à 2,5 mg deux fois par jour chez des patients de 88 ans et 81 ans pesant respectivement 70 kg et 80 kg avec une créatinémie de 12 mg/mL et 10 mg/mL. Chez l'un, l'équipe médicale a accepté d'augmenter la posologie à 5 mg deux fois par jour à la sortie d'hospitalisation, chez l'autre la proposition a été refusée sans justification. Les deux autres interventions sont détaillées ci-dessous (chapitre IV.C.1, page 65).

Suite à la conciliation médicamenteuse, il a été mis en évidence une ou plusieurs divergences non intentionnelles chez 8 patients (28,6 %) avec une moyenne d'une divergence par prescription.

Il a également été mis en évidence un évènement intercurrent récent chez 10 patients conciliés (35,7 %) ($n = 28$) contre 8 patients non conciliés (25,0 %) ($n = 32$) ($p = 0,409$). Au total, 33 évènements intercurrents ont été mis en évidence dont 15 modifications récentes d'ordonnance (45,5 %), 10 évènements infectieux (30,3 %), 4 modifications de poids récent (12,1 %) et 4 troubles digestifs (12,1 %).

Parmi les 60 patients inclus, 48 (80,0 %) ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance par l'équipe pharmaceutique dans laquelle l'anticoagulant oral était suspecté. Les scores d'imputabilité intrinsèque (association des critères chronologiques et sémiologiques) établis selon le CRPV sont indiqués dans le Tableau 19. On note que les cas pour lesquels un entretien pharmaceutique a été réalisé ont une meilleure imputabilité chronologique ($p = 0,0002$).

Tableau 19 : Répartition des scores d'imputabilité de l'anticoagulant oral chez les 48 cas déclarés au centre régional de pharmacovigilance

	Patients avec entretien pharmaceutique (n = 19)	Patients sans entretien pharmaceutique (n = 29)	<i>p value</i>
Imputabilité chronologique			<i>0.0002</i>
<i>Plausible</i>	11 (57,9 %)	2 (6,90 %)	
<i>Douteuse</i>	8 (42,1 %)	27 (93,1 %)	
Imputabilité sémiologique			<i>0.0967</i>
<i>Plausible</i>	5 (26,3 %)	2 (6,90 %)	
<i>Douteuse</i>	14 (73,7 %)	27 (93,1 %)	
Imputabilité intraséque			<i>0.2864</i>
<i>Plausible</i>	3 (15,8 %)	1 (3,45 %)	
<i>Douteuse</i>	16 (84,2 %)	28 (96,5 %)	

Sur ces 48 déclarations, l'entretien pharmaceutique réalisé pour 19 patients (39,6 %) a permis d'apporter les informations suivantes (manquantes dans le dossier médical informatisé) :

- Le poids du patient dans trois cas (16,7 %) dont un cas d'un patient sous apixaban (seul anticoagulant oral dont la posologie s'adapte au poids du patient) ;
- La posologie de l'anticoagulant chez un patient (5,56 %) sous fluindione ;
- De préciser l'observance pour 17 patients (89,5 %) ;
- De préciser le délai d'apparition de l'AVC (critère chronologique et d'informativité dans l'échelle d'imputabilité) par la connaissance de la première prescription de l'anticoagulant chez 11 patients (61,1 %) ;
- La mise en évidence d'un (ou plusieurs) évènement intercurrent chez 5 patients (26,3 %) ;
- La mise en évidence de modalité de prise de l'anticoagulant inadéquate chez un patient (5,56 %) qui ne prenait pas le rivaroxaban au cours d'un repas.

C. Cas marquants

1. Apixaban et inducteurs enzymatiques

a) Carbamazépine

Mr G. V. 80 ans, 79 kg, a été hospitalisé dans le service de neurologie vasculaire pour la prise en charge d'un AVC ischémique d'origine cardio-embolique probable. Dans ses antécédents, on retrouvait entre autres une FA découverte en novembre 2018 pour laquelle un traitement par apixaban 2,5 mg deux fois par jour a été instauré. Cette demi-dose était justifiée dans le dossier par la présence d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle à l'initiation du traitement. Néanmoins, lors de son inclusion dans notre étude, le patient présentait une fonction rénale normale avec une créatinémie à 11 mg/L (soit une clairance de 60 mL/min). De plus, son ordonnance habituelle, confirmée par appel téléphonique à l'officine du patient, comprenait un traitement par carbamazépine LP 200 mg matin et soir pour une probable épilepsie séquellaire à un précédent AVC en 2004. La carbamazépine est connue pour être un fort inducteur enzymatique du cytochrome 3A4 tandis que l'apixaban est principalement métabolisé par le cytochrome 3A4. Cette interaction médicamenteuse est donc déconseillée en raison du risque de diminution d'environ 50 % de l'efficacité thérapeutique de l'apixaban. Néanmoins, le RCP ne recommande aucune adaptation de dose. A l'entrée dans le service, le dosage de l'activité de l'apixaban était de 96 ng/mL (< 107 ng/mL). Suite à la mise en évidence de cette interaction médicamenteuse par l'équipe pharmaceutique, l'équipe médicale a adapté le traitement du patient en remplaçant l'apixaban par de la coumadine.

b) Primidone

Mr C. J. 80 ans, 85 kg a été hospitalisé dans le service de neurologie vasculaire pour une suspicion d'AIT devant des vertiges d'apparition brutale. Dans ses antécédents, on retrouvait, entre autres, une FA traitée par apixaban 5 mg deux fois par jour. A son inclusion dans l'étude, le patient ne présentait pas d'insuffisance rénale avec une créatinémie à 12 mg/L soit une clairance à 58 mL/min. Son traitement habituel, confirmé par le patient et son officine habituelle, retrouvait un traitement par primidone depuis 2016 pour tremblement essentiel. Comme la carbamazépine, la primidone est un puissant inducteur enzymatique déconseillé avec l'apixaban. Le dosage de l'activité de l'apixaban à l'hospitalisation était à 47 ng/mL (< 107 ng/mL).

Malgré la mise en évidence de cette interaction par l'équipe pharmaceutique et du dosage à la limite inférieure, l'équipe médicale a décidé de poursuivre le traitement par primidone ainsi que l'anticoagulation par apixaban 5 mg deux fois par jour devant l'absence d'étiologie retrouvée à l'AIT.

2. AVC ischémique et surdosage en AVK

Mr P. N., 34 ans, 72 kg, a été hospitalisé dans le service de neurologie vasculaire pour la prise en charge d'un AVC ischémique d'origine probablement cardio-embolique. Il présente dans ses antécédents une valve mitrale mécanique dans le cadre d'une maladie de Barlow pour laquelle il était traité par coumadine 6 mg deux jours sur trois en alternance avec 7 mg le troisième jour. Son objectif d'INR se situait entre 3 et 4. Parmi les autres facteurs de risque cardiovasculaire, il présentait une hypertension artérielle non traitée et un tabagisme sévère depuis six ans. A son inclusion dans l'étude, l'IRM cérébrale a mis en évidence une lésion ischémique récente et un INR à 5,8. Lors de l'entretien pharmaceutique, il a été mis en évidence un INR peu suivi (tous les deux à trois mois) du fait de son activité professionnelle et régulièrement supérieur à 4 malgré une bonne connaissance des interactions médicamenteuses et alimentaires avec les AVK. Le questionnaire d'observance a mis en évidence un minime problème d'observance (score à 1) car il lui est arrivé parfois de prendre son traitement en retard par rapport à l'heure habituelle. On note également la perte de 8 kg sur l'année précédant son hospitalisation. Par ailleurs, il avait fait l'acquisition en décembre 2019 d'un dispositif d'auto-mesure de l'INR pour lequel il n'était pas encore formé. En l'absence d'arguments pour une endocardite infectieuse, l'origine cardio-embolique est retenue malgré l'anticoagulation efficace. L'équipe médicale a donc poursuivi le traitement par coumadine avec une diminution de la posologie à 4 mg.

V. Discussion

A. Principaux résultats

Pendant la période d'étude, 60 patients traités par anticoagulant oral à domicile ont été hospitalisés dans le service neurologie-vasculaire du CHU de Lille pour la prise en charge d'un AVC ischémique (n = 46 ; 76,7 %) ou hémorragique (n = 4 ; 6,6 %) ou une suspicion d'AIT (n = 10 ; 16,7 %). Vingt étaient traités par AVK (33,3 %) et 40 par AOD (66,7 %), principalement pour une FA (n = 44 ; 73,3 %). Un entretien pharmaceutique a été réalisé chez 28 patients (46,7 %) et a mis en évidence de minimes problèmes d'observance chez 17 patients (63,0 %) ainsi qu'une méconnaissance de leur traitement anticoagulant oral pour 17 d'entre eux (63,0 %). La conciliation médicamenteuse a mis en évidence des divergences non intentionnelles chez 8 des patients conciliés (28,6 %). Concernant l'objectif principal de cette étude, l'analyse pharmaceutique complétée de l'entretien pharmaceutique a eu un impact sur la prise en charge médicamenteuse pour deux patients (7,14 %) avec un relai de l'anticoagulation devant une interaction médicamenteuse (association déconseillée) et l'augmentation d'une posologie infra-thérapeutique. Concernant l'objectif secondaire, 48 cas (80,0 %) ont été notifiés à la pharmacovigilance. Parmi ces 48 cas, les 19 entretiens pharmaceutiques (39,6 %) ont permis principalement de compléter les informations suivantes : notion d'observance, délai de survenue depuis la primo-prescription et apparition d'un évènement intercurrent.

B. Comparaison avec la littérature

1. Description de l'échantillon

Nous avons inclus dans notre étude 60 patients traités par anticoagulants oraux ce qui représente 10,0 % des patients pris en charge pour un AVC par les services de neurologie vasculaires au CHU de Lille pendant la période de l'étude. Ce résultat est cohérent avec l'étude de *Rizos et al.* dans laquelle 8,7 % des patients hospitalisés pour AVC ischémiques étaient traités par anticoagulant oral à leur admission (63) et de 7 % dans une étude réalisée également au CHU de Lille en 2009 (64).

Notre échantillon de patients est plutôt représentatif des données épidémiologiques concernant l'AVC publiées dans la littérature, avec un âge moyen retrouvé de 75 ans (versus 77 ans (1)) et d'un sexe-ratio de 1,3 (versus entre 1,2 et 2 (65)). Il en est de

même avec le type d'AVC puisque les AVC ischémiques représentaient 76,7 % de notre échantillon (versus entre 76,9 % et 80 % (3,66)) alors que l'on aurait pu s'attendre à un taux plus élevé d'AVC hémorragique dans notre population puisque ce risque est majeur sous anticoagulants oraux (25). Par ailleurs, tandis que la littérature retrouve principalement une cause athéromateuse aux AVC ischémiques (3,67), la principale étiologie retenue chez nos patients est cardio-embolique (65,1 %). Toutefois, ce résultat semble logique puisque 83,3 % de nos patients anticoagulés le sont dans une indication cardiaque et que l'origine athéromateuse d'un AVC justifie un traitement par antiagrégant plaquettaire et non un anticoagulant sauf si un thrombus est visible lors des examens.

Etonnamment, nous retrouvons un taux de thrombolyse semblable dans notre cohorte traitée par anticoagulant que dans la population générale (4,35 % versus 5 % (7)) alors que celle-ci est contre-indiquée en cas de traitement par anticoagulant oral à dose efficace. Les deux patients de notre étude pour lesquels elle a été réalisée présentaient, pour celui traité par fluindione, un INR à 1,4 et pour l'autre, traité par dabigatran, un dosage de l'activité à 1 ng/mL, leur donnant ainsi accès à la thrombolyse. Ce taux de thrombolyse similaire peut s'expliquer par la limite organisationnelle des établissements de santé alors que le taux de patients éligibles à la thrombolyse dans la population générale peut atteindre en réalité 22% (68). Au contraire, on observe un taux de patients thrombectomisés (39,1 %) supérieur au nombre de thrombectomies totales réalisées en France (4 589 pour 130 000 AVC en 2016 soit 3,53 % (69)). Ceci s'explique par le fait que tous les établissements de santé ne sont pas équipés pour effectuer la thrombectomie. Le CHU de Lille fait partie des 37 centres de neuroradiologie interventionnelle, il prend donc en charge tous les patients éligibles du département du Nord.

Dans notre étude, la durée moyenne d'hospitalisation pour AVC était plus courte que celle retrouvée en 2007 dans les établissements français (9,5 jours versus 11,5 jours) (1). Cette différence peut s'expliquer par la politique actuelle de diminuer les durées moyennes de séjour qui est une variable régulièrement utilisée comme indicateur de performance dans les établissements de santé depuis la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) en 2004 (70), mais également par le transfert rapide des patients thrombectomisés dans leur hôpital d'origine.

Le nombre de décès dans notre étude (13,3 %) est concordant avec le taux retrouvé à 30 jours post-AVC dans une étude française récente (10,7 % à 34,4 % selon le

type d'AVC (66)). Ainsi, l'exposition aux anticoagulants oraux ne semble ni diminuer ni augmenter le taux de mortalité des AVC. A ce sujet, il a été publié que les AVC (ischémiques et hémorragiques) survenant chez les patients traités efficacement par anticoagulants oraux (INR \geq 2) étaient moins sévères que ceux survenant chez les patients en l'absence de traitement anti-thrombotique (71). Cela concorde avec les résultats de notre étude dans laquelle la majorité des AVC (46,7 %) étaient mineurs avec un score NIHSS inférieur à 5. Nous n'avons cependant pas mis en évidence de différence significative dans la sévérité des AVC selon que le patient était sous AVK ou AOD. *Sakamoto & al* ont quant à eux retrouvé une sévérité de l'AVC ischémique significativement diminuée en cas de prise d'AOD, mais pas avec les AVK, comparativement aux patients non traités par anticoagulant oral (72).

Les principales complications retrouvées dans notre étude (épilepsie, infections, troubles respiratoires...) sont celles habituellement retrouvées dans la littérature (73). Concernant les remaniements hémorragiques, ils touchaient finalement peu nos patients (5,77 %) malgré la prise d'anticoagulants. C'est une complication fréquente des AVC ischémiques (jusqu'à 40 % des cas) mais plus rarement symptomatique (73).

Parmi nos patients, 65,4 % ont subi une perte d'autonomie. L'étude française de *Gabet & al.* retrouve un taux de 47 % (66). En effet, les patients victimes d'AVC sont des malades « lourds » dont les séquelles demeurent importantes. Dans le rapport français du Ministère de la Santé publié en juin 2009, 54,5% des personnes hospitalisées en soins de suite et réadaptation (SSR) post-AVC sont très dépendantes et 43,2 % le reste à leur sortie de SSR (1).

Nous retrouvons dans notre étude les principaux facteurs de risque décrits précédemment (chapitre I.A.4, page 22) notamment l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'insuffisance rénale qui sont déséquilibrés chez plus d'un tiers des patients. Leur répartition est similaire à celle retrouvée dans l'étude de *Béné J.* chez les patients exposés aux AVK et victimes d'AVC (64) mais nous retrouvons des fréquences légèrement supérieures à ceux de l'étude de *Johnsen et al.* (74). Ces variations peuvent s'expliquer par des différences dans la définition des paramètres étudiés.

Concernant l'anticoagulation, nous avons inclus 66,7 % de patients traités par AOD et 33,3 % par AVK. Cette répartition de la population n'est pas concordante avec les

données de l'Etat des Lieux publié par l'ANSM en 2014 (25). Le faible taux de patients traité par fluindione s'explique par les dernières recommandations françaises de 2018 qui ne permettent plus les initiations de traitement par fluindione en raison du risque immuno-allergique grave lié à la prise de ce médicament (26).

Pour la majorité des patients (66,7 %), la prescription initiale d'anticoagulant avait été effectuée par un médecin spécialiste en cardiologie, tout comme les 68,25 % des patients de l'étude de *Steinberg et al* (75).

Concernant l'indication à l'anticoagulation orale, dans la littérature deux tiers des prescriptions le sont pour une cause cardiaque contre un tiers pour une cause veineuse (76,77). Dans notre étude, nous retrouvons majoritairement (83,3 %) une indication cardiaque (FA, prothèse valvulaire, antécédents d'AVC d'origine cardio-embolique) contre 3,33 % pour une cause veineuse (TVP ou EP). Ce taux supérieur s'explique naturellement par le fait que la présence d'un trouble du rythme est l'un des principaux facteurs de risque de survenue d'AVC et donc de prescription d'anticoagulant oral (7). Néanmoins, pour 13 patients (21,7 %) de notre étude, l'indication de l'anticoagulation relevait d'un usage non conforme à l'AMM de l'anticoagulant prescrit. Pour 10 patients traités par AOD (25,0 %), ce dernier était prescrit dans le cadre d'une FA valvulaire ou d'une prothèse valvulaire.

Dans notre étude, 82,5 % des patients traités par AOD avant la survenue de l'AVC bénéficiaient d'une posologie conforme ou supérieure aux recommandations de l'AMM, ce qui est en adéquation avec les 75 % des patients de l'étude similaire de *Kato et al.* (78). Néanmoins, 17,5 % de nos patients inclus traités par AOD présentaient une posologie inférieure aux recommandations. Ce chiffre se trouve dans la fourchette des taux retrouvés dans la littérature variant de 9,4 % à 39 % (75,78,79). Néanmoins, ces études n'ont pas montré de risque significativement augmenté de développer un AVC chez ces patients sous-dosés, après un suivi de 1 à 2 ans mais un risque augmenté de mortalité toute cause confondue (75,79).

Concernant, la répartition des patients selon la valeur de l'INR (pour les AVK) ou du dosage de l'activité en AOD, selon le type d'évènement survenu, pour les quatre AVC hémorragiques, tous avaient un INR ou un dosage de l'activité en AOD supérieur à la concentration minimale efficace attendue. Cependant, 42,9 % des AVC ischémiques et AIT sont survenus malgré des taux supérieurs aux concentrations efficaces et 39,3 % avec des taux infra-thérapeutiques (17,8 % de

dosage non réalisée). En ce qui concerne les AOD, cela soulève la question des normes biologiques utilisées. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser celles issues des données pharmacocinétiques des études cliniques (33,80) alors qu'il est généralement admis dans la pratique courante une efficacité biologique à partir de taux supérieurs avoisinant 30 à 50 ng/mL. Néanmoins, ce taux semble être davantage adapté à la détection de situation à risque hémorragique (selon les recommandations du *Groupe Français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT)* et du *Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)* (81,82)) mais non à déterminer l'efficacité anti-thrombotique. De plus, l'interprétation de ces résultats biologiques reste incomplète sans l'heure de la dernière prise de l'AOD, donnée difficilement récupérable pendant l'entretien avec le patient du fait des conditions de réalisation de celui-ci (stress, fatigue, douleurs...). A noter que dans notre étude, le dosage de l'activité en AOD n'a pas été réalisé chez 25,0 % des patients sous AOD, sans justification retrouvée dans le dossier médical. Il est possible que celui-ci ait été réalisé dans l'hôpital initial de prise en charge. D'autre part, concernant les AVC ischémiques et les AIT survenus chez les patients traités par AVK, nous avons retrouvé un INR inférieur à la cible thérapeutique dans 26,3 % des cas ce qui est bien inférieur aux taux de 60,5 % et 62 % retrouvés dans les études de *Rizos et al* (63) et de *J. Béné* (64). Dans cette même étude, les auteurs retrouvent un INR supérieur à 3 chez 9 % des patients, alors que cela concerne 26,3 % de nos patients. Cette différence peut s'expliquer par le plus faible effectif de patients sous fluindione dans notre étude (n = 8).

2. Résultats suite à l'entretien pharmaceutique

Etonnement, nous n'avons pas retrouvé dans notre étude une différence significative entre le nombre d'interactions médicamenteuses chez les patients traités par AVK et chez ceux sous AOD ($p = 0,10$) bien que cela ait été un argument notable lors de la mise sur le marché des AOD (83). Néanmoins, les deux interactions médicamenteuses qui ont nécessité une intervention pharmaceutique (de par leur caractère « déconseillé ») mettaient en jeu un AOD, l'apixaban. Cela souligne le fait que, bien que les interactions soient moindres avec les AOD, comme argumenté lors de leur mise sur le marché par les laboratoires pharmaceutiques, elles sont aussi moins bien connues des prescripteurs. L'étude de *J. Béné* montre en effet que seulement 20 % des prescripteurs de médecine générale vérifient les interactions médicamenteuses avant de prescrire un AOD (64). Etonnamment, la majorité des

interactions retrouvées (75,9 %) allaient dans le sens d'un risque hémorragique chez des patients pourtant hospitalisés pour AVC ischémique ou AIT. On suppose alors l'absence de retentissement clinique de ces interactions pour ces cas précis. Néanmoins, dans cinq cas d'AVC ischémique ou AIT (8,93 %), on retrouvait une interaction médicamenteuse exposant à un risque thrombotique et donc pouvant étayer un facteur iatrogène à la survenue de ces AVC.

Dans leur étude, *Drouin et al.* (84) ont utilisé l'échelle de Morisky pour évaluer l'observance du traitement anticoagulant chez la personne âgée de plus de 65 ans. Ils retrouvent un taux élevé de 84,4 % de « bon observant » versus 37,0 % dans notre étude. Soulignons cependant que nous avons dans notre étude 63,0 % de patients avec « de minimes problèmes d'observance » et zéro « mauvais observant », confirmé par la délivrance dans 100 % des cas de l'anticoagulant dans les 30 jours avant l'hospitalisation (qui est une autre méthode indirecte complémentaire d'évaluation de l'observance chez les patients). Les taux sont variables d'une étude à l'autre allant de 56,2 % à 79 % (85–87). Cette infériorité dans notre étude peut s'expliquer par la réalisation de l'entretien dans des conditions non optimales pour le patient dont les capacités de réflexion étaient altérées par la fatigue, le stress, les douleurs liées à leur hospitalisation... d'où une sous-estimation possible du score d'observance. Bien que l'échelle de Morisky (88), reprise et traduite en français par Girerd (89), soit l'échelle d'adhésion médicamenteuse la plus utilisée, nous ne les avons pas choisis dans notre étude pour nous dédouaner des droits d'auteurs exigés par Morisky et Girerd dans l'optique d'une éventuelle publication scientifique. A notre connaissance, il n'existe néanmoins pas de questionnaire d'évaluation de l'observance spécifiquement adapté à l'AVC ou à la neurologie.

Concernant la connaissance de leur traitement anticoagulant, 37,0 % des patients avaient une connaissance jugée parfaitement acquise. Ce taux est supérieur à celui retrouvé par *Pouyet et al.* (90) dans son étude concernant les AOD (18 %). Celui-ci s'explique sans doute par une méthodologie plus stricte dans l'étude de *Pouyet et al.* avec un questionnaire de 14 questions et 53 sous questions, et une connaissance jugée comme acquise lors d'un taux de réponse supérieur à 80 %.

Concernant la conciliation médicamenteuse, nous avons retrouvé une moyenne de sept lignes de prescription par patient à l'admission ce qui est cohérent avec les études dans divers services de soins (médecine interne, neurologie, gériatrie...)

(91–94). Le temps moyen de l'entretien était de 25 minutes dans notre étude. Dans la littérature, nous retrouvons des durées de conciliation médicamenteuse variables entre 23 et 50 minutes (91,92). Néanmoins, nous n'avons pas inclus dans notre calcul le temps passé à préparer le dossier en amont de l'entretien, le temps passé à contacter la pharmacie du patient ni celui dédié à la déclaration de pharmacovigilance (quand il y en avait une).

Nous avons mis en évidence des divergences non intentionnelles (DNI) chez 28,6 % des patients conciliés avec une moyenne d'une DNI par prescription. Ce taux est comparable à celui retrouvé dans la littérature allant de 16,0 % à 31,0 % des patients de gériatrie et médecine interne (91,92). La conciliation médicamenteuse d'entrée n'est jusqu'alors pas mise en place dans le service de neurologie vasculaire. Le taux de DNI de notre étude appuie la nécessité de déployer la conciliation médicamenteuse d'entrée afin de sécuriser d'avantage le circuit patient en réduisant le risque d'erreurs médicamenteuses.

3. Impact de l'entretien pharmaceutique sur la prise en charge médicale (objectif principal)

Le taux d'acceptation de nos interventions pharmaceutiques concernant l'anticoagulation est de 50,0 % dans notre étude. Bien que cela concernait seulement 4 patients, ce taux est cohérent avec les données de la littérature où l'on retrouve des taux d'acceptation variant de 42,0 à 79,0 % (95,96).

La prise en charge médicamenteuse des récurrences d'AVC survenues malgré un traitement par anticoagulant bien conduit n'est pas encore bien établie. En effet, le risque de survenue d'évènement ischémique est en général supérieur à celui du risque hémorragique chez ces patients (97). C'est en effet le cas chez nos patients qui ont un score de CHA2DS2-VASc moyen de 4 (soit un risque de 4,00 % par an de survenue d'un AVC) contre des scores de HAS-BLED et HAEMORR2HAGES de 1 et 3 respectivement (soit un risque hémorragique faible). Outre le délai de réintroduction du traitement anticoagulant (en fonction du risque thrombotique, du risque de remaniement hémorragique et du contrôle de la pression artérielle), il est discuté du type d'anticoagulant à réintroduire. En cas de FA, les AOD sont à privilégier (97). Cette stratégie est retrouvée dans le service de neurologie vasculaire du CHU de Lille puisque 74,3 % de nos patients sortis d'hospitalisation avec une prescription d'anticoagulant étaient sous AOD. Concernant les AVC hémorragiques,

la survenue de celui-ci ne contre-indique pas la réintroduction d'un anticoagulant mais un délai optimal de 7 à 8 semaines doit être respecté ce qui explique que 75,0 % de nos patients hospitalisés pour AVC hémorragique soient sortis sans thérapie anticoagulante. De plus, il ne doit pas être envisagé de diminution de dose au risque de compromettre l'efficacité en terme de prévention des évènements ischémiques (97).

4. Impact de l'entretien pharmaceutique sur la déclaration de pharmacovigilance (objectif secondaire)

Les entretiens pharmaceutiques ont permis de compléter et d'améliorer l'informativité des déclarations spontanées faites au CRPV. C'est un prérequis essentiel quand on sait que seulement 16,4 % des notifications déclarées par les médecins généralistes en France sont « bien renseignées » (98). *Durrieu et al.* soulignent néanmoins que les EI graves sont associés à des déclarations avec une bonne informativité, car possiblement d'avantage déclarées par des praticiens hospitaliers (99,100). Par l'apport du délai entre la primo-prescription de l'anticoagulant et la survenue de l'AVC, les entretiens pharmaceutiques réalisés dans notre étude ont permis d'améliorer l'informativité dans plus de 60 % des cas déclarés à la pharmacovigilance.

C. Forces de l'étude

La principale force de cette étude réside dans l'originalité de son sujet. Alors que le risque hémorragique des anticoagulants est largement décrit dans la littérature et bien connu des prescripteurs, le risque thrombotique, aussi grave soit-il, semble être sous-estimé par la communauté scientifique. Ainsi, il n'est pas rare, par exemple, de voir des prescriptions d'AOD volontairement à dose infra-thérapeutique chez des personnes âgées devant la peur du risque hémorragique mais sans interrogation sur l'efficacité de celui-ci. Il n'existe à notre connaissance que peu d'études françaises concernant la survenue d'évènements thrombotiques sous anticoagulant oraux. La iatrogénie médicamenteuse est pourtant un sujet d'actualité qui intéresse de plus en plus le grand public et les médias.

La deuxième force de l'étude est son recrutement prospectif et consécutif. L'entretien avec les patients a été réalisé en temps réel et le plus rapidement possible suivant l'hospitalisation limitant ainsi les biais de mémorisation. La réalisation d'une grille d'entretien a permis une certaine reproductibilité et homogénéité des entretiens

limitant ainsi le biais lié à l'enquêteur. Par ailleurs, ce type de recueil a permis d'étudier de nombreuses variables et de limiter les données manquantes.

Au contraire des essais cliniques où les patients sont ultra-sélectionnés et les conditions d'utilisation des médicaments sont standardisées et optimisées, notre étude, ne présentant aucun critère d'exclusion (sauf à la réalisation de l'entretien), a permis d'inclure des patients représentatifs de la population et des pratiques en vie réelle. Notre étude réalisée sur le terrain a ainsi permis de décrire de manière plus exacte les conditions de survenue de l'AVC en connaissant réellement l'utilisation de l'anticoagulant par le patient et la possibilité de recueillir les facteurs de risque associés ce qui n'aurait pas été réalisable avec une étude à partir des bases de données telle que la base de remboursement de l'Assurance Maladie.

De plus, si ces cas d'AVC sous anticoagulant oral constituent le quotidien des équipes médicales du service de neurologie vasculaire, ils n'étaient jusqu'alors que très peu déclarés au CRPV. Outre l'obligation réglementaire pour tout professionnel de santé de déclarer un effet indésirable potentiellement imputable à un traitement médicamenteux et du caractère de gravité de ces évènements qui conduisent à une hospitalisation, les notifications spontanées sont également un moyen d'agréments les bases nationales, européennes et mondiales de pharmacovigilance. C'est par la mise en commun de ces informations que des études de plus grandes ampleurs pourront être menées afin de juger de la balance bénéfice/risque ou de mettre en évidence des facteurs de risque de survenue. La réalisation de ce travail aura permis de sensibiliser davantage les équipes pharmaceutiques et médicales à la pharmacovigilance. Il aura donc permis une augmentation des taux de notification mais également de la qualité de ces notifications.

Finalement, la mise en place de cette étude a été un enjeu pluridisciplinaire enrichissant. Elle a permis de favoriser les interactions entre les différents acteurs du parcours patient et d'inclure davantage le pharmacien hospitalier dans la décision médicale.

D. Limites de l'étude

L'une des principales limites de notre étude est la petite taille de l'échantillon lié notamment au caractère monocentrique de l'étude, limitant ainsi sa puissance statistique. C'est l'un des inconvénients inhérents aux études de terrains. Nous avons également été interrompu dans notre phase d'inclusion par la crise sanitaire

mondiale lié à la COVID-19 pendant laquelle nous avons préféré stopper les entretiens pharmaceutiques avec les patients afin de limiter le risque de propagation du virus. De plus, il est également possible que l'inclusion de nos patients n'ait pas été exhaustive : outre les patients décédés d'AVC à leur domicile avant la prise en charge hospitalière, nous avons pu par exemple manquer des patients qui ont été transférés dans d'autres services ou qui ont été pris en charge initialement dans des services de réanimation. A noter également que 40 % des patients n'ont pas pu bénéficier de l'entretien pharmaceutique à cause du manque de temps et de disponibilité de l'équipe pharmaceutique. Outre la durée moyenne de séjour relativement courte, le pharmacien et l'interne n'étaient pas présents physiquement dans le service de neurologie vasculaire, il était donc parfois difficile de concilier l'organisation des activités pharmaceutiques de routine à la pharmacie à usage intérieur et le passage dans le service en dehors des soins, notamment en retour de weekend.

Deuxièmement, l'absence de groupe contrôle constitue une autre limite à notre étude. Plusieurs axes pourront faire l'objet d'études futures avec la constitution :

- D'un échantillon de patients exposés aux anticoagulants mais hospitalisés pour un autre motif afin de répondre à des problématiques telles que : les patients hospitalisés pour AVC sont-ils moins observants vis-à-vis de leur traitement anticoagulant ? Le dosage de l'activité de l'anticoagulant ou l'INR est-il inférieur chez les patients hospitalisés pour AVC ? Les recommandations de prescriptions (indications, posologies) sont-elles moins respectées chez les patients hospitalisés pour AVC ? Retrouve-t-on davantage d'interactions médicamenteuses impliquant l'anticoagulant chez les patients hospitalisés pour AVC ?
- D'un échantillon de patients hospitalisés pour AVC mais non exposés aux anticoagulants oraux afin de répondre à des questions telles que : les AVC survenus chez des patients anticoagulés sont-ils plus ou moins sévères que chez les patients non exposés ? Plus à risque de complications de type hémorragique ? Sont-ils davantage de type hémorragique que dans la population générale ? Leur prise en charge est-elle différente en termes de thrombolyse et d'antidotes ?

Finalement, nous n'avons pas évalué la satisfaction du corps médical concernant l'intégration du pharmacien dans la prise en charge du patient victime d'AVC. Néanmoins, une discussion pluridisciplinaire va être engagée à la suite de ce travail

pour évaluer les besoins de l'équipe médicale et d'optimiser au mieux l'implication du pharmacien.

E. Perspectives

La mise en place d'une conciliation médicamenteuse d'entrée dans le service de neurologie vasculaire permettrait d'optimiser la continuité des soins entre la ville et l'hôpital. Effectuée par l'équipe pharmaceutique (externes et internes en pharmacie, préparateurs en pharmacie hospitalière, pharmaciens), elle permet d'intercepter et de corriger des erreurs auprès de l'équipe médicale, tout en libérant du temps à ces derniers pour exercer leurs activités davantage centrées sur le soin et la prise en charge médicale. La présence du pharmacien permettrait également de faciliter les échanges en cas de prise en charge plus complexe (interactions médicamenteuses notamment). Suite à notre étude, cibler particulièrement les patients admis pour AVC et traités par anticoagulant va dans le sens des préconisations actuelles où les conciliations médicamenteuses sont prioritairement réalisées chez : les personnes âgées, polymédiquées et/ou sous médicament dit « à risque », entrées par les urgences et dont la durée moyenne de séjour est supérieure à 4 jours, ce qui correspond totalement au profil des patients de notre étude. Afin d'orienter l'équipe médicale dans la prise en charge du patient, et d'améliorer la déclaration de pharmacovigilance quelques items ciblés pourront être rajoutés à la conciliation « classique » comme par exemple la date de primo-prescription de l'anticoagulant, l'heure de la dernière prise de l'anticoagulant et les modalités de prise de l'anticoagulant.

Suite à notre étude, il paraît indispensable de maintenir les entretiens pharmaceutiques déjà effectués par l'équipe pharmaceutique dans le service de neurologie vasculaire lors de l'introduction ou de la réévaluation d'un traitement anticoagulant. Cela afin d'améliorer les connaissances et l'adhésion du patient afin qu'il soit acteur de sa prise en charge. Les résultats de notre étude ont montré qu'il serait intéressant de sensibiliser davantage le patient aux interactions médicamenteuses et à un suivi médical rapproché en cas d'évènements infectieux, de troubles digestifs et/ou de modification importante de poids. Ce suivi pourra faire l'objet d'un plan pharmaceutique personnalisé.

Finalement, il pourrait également être envisagé, dans le cadre d'un programme de recherche, un système de détection informatique automatique de ces effets

indésirables médicamenteux via les bases de données hospitalières afin de détecter les patients avec un motif d'hospitalisation correspondant à un AVC et un traitement à domicile mentionnant l'un des cinq anticoagulants oraux; toutes ces informations étant généralement retrouvées dans les courriers de sortie rédigés dans le service de neurologie vasculaire. Cette méthodologie permettrait d'étudier plus précisément ce risque sur un échantillon de population beaucoup plus important.

VI. Conclusion

La survenue d'AVC est un enjeu de santé publique, de par leur incidence dans la population générale, leur gravité avec mise en jeu du pronostic vital et leur impact économique. Ces dernières années, de réelles avancées ont permis d'améliorer leur prise en charge notamment avec la thrombectomie mais aussi avec la mise sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux directs en prévention des AVC dans le cadre de FANV. La sécurité des anticoagulants oraux, et particulièrement leur risque hémorragique, est au cœur des problématiques actuelles concernant la iatrogénie médicamenteuse. On sait qu'ils sont les premiers médicaments responsables d'hospitalisation pour effets indésirables. Notre étude a permis de mieux décrire les circonstances de survenue d'AVC, qu'il soit hémorragique ou thrombotique, chez des patients traités par anticoagulant oral tout en mettant en avant le rôle du pharmacien clinicien, en particulier dans l'analyse des interactions médicamenteuses. Les données recueillies ont permis d'améliorer les déclarations faites à la pharmacovigilance, nécessaires à l'évaluation bénéfice/risque des médicaments tout au long de leur vie assurant ainsi une meilleure sécurisation du parcours patient. Ainsi, il semble important de poursuivre la sensibilisation des patients mais aussi des professionnels de santé au bon usage des anticoagulants oraux.

Annexes

Annexe 1 : Score NIHSS simplifié selon le Société Française de Neurologie vasculaire

Intitulé	Cotation	Score
1a Vigilance	vigilance normale, réactions vives	0
	trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes	1
	coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives	2
	coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice	3
1b Orientation (mois, âge)	deux réponses exactes	0
	une seule bonne réponse	1
	pas de bonne réponse	2
1c Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	deux ordres effectués	0
	un seul ordre effectué	1
2 Oculomotricité	aucun ordre effectué	2
	Oculomotricité normale	0
	Ophtalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard	1
3 Champ visuel	Ophtalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard	2
	Champ visuel normal	0
	Quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale	1
	Hémianopsie latérale homonyme franche	2
4 Paralysie faciale	Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)	3
	Motricité faciale normale	0
	Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète)	1
	Paralysie faciale unilatérale centrale franche	2
5 Motricité membre supérieur	Paralysie faciale périphérique ou diplégie faciale	3
	Pas de déficit moteur proximal	0
	Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit	1
	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit	2
	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire	D G 3
	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)	4
6 Motricité membre inférieur	Cotation impossible (amputation, arthrodèse)	
	Pas de déficit moteur proximal	0
	Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit	1
	Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit	2
	Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction..)	D G 3
	Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)	4
7 Ataxie	Cotation impossible (amputation, arthrodèse)	
	Pas d'ataxie	0
	Ataxie pour un membre	1
8 Sensibilité	Ataxie pour 2 membres ou plus	2
	Sensibilité normale	0
	Hypoesthésie minime à modérée	1
9 Langage	Hypoesthésie sévère ou anesthésie	2
	Pas d'aphasie	0
	Aphasie discrète à modérée : communication informative	1
	Aphasie sévère	2
10 Dysarthrie	Mutisme ; aphasie totale	3
	Pas de dysarthrie	0
	Dysarthrie discrète à modérée	1
	Dysarthrie sévère	2
11 Extinction, négligence	Cotation impossible	
	Pas d'extinction ni négligence	0
	Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle.	1
	Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	2

Annexe 2 : Score de RANKIN modifié

0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

Annexe 3 : Score de HAS-BLED

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatininémie > 200 µmol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool <i>1 point par item</i>	1 ou 2

Source : Pisters et al., 2010 (23) ; PAS : pression artérielle systolique ; INR : international normalized ratio

Annexe 4 : Score de HAEMORR2HAGES

Il peut être préféré chez les personnes très âgées.

Il s'obtient en ajoutant 1 point pour chaque facteur de risque de saignement : insuffisance hépatique ou rénale, intoxication alcoolique, néoplasie, âge > 75 ans, thrombopénie, antécédent hémorragique, HTA non contrôlée, anémie, risque de chute, AVC.

Score HAEMORRHAGE	Taux d'hémorragies par 100 patients-année sous warfarine
0	1,9
1	2,5
2	5,3
3	8,4
4	10,4
5	12,3

Source : Gage et al., 2006 (24)

Annexe 5 : Critères des scores d'imputabilité selon la méthode française

Critères chronologiques

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet					
	<i>Suggestif</i>			<i>Compatible (ni suggestif, ni incompatible)</i>		<i>Incompatible</i>
Évolution de l'effet	Ré-administration du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
« Suggestive » : Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1
« Non concluante » - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration unique.	C3	C2	C1	C3	C1	C1
« Non suggestive » : - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament.	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Critères sémiologiques

Sémiologie clinique ou paraclinique	Évocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament	Évocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament	Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé
-------------------------------------	---	---	--

* Évocatrice en raison :

des propriétés pharmacologiques du médicament,
de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage,
de la localisation des effets observés

AUTRE(S) CAUSE(S) NON MÉDICAMENTEUSE(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Annexe 5 : Critères des scores d'imputabilité selon la méthode française (suite)

Score d'imputabilité intraséque

COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMILOGIQUE	SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE
C0 ou S0	I 0
C1S1	I 1
C1S2	I 2
C2S1	I 2
C2S2	I 3
C1S3	I 4
C3S1	I 4
C2S3	I 5
C3S2	I 5
C3S3	I 6

Critères bibliographiques

B4	effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
B3	effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (Martindale : the extrapharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs)et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline...)
B2	effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)
B1	effet non publié conformément aux définitions de B3ou B2

Critères d'informativité

- a) délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament
- b) notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie

NI2	les éléments a et b sont renseignés
NI1	l'un des éléments a ou b n'est pas renseigné
NI0	les éléments a et b ne sont pas renseignés



Entretien patient

AVC et anticoagulants

- Date :
- Heure de début de l'entretien :
- Nom du pharmacien :
- Déclaration de non opposition : oui non

NOM :
PRENOM :
IEP :
DDN :
SERVICE :
CHAMBRE :

1. Données concernant le patient

- Poids : Kg ne sait pas
- Avez-vous perdu ou pris du poids sur ces 6 derniers mois ? oui non ne sait pas
 - ▶ Si oui, combien ? kg
- Taille : cm ne sait pas
- Difficultés motrices : oui non et/ou cognitives : oui non
- Réalisation de l'entretien par/à l'aide un accompagnant : oui : non

2. Données concernant le traitement

a. Le traitement général

- Connaissez-vous les médicaments prescrits par votre médecin ? ne sait pas
 - ▶ Si oui, lesquels ?

- Avez-vous votre dernière ordonnance avec vous ? oui non
 - ▶ Si oui, prescription :

Est-ce que vous nous autoriser à contacter la dernière pharmacie dans laquelle vous êtes allé chercher votre ordonnance ? oui : non

Annexe 6 : Grille d'entretien pharmaceutique (suite)

- Ya-t-il certains de ces traitements que vous ne prenez pas ou à dose modifiée ? oui non
 - ▶ Si oui, lesquels et pourquoi ?

- Prenez-vous d'autres traitements qui ne sont pas prescrits par votre médecin ? oui non
 - ▶ Si oui, lesquels ?

- Etes-vous sous contraception hormonale ? oui : non

- Comment gérer vous votre traitement ?
 - ▶ Seul aide médical proche Autre :
 - ▶ Outils d'aide à la prise : non pilulier application mobile alarmes Autres :
 - ▶ Plan de prise de l'ensemble du traitement

Matin	Midi	Gouter	Soir	Autres

a. L'anticoagulant

- Anticoagulant :
 - ▶ AVK : Previscan® (fluindione) Coumadine® (warfarine)
 Sintrom® Mini-sintrom® (acénocoumarol)
 - ▶ AOD : Eliquis® (apixaban) Pradaxa® (dabigatran) Xarelto® (rivaroxaban)

- Date : Et heure : de la dernière prise avant AVC

- Savez-vous à quoi sert « nom du médicament » ?

- Savez-vous pourquoi « nom du médicament » vous a été prescrit ?

- Depuis quand prenez-vous ce médicament ? < 1 mois [1 mois - 1 an] > 1 an
- Quel médecin vous l'a prescrit la première fois ? ne sait pas
 - ▶ Spécialité : cardiologue médecin traitant autre :

- Quel médecin vous l'a prescrit pour la dernière fois ? ne sait pas
 - ▶ Spécialité : cardiologue médecin traitant autre :

Annexe 6 : Grille d'entretien pharmaceutique (suite)

- Y a-t-il eu des modifications de traitement entre les deux ? oui non ne sait pas
 - ▶ Si oui, lesquels ?

- Aviez-vous déjà eu un autre traitement anticoagulant auparavant ? oui non ne sait pas
 - ▶ Si oui, savez-vous pourquoi il a été arrêté/modifié ?

- Savez-vous la dose de « nom du médicament » prescrite par le médecin ? ne sait pas

- Vous est-il déjà arrivé de prendre une dose différente de celle prescrite ? oui non
 - ▶ Si oui, pourquoi ?

- A quel moment/heure de la journée prenez-vous votre anticoagulant ? Est-ce régulier ?

- Dans quelle condition prenez-vous votre anticoagulant ? Pouvez-vous me montrer ? Avec quoi (eau, soupe, lait, à jeun ...) ?

- Observance du traitement : questionnaire GIRERD*
 - ▶ Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? oui non
 - ▶ Depuis votre dernière consultation, avez-vous déjà été en panne de médicaments ?
 oui non
 - ▶ Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?
 oui non
 - ▶ Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ? oui non
 - ▶ Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression qu'il vous fait plus de mal que de bien ? oui non
 - ▶ Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ? oui non
 - ▶ TOTAL = Bonne observance (0) Minime problème d'observance (1 ou 2)
 Mauvaise observance (3 ou +)

**Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées- Ar ch Mal Cœur Vaiss. 2001Aug ; 94 (8) : 839-4 [disponible sur ameli.fr]*

Annexe 6 : Grille d'entretien pharmaceutique (suite)

- En cas d'oubli d'une dose, savez-vous quoi faire ? ne sait pas

- Lorsque le médicament est trop efficace, connaissez-vous les risques et les signes associés ?
 ne sait pas
 - ▶ Si oui, lesquels ?

- Vous est-il déjà arrivé de ressentir ces signes ? oui non

- Lorsque le médicament n'est pas assez efficace, connaissez-vous les risques et les signes associés ?
 ne sait pas
 - ▶ Si oui, lesquels ?

- Vous est-il déjà arrivé de ressentir ces signes ? oui non

- Pouvez-vous me présenter votre carnet de suivi (AVK) ou votre carte d'anticoagulant (AOD) ?
 oui 1/2 non

- Notez-vous toutes vos prises dans votre carnet de suivi ? oui non Non concerné (AOD)

- Notez-vous tout oubli éventuel dans votre carnet de suivi ? oui non Non concerné (AOD)

- Savez-vous si certains médicaments sont interdits avec l'anticoagulant ? oui non ne sait pas
 - ▶ Si oui, lesquels ?

- Savez-vous les précautions à prendre dans la vie quotidienne pour prévenir les chocs et les blessures ? Pouvez-vous m'en citer 3 ? ne sait pas
 - ▶
 - ▶
 - ▶

- Pensez-vous à tenir informés les professionnels de santé de votre traitement ? (extraction dentaire, petite chirurgie, grossesse) oui non

Annexe 6 : Grille d'entretien pharmaceutique (suite)

- Pour les AVK :
 - ▶ Savez-vous à quel moment vous devez faire votre prise de sang de suivi de l'INR ?
 oui : non
 - ▶ A quelle fréquence réalisez-vous votre contrôle de l'INR ?
 - ▶ Est-ce toujours le même laboratoire qui effectue votre prise de sang ?
 oui : Autorisation de les contacter : oui non
 non
 - ▶ Connaissez-vous la valeur cible de votre INR ? oui : non
 - ▶ Notez-vous cette valeur dans votre carnet de suivi ? oui non
 - ▶ Que faites-vous si votre INR n'est pas dans la cible ?

- ▶ Connaissez-vous les règles à suivre en matière d'alimentation ? oui non
Et les principaux aliments riches en vitamine K ?

1. Les habitudes de vie

a. Habitudes alimentaires

- Avez-vous un apport en légumes variés ? oui non
 - ▶ Si non, quels légumes préférez-vous ?

- Prenez-vous des compléments alimentaires ? oui non
 - ▶ Si oui, lesquels ?

- Prenez-vous des plantes ? Phytothérapie, tisanes... oui non
 - ▶ Si oui, lesquels ?

Annexe 6 : Grille d'entretien pharmaceutique (suite)

a. Habitudes de vie

- Fumez-vous ? oui : paquets par jour depuis années non
- Pratiquez-vous une activité ou un sport (à risque) ? oui non
 - Si oui, la/lesquelle(s) ? A quelle fréquence ?

- Etes-vous suivis par d'autres professionnels de santé ? oui non
 - Si oui, la/lesquelle(s) ?

- Avez-vous été malade lors du dernier mois ? (contexte infectieux) oui non
 - Si oui, contexte ? Modification de l'ordonnance ?

2. Commentaires

- *Heure de fin de l'entretien :*



Questionnaire d'évaluation de l'observance

ACCOMPAGNEMENT PHARMACEUTIQUE



Pensez à conserver ce document. Il est essentiel à l'attribution de votre rémunération.

Les questions qui suivent permettent d'évaluer le degré d'observance du traitement prescrit et ainsi de mieux identifier les contraintes liées au traitement afin de pouvoir en discuter avec votre patient.

Nom du patient : Date : ... / ... / ... **oui** **non**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

06-2016-studio-graphique-2016195

Annexe 8 : Résumé des 60 cas inclus dans l'étude

Sexe	Âge (années)	Poids (kg)	Estimation de la fonction rénale (par CKD-EPI en mL/min)	Anticoagulant à l'entrée	Posologie journalière de l'anticoagulant	Indication de l'anticoagulant	Primo-prescription de l'anticoagulant	Score de CHA2DS2-VASC	Score de HAS-BLED	Score HAEMORRHAGE	Score NIHSS à l'entrée	Décès	INR ou dosage de l'activité en AOD (ng/mL)	Réalisation d'un entretien pharmacologique	Evènement intercurrent infaux	Evènement intercurrent digestif	Modification d'ordonnance récente	Modification de poids récente	Nombre de médicament pris à domicile	Présence d'une interaction médicamenteuse	Présence d'une interaction avec l'alimentation	Anticoagulant oral à la sortie	Déclaration de pharmacovigilance	Imputabilité	
AVC Ischémique																									
Carotéo-embolique																									
Femme	72	94	83	Warfarine	6 mg/j	Antécédent d'AVC	Plus d'un an	NC	NC	NC	3	Non	3.5	Oui	Oui	Non	Oui	Non	9	Oui (amoxicilline)	Non	Warfarine	Oui	C2S11	
Femme	75	71	88	Apixaban	2,5 mg x 2/j	FA non valvulaire	Entre un mois et un an	4	1	1	0	Non	NR	Oui	Non	Non	Non	4	Non	Non	Apixaban	Oui	C2S212		
Homme	71	67	61	Fludione	10 mg/j	Prothèse mécanique	Plus d'un an	NC	NC	NC	4	Non	2.1	NR	NR	NR	NR	NR	2	Non	Oui (acide acétylsalicylique à dose antiagrégante)	Non	Warfarine	Oui	C1S11
Femme	85	63	51	Rivaroxaban	20 mg/j	Antécédent d'AVC	Plus d'un an	NC	NC	NC	2	Non	NR	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	7	Non	Oui	Warfarine	Oui	C2S212	
Femme	79	83	39	Rivaroxaban	15 mg/j	FA (non précisée)	NR	6	2	3	8	Non	NR	Non	NR	NR	NR	NR	13	Oui (clopidogrel)	NR	Dabigatran	Oui	C1S11	
Homme	80	79	63	Apixaban	2,5 mg x2/j	FA non valvulaire	Entre un mois et un an	5	3	3	5	Non	96	Oui	NR	NR	NR	NR	11	Oui (carbamazépine)	NR	Warfarine	Oui	C2S11	
Femme	66	NA	102	Rivaroxaban	20 mg/j	FA (non précisée)	NR	4	1	1	17	Non	173	Oui	NR	NR	NR	NR	8	Non	NR	Warfarine	Oui	C1S11	
Femme	80	60	38	Apixaban	2,5 mg x2/j	FA (non précisée)	NR	4	1	3	28	Non	52	Non	NR	NR	NR	NR	2	Non	NR	Warfarine	Oui	C1S11	
Femme	82	85	52	Apixaban	5 mg x2/j	FA (non précisée)	NR	5	1	3	18	Non	<30	Non	NR	NR	NR	10	Oui (macrogol)	NR	NR	Warfarine	Oui	C1S212	
Homme	70	69	78	Warfarine	9 mg/j	Prothèse mécanique	Plus d'un an	NC	NC	NC	15	Non	4.2	Oui	Oui	Oui	Oui	NR	11	Oui (pantoprazole)	NR	NR	Oui	C1S11	
Femme	86	65	82	Dabigatran	110 mg x2/j	FA valvulaire	Plus d'un an	NC	NC	NC	18	Non	2.8	NR	NR	NR	NR	9	Oui	Oui (atorvastatine)	NR	Fludione	Oui	C2S11	
Femme	68	83	92	Fludione	20 mg/j	FA valvulaire	NR	NC	NC	NC	4	Non	NR	NR	NR	NR	NR	4	Non	Oui (atorvastatine)	NR	Fludione	Oui	C1S11	
Femme	78	85	83	Rivaroxaban	20 mg/j	Hors AMM	NR	NC	NC	NC	21	Oui	NR	NR	NR	NR	NR	6	Non	Non	NR	NR	Oui	C1S11	
Femme	83	69	63	Rivaroxaban	15 mg/j	FA valvulaire	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	8	Non	97	Oui	NR	NR	NR	5	Non	Non	NR	Rivaroxaban	Oui	C1S211	
Homme	81	81	71	Apixaban	2,5 mg x2/j	FA valvulaire	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	15	Non	<30	Oui	NR	NR	NR	6	Non	Non	NR	Apixaban	Non	NC	
Homme	69	79	68	Fludione	15 mg/j	FA non valvulaire	NR	5	2	2	6	Non	1.4	Oui	NR	NR	NR	6	Non	Non	NR	Apixaban	Non	NC	
Homme	34	72	109	Warfarine	6 mg 2/3 et 7 mg 1/3	Prothèse mécanique	Plus d'un an	NC	NC	NC	4	Non	5.8	Oui	NR	NR	NR	Oui	1	Non	NR	Warfarine	Oui	C2S11	
Homme	45	70	108	Rivaroxaban	20 mg/j	FA non valvulaire	Plus d'un an	1	1	2	17	Non	NR	NR	NR	NR	NR	4	Oui (prenisolone, colestyramine)	NR	NR	Warfarine	Oui	C1S11	
Femme	87	68	68	Warfarine	3,75 mg/j	FA non valvulaire	Plus d'un an	6	3	3	5	Oui	2.9	NR	NR	NR	NR	8	Oui (atorvastatine)	NR	NR	NR	Oui	C1S11	
Femme	88	72	67	Apixaban	5 mg x2/j	FA non valvulaire	NR	5	1	3	10	Non	<30	Non	NR	NR	NR	3	Non	Non	NR	Rivaroxaban	Oui	C1S11	
Femme	85	58	88	Apixaban	5 mg x2/j	FA valvulaire	NR	NC	NC	NC	23	Non	112	Non	NR	NR	NR	7	Oui (tramadol)	NR	Apixaban	Oui	C1S11		
Homme	84	92	82	Rivaroxaban	20 mg/j	FA non valvulaire	Moins d'un mois	NC	NC	NC	15	Non	NR	Oui	Oui	Oui	Oui	7	Non	Non	NR	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	69	70	16	Warfarine	NR	FA valvulaire	Moins d'un mois	NC	NC	NC	15	Oui	1.8	Oui	Oui	Oui	Oui	NR	Oui (amiodarone)	NR	NR	NR	Oui	C1S11	
Homme	83	NA	83	Fludione	NR	FA (non précisée)	NR	5	4	3	12	Non	2	Non	NR	NR	NR	3	Non	Oui (rosuvastatine)	NR	NR	Oui	C1S11	
Homme	75	81	74	Apixaban	20 mg/j	FA valvulaire	NR	NC	NC	NC	1	Non	64	Non	NR	NR	NR	4	Non	Non	NR	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	65	82	112	Apixaban	5 mg x2/j	FA (non précisée)	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	0	Non	191	Non	NR	NR	NR	3	Non	Non	NR	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	81	74	40	Warfarine	2 mg 1/2 et 5 mg 1/2	FA non valvulaire	NR	6	1	4	17	Non	2.2	Non	NR	NR	NR	12	Oui (atorvastatine)	NR	NR	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	69	95	81	Warfarine	7 mg 1/2 et 6 mg 1/2	FA valvulaire	Plus d'un an	NC	NC	NC	0	Oui	4	Non	NR	NR	NR	Oui	11	Oui (amiodarone, simvastatine, atorvastatine)	NR	NA	Oui	C1S11	
Homme	89	70	94	Warfarine	2 mg/j	FA non valvulaire	Moins d'un mois	2	1	4	8	Non	1.1	Non	Oui	NR	Oui	8	Oui (atorvastatine)	NR	Apixaban	Oui	C1S11		
Homme	61	88	123	Warfarine	3,5 mg 3/4 et 4 mg 1/4	Prothèse mécanique	Plus d'un an	NC	NC	NC	3	Non	2.2	Oui	Non	Non	Non	8	Non	Non	Warfarine	Oui	C1S11		
Athéromateuse																									
Femme	74	110	67	Rivaroxaban	20 mg/j	FA non valvulaire	Plus d'un an	4	1	3	3	Non	536	Oui	Oui	Oui	Oui	6	Non	Non	Oui	Warfarine	Non	NC	
Homme	80	84	Rivaroxaban	10 mg/j	Antécédent d'AVC	NR	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	3	Non	NR	NR	NR	NR	NR	12	Oui (duloxétine)	NR	NR	Warfarine	Non	NC	
Femme	57	130	140	Dabigatran	150 mg x2/j	FA (non précisée)	Entre un mois et un an	2	1	8	Non	<30	Oui	Non	Non	Non	Non	9	Oui (amiodarone)	Non	Non	Dabigatran	Non	NC	
Homme	75	88	71	Apixaban	5 mg x2/j	Antécédent d'AVC	Moins d'un mois	NC	NC	NC	1	Non	113	Oui	Non	Non	Non	3	Non	Non	Non	Dabigatran	Non	NC	
Homme	61	68	97	Apixaban	5 mg x2/j	FA non valvulaire	NR	3	2	2	11	Non	NR	NR	NR	NR	NR	12	Non	Non	NR	NR	Non	NC	
Homme	74	74	42	Apixaban	2,5 mg x2/j	Hors AMM	NR	NC	NC	NC	3	Non	96	Oui	Non	Non	Oui	7	Non	Non	Apixaban	Non	NC		
Homme	67	77	100	Warfarine	9 mg 1/3 et 8 mg 2/3	Antécédent d'AVC	Plus d'un an	NC	NC	NC	0	Non	2.1	Oui	Non	Non	Non	4	Non	Non	Non	Apixaban	Non	NC	
Autres																									
Femme	80	75	39	Rivaroxaban	20 mg/j	FA valvulaire	NR	NC	NC	NC	24	Oui	NR	Non	NR	NR	NR	Oui	10	Oui (acide acétylsalicylique à dose antiagrégante)	NR	NR	Oui	C1S11	
Femme	88	70	40	Apixaban	2,5 mg x2/j	FA non valvulaire	Plus d'un an	5	2	3	5	Non	86	Oui	Non	Non	Non	8	Oui (escitalopram)	Non	Non	Apixaban	Oui	C2S11	
Femme	46	38	38	Rivaroxaban	20 mg/j	TVp ou EP	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	0	Non	<30	Oui	Oui	Oui	Oui	2	Non	Non	Non	Rivaroxaban	Non	NC	
Femme	91	57	45	Fludione	10 mg/j	Hors AMM	Plus d'un an	NC	NC	NC	3	Non	2.9	Oui	Non	Non	Non	6	Oui (allopurinol)	Non	Non	Fludione	Non	NC	
Homme	65	91	118	Rivaroxaban	20 mg/j	FA (non précisée)	NR	2	1	2	14	Non	48	NR	NR	NR	NR	3	Non	Non	NR	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	92	47	78	Apixaban	5 mg x2/j	TVp ou EP	NR	NC	NC	NC	25	Oui	45	Non	NR	NR	NR	5	Non	Non	NR	NA	Oui	C1S11	
Femme	60	59	60	Apixaban	2,5 mg x2/j	FA (non précisée)	NR	5	2	3	7	Non	83	Non	NR	NR	NR	5	Oui (clopidogrel)	NR	NR	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	75	47	31	Apixaban	2,5 mg x2/j	FA valvulaire	NR	NC	NC	NC	4	Non	<30	Non	NR	NR	NR	10	Non	Non	Apixaban	Oui	C2S11		
Homme	70	91	91	Rivaroxaban	20 mg/j	FA valvulaire	NR	NC	NC	NC	6	Non	NR	Oui	Non	Non	Oui	9	Oui (tramadol, amitriptyline, acide acétylsalicylique à dose antiagrégante)	Non	Non	Apixaban	Non	NC	

Annexe 8 : Résumé des 60 cas inclus dans l'étude (suite)

Sexe	Age (années)	Poids (kg)	Estimation de la fonction rénale (par CKD-EPI en mL/min)	Anticoagulant à l'entrée	Posologie journalière de l'anticoagulant	Indication de l'anticoagulant	Primo-prescription de l'anticoagulant	Score de CHA2DS2-VASc	Score de HAS-BLED	Score HAEMORRHAGE	Score NIHSS à l'entrée	Décès	INR ou dosage de l'activité en AOD (ng/mL)	Réalisation d'un entretien pharmacutique	Evènement intercurrent infectieux	Evènement intercurrent digestif	Modification d'ordonnance récente	Modification de poids récente	Nombre de médicaments pris à domicile	Présence d'une interaction médicamenteuse	Présence d'une interaction de phytothérapie avec l'alimentation	Anticoagulant oral à la sortie	Déclaration de pharmacovigilance	Imputabilité	
AIT																									
Femme	83	72	72	Fluindione	15 mg/j	FA (non précisée)	Plus d'un an	4	2	5	0	Non	3,2	Oui	Oui	Non	Oui	Non	4	Oui (azithromycine)	Non	Non	Apixaban	Oui	C2S11
Homme	71	85	64	Rivaroxaban	15 mg/j	FA (non précisée)	Plus d'un an	1	2	2	0	Non	111	Oui	Non	Non	Non	2	Oui (dronédarone)	Non	Non	Rivaroxaban	Oui	C2S11	
Femme	74	52	80	Apixaban	5 mg x2/j	FA (non précisée)	NR	4	1	2	0	Non	84	Non	NR	NR	NR	5	Non	Non	Non	Dabigatran	Oui	C1S11	
Femme	59	86	109	Warfarine	4 mg 1/3 et 2 mg 2/3	FA valvulaire	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	0	Non	2	Oui	Non	Non	Non	7	Oui (amiodarone)	Oui	Non	Aucun	Non	NC	
Femme	79	88	48	Fluindione	10 mg/j	FA non valvulaire	Plus d'un an	5	2	4	0	Non	1,8	Oui	Non	Non	5	Non	10	Oui (primidone)	Non	Non	Apixaban	Oui	C2S2/2
Femme	80	85	71	Apixaban	5 mg x2/j	FA (non précisée)	Plus d'un an	4	1	3	2	Non	47	Oui	Non	Non	Non	10	Non	Non	Non	Apixaban	Oui	C1S11	
Femme	65	48	64	Apixaban	5 mg x2/j	FA (non précisée)	Moins d'un mois	2	0	1	0	Non	106	Oui	Non	Non	2	Non	2	Non	Non	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	79	65	68	Fluindione	5 mg 2/3 et 10 mg 1/3	FA non valvulaire	Plus d'un an	6	3	4	1	Non	2	Oui	Non	Non	11	Oui (acide acétylsalicylique à dose antiagrégante)	Non	Non	Non	Apixaban	Oui	C1S11	
Homme	70	61	65	Rivaroxaban	20 mg/j	Prothèse biologique	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	0	Non	472	Oui	Oui	Oui	8	Non	8	Non	Non	Rivaroxaban	Non	NC	
Homme	89	71	86	Dabigatran	150 mg x2/j	FA valvulaire	Entre un mois et un an	NC	NC	NC	1	Non	117	Oui	Non	Non	5	Non	5	Non	Non	Dabigatran	Oui	C1S11	
Avc hémorragique																									
Femme	60	54	40	Rivaroxaban	20 mg/j	FA (non précisée)	Plus d'un an	3	0	2	3	Non	65	Oui	Non	Non	5	Non	5	Non	Non	Aucun	Oui	C2S11	
Femme	67	61	72	Warfarine	2 mg/j	Prothèse mécanique	NR	NC	NC	NC	8	Non	8,5	Non	NR	NR	NR	4	Non	4	Non	Fluindione	Oui	C1S11	
Femme	84	79	85	Apixaban	5 mg x2/j	FA non valvulaire	NR	5	1	3	17	Non	163	Non	NR	NR	NR	7	Oui (macrogol)	NR	NR	Aucun	Oui	C1S11	
Homme	69	98	109	Apixaban	5 mg x2/j	FA non valvulaire	NR	6	3	2	7	Non	158	Non	NR	NR	NR	11	Non	11	Non	Aucun	Oui	C2S2/2	

NR = non renseigné
 NC = non concerné
 FA = fibrillation atriale

Bibliographie

1. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France .pdf [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf
2. de Pourville G. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. févr 2016;8(2):161-8.
3. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *The Lancet*. oct 2003;362(9391):1211-24.
4. Grillo P, Velly L, Bruder N. Accident vasculaire cérébral hémorragique : nouveautés sur la prise en charge. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. août 2006;25(8):868-73.
5. Athérosclérose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
6. Waldmann V, Marijon E. Troubles du rythme cardiaque : diagnostic et prise en charge. *La Revue de Médecine Interne*. sept 2016;37(9):608-15.
7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 20 mars 2018 [cité 12 sept 2019];137(12). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000558>
8. Guide parcours de soins: la fibrillation atriale.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf
9. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 1 nov 2012;33(21):2719-47.
10. Brochure d'information patient [Internet]. [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: https://www.swissheart.ch/fileadmin/user_upload/Swissheart/Shop/PDF_Broschuren/Vorhofflimmern_FR_web.pdf
11. Maladie des valves: changer leur évolution.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/sites/default/files/Juill-2019-Maladies-Valves-WEB.pdf>
12. Cardiopathies valvulaires et congénitales graves chez l'adulte.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/guide_medecin_ald_5_valvulopathies.pdf
13. Inserm 1266 Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris | INSERM IPNP [Internet]. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur:

https://ipnp.paris5.inserm.fr/recherche/equipes-et-projets/20-equipe-joutel#tab_fiche-detaillee

14. VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: <http://hoptimal.chrul.net/showReco.html?recold=1714>
15. Boden-Albala B, Appleton N, Schram B. Stroke Epidemiology and Prevention. In: Stroke Rehabilitation [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 10 sept 2019]. p. 1-21. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323553810000019>
16. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. mars 2016;387(10022):957-67.
17. Howard VJ. Stroke, Epidemiology ☆. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 10 sept 2019]. p. B9780128093245039000. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128093245039043>
18. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scafì L. Excess Body Weight and Incidence of Stroke: Meta-Analysis of Prospective Studies With 2 Million Participants. Stroke [Internet]. mai 2010 [cité 25 févr 2020];41(5). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.109.576967>
19. Lee M, Saver JL, Chang K-H, Liao H-W, Chang S-C, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. BMJ. 30 sept 2010;341(sep30 1):c4249-c4249.
20. Yaggi HK, Kernan WN, Brass LM. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. The New England Journal of Medicine. 2005;8.
21. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. juill 1989;20(7):864-70.
22. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. :4.
23. Martin A. Apports nutritionnels conseillés de la population française. Tec et Doc, Paris. 2001;
24. BdM_IT : Recherche par code [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI
25. ANSM (Agence Nationale des Produits de Santé). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. 2014 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: http://www.ansm.sante.fr/.../download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf

26. Portail HAS Professionnels [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
27. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
28. Schéma commun Antivitamines K [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur:
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebcb448.pdf
29. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahé I, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: A safe and accurate regimen. *The American Journal of Medicine*. févr 2005;118(2):137-42.
30. Base de données des médicaments en gériatrie par la SFPC [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://geriatrie.sfpc.eu/application>
31. Bon usage AVK actualisée juillet 2012.pdf.
32. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Journal des Maladies Vasculaires*. sept 2008;33:S70-1.
33. Sié P. Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *La Presse Médicale*. juill 2015;44(7-8):772-8.
34. BUCKINGHAM L. First antidote for reversal of anticoagulation with factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-antidote-reversal-anticoagulation-factor-xa-inhibitors-apixaban-rivaroxaban>
35. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
36. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/#/cms/telechargement/node/20>
37. Thériaque [Internet]. [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php
38. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*. juill 2017;31(4):193-203.
39. Suivi national de pharmacovigilance des AOD par le comité technique de pharmacovigilance - ANSM - 16 Juin 2015 [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur:
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f0015a3273b346b787dc6193f58f78a0.pdf
40. guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf

41. Epple C, Steiner T. Acute stroke in patients on new direct oral anticoagulants: how to manage, how to treat? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. oct 2014;15(14):1991-2001.
42. Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *Journal of Internal Medicine*. 2005;258(2):133-44.
43. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
44. Bonnes pratiques de pharmacovigilances - février 2018 - ANSM [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bff205140ebd3492d6915e72460dba92.pdf
45. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Therapies*. avr 2016;71(2):171-8.
46. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Therapie*. juin 1978;33(3):373-81.
47. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. nov 2011;66(6):517-25.
48. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - Description des résultats 2009 - Rapport final. :206.
49. PREPS-DP_circulaire.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PREPS-DP_circulaire.pdf
50. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*. 2006;12.
51. Guédât M-G, Gouraud A, Ramiah T, Demazière J, Delanoy B, Vial T, et al. Pharmacie clinique et pharmacovigilance à l'hôpital : bilan et perspectives après 9 ans d'expérience. *Therapies*. mai 2012;67(3):243-50.
52. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. mars 2019;54(1):56-63.
53. Huon J-F, Roux C, Pourrat X, Conort O, Ferrera F, Janoly-Dumenil A, et al. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. déc 2019;54(4):417-23.

54. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé - HAS - Février 2018 [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_d_e_sante.pdf
55. Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux par l'Assurance maladie.pdf.
56. Indicateurs SFPC Pharmacie Hospitalière 2015 [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/1760-sfpc-indicateurs-top-100-version-2015/0.html>
57. Découvrez le Centre Hospitalier Universitaire de Lille [Internet]. CHU Lille. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-lille.fr/decouvrez-le-chu-de-lille>
58. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques. oct 2017;11(6):577-93.
59. statine_-_fiche_bum.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf
60. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta>
61. Entretien Pharmaceutique [Internet]. Pharmacie-clinique.fr. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/entretien-pharmaceutique/>
62. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. Recommandations par la HAS (2007). [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf
63. Rizos T, Horstmann S, Jenetzky E, Spindler M, Gumbinger C, Möhlenbruch M, et al. Oral Anticoagulants – A Frequent Challenge for the Emergency Management of Acute Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis. 2012;34(5-6):411-8.
64. Béné J. Déterminants du risque hémorragique et thrombotiques des anticoagulants oraux et études de bon usage. [Internet] [Pharmacologie]. Université de Lille II; 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://pepitem-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/1fc941cb-1871-488f-a24e-6a6e069c4e41>
65. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. La Presse Médicale. déc 2016;45(12):e391-8.
66. Gabet A, Grimaud O, de Peretti C, Béjot Y, Olié V. Determinants of Case Fatality After Hospitalization for Stroke in France 2010 to 2015. Stroke. févr 2019;50(2):305-12.

67. Gosseume A, Lejeune P, De Marco O, Urbanczyk C. Mise au point sur les accidents vasculaires cérébraux. *Revue Francophone d'Orthoptie*. avr 2016;9(2):71-6.
68. Lahr MMH, Luijckx G-J, Vroomen PCAJ, van der Zee D-J, Buskens E. Proportion of Patients Treated With Thrombolysis in a Centralized Versus a Decentralized Acute Stroke Care Setting. *Stroke*. mai 2012;43(5):1336-40.
69. Charte de la Thrombectomie | Société Française de Neuroradiologie [Internet]. [cité 20 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.sfnr.net/neuroradiologie-quotidien/thrombectomie/charte-thrombectomie>
70. Évaluation des effets de la tarification à l'activité sur le management des établissements de santé [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-011P_-_DEF_sans_sign.pdf
71. Ottosen TP, Svendsen ML, Hansen ML, Brandes A, Andersen G, Elkj S, et al. Preadmission oral anticoagulant therapy and clinical outcome in patients hospitalised with acute stroke and atrial fibrillation. 2014;7.
72. Sakamoto Y, Okubo S, Nito C, Suda S, Matsumoto N, Abe A, et al. The relationship between stroke severity and prior direct oral anticoagulant therapy in patients with acute ischaemic stroke and non-valvular atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*. 2017;24(11):1399-406.
73. Bruder N, Boussen S. Accident vasculaire cérébral ischémique. *Anesthésie & Réanimation*. janv 2017;3(1):25-36.
74. Johnsen SP, Svendsen ML, Hansen ML, Brandes A, Mehnert F, Husted SE. Preadmission Oral Anticoagulant Treatment and Clinical Outcome Among Patients Hospitalized With Acute Stroke and Atrial Fibrillation: A Nationwide Study. *Stroke*. janv 2014;45(1):168-75.
75. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. déc 2016;68(24):2597-604.
76. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;83(9):2096-106.
77. Chamard D. John Libbey Eurotext. :3.
78. Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, Takao M. The Dose of Direct Oral Anticoagulants and Stroke Severity in Patients with Acute Ischemic Stroke and Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. juin 2018;27(6):1490-6.
79. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, Greenberg-Dotan S, Batat E, Avnery O, et al. Effectiveness and Safety of Off-Label Dose-Reduced Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*. juill 2019;132(7):847-855.e3.

80. Tamigniau A, Douxfils J. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux? :9.
81. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, Sie P, Derex L. THROMBOLYSE INTRAVEINEUSE D'UN INFARCTUS CEREBRAL CHEZ UN PATIENT SOUS ANTICOAGULANT ORAL DIRECT – PROPOSITIONS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE NEUROLOGIE VASCULAIRE (SFNV) ET DU GROUPE FRANÇAIS D'ETUDES SUR L'HEMOSTASE ET LA THROMBOSE (GFHT). :22.
82. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). :22.
83. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
84. Drouin L, Gegu M, Mahe J, de Decker L, Berrut G, Chevalet P. Observance du traitement anticoagulant oral chez le sujet âgé à l'ère des anticoagulants oraux directs. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. sept 2017;66(4):197-203.
85. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. 2007;370:11.
86. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidem Drug Safe*. sept 2008;17(9):853-60.
87. Castellucci L, Shaw J, Van der Salm K, Erkens P, Le Gal G, Petrcich W. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thromb Res*. 2015;3848:30055-64.
88. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertension*. mai 2008;10(5):348-54.
89. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Med*. 16 juin 2001;30(21):1044-8.
90. Pouyet V, Abassade P, Cador R. Évaluation de la connaissance des patients de leur traitement par anticoagulant oral direct (AOD). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. nov 2017;66(5):269-74.
91. Boissinot L. Conciliation des traitements médicamenteux en gériatrie : Pertinence et faisabilité. :9.
92. Conciliation médicamenteuse d'entrée en service de médecine interne : retour d'expérience après un an de pratique | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur:

93. PosterAPHOSA2.pdf.
94. Saint-Germain P, Ruelle M, Mary A, Sid Idris S, Hannat S, Pelloquin N, et al. Impact clinique des divergences de traitement constatées chez 200 patients conciliés dans un service de gériatrie aiguë. *La Revue de Médecine Interne*. oct 2016;37(10):667-73.
95. Renaudin P, Esteve M-A, Berbis J, Delorme J, Pisano P, Honore S. Les interventions pharmaceutiques dans un centre hospitalier universitaire : influence du mode de transmission sur leur acceptation par le prescripteur. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. mars 2016;51(1):2-8.
96. Bertoliatti-Fontana G, Bertho M, Tiret I, Chenailler C, Varin R, Doucet J. Efficacité des interventions pharmaceutiques : comparaison de deux modalités d'analyses pharmaceutiques en médecine interne. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. mars 2020;55(1):48-55.
97. Sibon I. Prise en charge des AVC sous anticoagulants oraux. :7.
98. Humbert X, Jacquot J, Alexandre J, Sassier M, Robin N, Pageot C, et al. Informativité des déclarations de pharmacovigilance en médecine générale en France. *Santé Publique*. 2019;31(4):561.
99. Durrieu G, Jacquot J, Baudrin D, Mège M, Rousseau V, Bagheri H, et al. Apport de la visite d'assistants de recherche clinique aux cabinets de médecins généralistes sur la notification des effets indésirables médicamenteux. *Thérapies*. juin 2017;72(3):351-5.
100. Durrieu G, Jacquot J, Mège M, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Montastruc F, et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. *Drug Saf*. déc 2016;39(12):1189-95.

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Thillard Eve-Marie INE : 2102019451B


Date, heure et lieu de soutenance :

Le 04 | 09 | 20 | 20 | à ..15..h..... Amphithéâtre ou salle :Cursie.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse


Nom : Delannoy-Rousselière Prénom : Chloé

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 03/07/20

Signature: 

Avis du président du jury


Nom : Simon Prénom : Nicolas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 27/08/2020

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

le 27 août 2020

Le Doyen



B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/2018

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2019/2020

Nom : THILLARD

Prénom : Eve-Marie

Titre du mémoire / thèse : Mise en place d'entretiens pharmaceutiques ciblés chez les patients traités par anticoagulants oraux et hospitalisés pour accident vasculaire cérébral (AVC) dans le service de neurologie-vasculaire du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille. Quel impact sur la prise en charge médicamenteuse et sur la déclaration de pharmacovigilance ?

Mots-clés : Pharmacie clinique ; accident vasculaire cérébral ; anticoagulants oraux ; pharmacovigilance ; entretien pharmaceutique ; conciliation médicamenteuse

Résumé : Introduction : Selon la littérature, environ 8 % des patients hospitalisés pour AVC sont traités par anticoagulant oral à leur admission. La gestion de la iatrogénie médicamenteuse étant l'une des missions du pharmacien hospitalier, il a été décidé de mettre en place des entretiens pharmaceutiques ciblés chez ces patients. Objectifs : Evaluer l'impact de l'entretien pharmaceutique sur la prise en charge médicamenteuse à la sortie du patient ayant présenté un AVC sous anticoagulant oral et sur la complétude et l'informativité de la déclaration faite à la pharmacovigilance. Matériels et méthodes : Cette étude prospective a inclus consécutivement tous les patients traités par anticoagulants oraux et hospitalisés pour AVC dans les services de neurologie vasculaire du CHU de Lille du 1^{er} Novembre 2020 au 15 Mars 2020. Résultats : Soixante patients ont été inclus dans l'étude pour la prise en charge d'un AVC ischémique (76,7 %), hémorragique (6,6 %) ou AIT (16,7 %). Vingt étaient traités par AVK (33,3 %) et 40 par AOD (66,7 %), principalement pour une fibrillation atriale (73,3 %). Un entretien pharmaceutique a été réalisé chez 28 patients (46,7 %) et a mis en évidence de minimes problèmes d'observance chez 17 patients (63,0 %) et méconnaissance de leur traitement anticoagulant pour 17 d'entre eux (63,0 %). Pour deux patients (7,14 %), la prise en charge thérapeutique à la sortie a été modifiée suite à l'intervention du pharmacien. Quarante-huit cas (80,0 %) ont été notifiés à la pharmacovigilance pour lesquels 19 entretiens pharmaceutiques (39,6 %) ont permis de compléter les informations suivantes : notion d'observance, délai de survenue depuis la primo-prescription et apparition d'un évènement intercurrent. Discussion : Notre étude a permis de mieux décrire à la pharmacovigilance les circonstances de survenue d'AVC chez les patients anticoagulés tout en mettant en avant le rôle du pharmacien clinicien, en particulier dans l'analyse des interactions médicamenteuses. Ainsi, il semble important de poursuivre la sensibilisation des patients mais aussi des professionnels de santé au bon usage des anticoagulants oraux.

Membres du jury :

Président : Professeur SIMON Nicolas, PU-PH, Pharmacien, CHU Lille

Directeur : Docteur ROUSSELIERE-DELANNOY Chloé, Pharmacien, CHU Lille

Assesseurs : Professeur LIABEUF Sophie, PU-PH, Pharmacien, CH Amiens

Docteur BENE Johana, Pharmacien, CRPV Lille