



**HAL**  
open science

# Mésusage de dabigatran à partir de deux cas d'évolution mortelle

Virginie Lemaire-Margraff

► **To cite this version:**

Virginie Lemaire-Margraff. Mésusage de dabigatran à partir de deux cas d'évolution mortelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931903

**HAL Id: hal-01931903**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931903v1>**

Submitted on 23 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

DES de Médecine générale

par

**Virginie LEMAIRE-MARGRAFF**

le 26 septembre 2016

|  |
|--|
| <p><b>MÉSUSAGE DU DABIGATRAN À PARTIR DE DEUX CAS<br/>D'ÉVOLUTION MORTELLE</b></p> |
|--|

Examineurs de la thèse :

|                      |                    |           |
|----------------------|--------------------|-----------|
| M. Yves JUILLIÈRE    | Professeur         | Président |
| M. Nicolas SADOUL    | Professeur         | Juge      |
| M. Edoardo CAMENZIND | Professeur         | Juge      |
| Mme Sophie SIEGRIST  | Professeur associé | Juge      |
| M. Noël BAILLE       | Docteur            | Directeur |



=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE -

Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER

Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT

Professeur Michel VIDAILHET

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section :**

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48<sup>ème</sup>**

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de*

*Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS

(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

---

# REMERCIEMENTS

---

**À Monsieur le Président du Jury**

**À Monsieur le Professeur Yves JUILLIÈRE**

Professeur des universités – Praticien hospitalier de Cardiologie et maladies vasculaires,  
Ancien Président de la Société Française de cardiologie.

Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux Louis Mathieu CHU de Nancy.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre accueil, votre disponibilité, votre accompagnement tout au long  
de la rédaction de ma thèse.

Veillez croire en l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

**À Madame et Messieurs les Juges**

**À Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier de Cardiologie et maladies vasculaires.

Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux Louis Mathieu CHU de Nancy.

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et je vous en suis très reconnaissante.

Je vous remercie pour la qualité de votre accompagnement, vos conseils et votre enseignement.

Recevez ici le témoignage de mon plus grand respect et de la considération que je porte à votre discipline.

## **À Monsieur le Professeur Edoardo CAMENZIND**

Professeur des universités - Praticien Hospitalier de Cardiologie et maladies vasculaires.

Institut Lorrain du cœur et des vaisseaux Louis Mathieu CHU de Nancy.

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail et j'espère qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez croire en l'assurance de mon plus grand respect.

## **À Madame le Professeur associé Sophie SIEGRIST**

Professeur associé de médecine générale à la faculté de médecine de Nancy, conseiller médical à l'ARS LORRAINE, médecin généraliste.

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante.

Qu'il me soit possible d'exprimer ici ma sincère reconnaissance.

## **À Monsieur le Docteur Noël BAILLE**

Docteur en cardiologie au centre hospitalier Belle Isle de Metz.

Membre de la Société française de Cardiologie.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et qui plus est d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

Merci de m'avoir proposé ce passionnant sujet de thèse, de l'intérêt que vous avez apporté à ce travail.

Merci de m'avoir transmis vos compétences afin de mener à terme ce projet, pour votre rigueur infaillible, votre encadrement, votre motivation, vos bons conseils, votre patience, votre ouverture d'esprit, votre pédagogie.

Vous avez été un exemple pour moi lors de mon passage dans votre service durant une année de mon internat.

Trouvez ici le témoignage de toute mon estime et de ma reconnaissance.

## À ma famille

À mes deux perles rares,

À toi, Thibaud, mon mari

Merci pour ton amour, ton soutien, ta générosité, ta patience. Ton regard suffit chaque jour à illuminer ma vie.

Etre à tes côtés est la plus belle des récompenses.

Et évidemment merci pour ton aide et ta contribution si précieuse en informatique!

À Léon,

Tu me combles de bonheur. Ton rire, ton innocence et ta joie de vivre me donne chaque jour force et courage.

Tu es notre fierté à papa et à moi.

À mes parents

Vous avez fait de moi une femme, une maman et un médecin épanoui.

Merci pour votre soutien au quotidien et pour tout l'amour que vous me portez.

À ma mine

Merci pour ce lien si unique.

Merci pour ton aide, pour toutes ces heures à garder Léon me permettant d'assurer gardes, astreintes, remplacements et de devenir ce que je suis aujourd'hui.

À Baptiste mon filleul et Agathe ma nièce

À mon frère

Merci d'être si protecteur.

Merci de la fierté que tu me portes et de ta présence dans chaque moment de ma vie.

À mes beaux-parents, Florence et Clément

Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenu et porté jusqu'à ce grand jour.

Merci de me considérer telle votre fille et de me donner tant d'affections.

À mes belles sœurs et beaux-frères ; Alice, Audrey, Vanessa, Arnaud, Max et Fabien

Merci pour votre considération et votre écoute.

Merci de vous savoir présents et pour tous ces instants partagés.

À Clémence, ma grand-mère d'adoption

Merci de l'amour que vous me transmettez et pour tout ce que vous faites pour moi.

À mes amis

À Catherine ma co-interne et bien plus que ça

Merci d'être toujours présente et de me soutenir quotidiennement et ce depuis le début de notre internat. Tous ces stages ensemble ! We did it' !

À l'amitié, à nos hommes Thibaud et Pierre, à nos enfants Zélie et Léon et à toutes ces belles années à venir en ta compagnie.

À mes sœurs Grassot (et Jérôme évidemment)

Toujours présentes et ce malgré la distance.

Merci pour vos appels, vos messages, vos allers-retours, votre écoute, votre gentillesse, votre amour qui me facilitent le quotidien. Merci pour cette indescriptible amitié.

À ma Sosso pour toutes ces années passées ensemble.

De la Vendée à Paris en passant par Metz il n'y a qu'un seul chemin « le nôtre »

À ton mari Michel ! Mon filleul Théo et Chloé.

À Christine pour toute l'affection que je te porte. Merci d'être une amie infallible.

À mes amis pour leurs fidélités et leurs partages : Marie, Math, Mélanie, Moussaillon, Léa, Lucas, Juju, Hugo, Edwige, Alice, Babou, Ju, Nini, Alex, Virginie, Benji, Gg.

À tous les personnels soignants que j'ai pu côtoyer durant toutes ces années et qui m'ont aidé à me former avec une pensée particulière à Monsieur le Docteur Pierre Leyendecker pour ta pédagogie et ton écoute.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

---

# **TABLE DES MATIERES**

---

|   |            |
|---|------------|
| <b>I. INTRODUCTION .....</b>  | <b>20</b>  |
| <b>II. RAPPELS.....</b>   | <b>22</b>  |
| 1. Fibrillation atriale (FA) - Rappels .....                                  | 22         |
| a. Diagnostic et complications.....   | 22         |
| b. Types de FA .....  | 24         |
| c. Recommandations sur la prise en charge.....                                | 25         |
| d. Choix des traitements .....  | 30         |
| 2. AVK : anti vitamine K .....  | 35         |
| a. Mode d'actions.....  | 35         |
| b. Indications et contre indications.....                                     | 37         |
| c. Surveillance du traitement / facteurs de risques à prendre en compte ..... | 40         |
| d. revue de littérature des accidents .....                                   | 41         |
| 3. Dabigatran : études .....  | 45         |
| a. Etude RE-LY.....   | 45         |
| b. Méta-analyses et autres études .....                                       | 58         |
| c. Indications / contre indications du DABIGATRAN .....                       | 63         |
| d. revue de littérature des accidents et surveillance du dabigatran.....      | 65         |
| <b>III. CAS CLINIQUES .....</b>   | <b>71</b>  |
| 1. Cas clinique n°1 : Mme Mul.....  | 71         |
| a. Présentation clinique de Mme Mul.....                                      | 71         |
| b. description de la survenue de l'accident hémorragique.....                 | 72         |
| c. Revue de morbi mortalité :.....  | 77         |
| 2. Cas clinique n° 2 : Mme Lop .....  | 79         |
| a. Présentation clinique.....   | 79         |
| b. histoire de la maladie et survenue de l'accident hémorragique .....        | 80         |
| c. Revue de morbi mortalité.....  | 83         |
| <b>IV. DISCUSSION .....</b>   | <b>84</b>  |
| 1. Recommandations et AMM du dabigatran .....                                 | 84         |
| a. Définitions .....  | 84         |
| b. Recommandations du dabigatran selon différents pays.....                   | 85         |
| c. Discussion .....   | 89         |
| 2. AOD sous le feu de la critique .....                                       | 90         |
| a. Mauvaise presse du dabigatran .....  | 90         |
| b. Réponse des autorités de santé .....                                       | 93         |
| c. Discussion .....   | 94         |
| 3. Firmes pharmaceutiques et pression .....                                   | 96         |
| a. Promotion pharmaceutique et moyens mis en œuvre .....                      | 97         |
| b. Conséquence sur le jugement des professionnels de santé .....              | 104        |
| c. Comment se soustraire à l'influence commerciale : piste de réflexion ..... | 110        |
| d. Discussion : controverses sur les laboratoires pharmaceutiques .....       | 114        |
| <b>V/ CONCLUSION .....</b>  | <b>118</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>120</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>  | <b>124</b> |

## I. INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent touchant 1 à 2 % de la population générale soit 110 000 à 230 000 nouveaux cas par an. Plus de 6 millions d'Européens souffrent de ce trouble du rythme, et les estimations prévoient que cette prévalence augmentera au moins d'un facteur 2,5 au cours des 50 prochaines années, du fait du vieillissement de la population. La fibrillation atriale non valvulaire est un problème de Santé publique du fait de sa prévalence (> 10 % au-delà de 80 ans). « Avec une incidence qui augmente de façon épidémique et une gravité qui augmente parallèlement au vieillissement de la population et de lourds enjeux médico-économiques, la fibrillation atriale est bien l'un des défis majeurs de la médecine cardio-vasculaire au XXI<sup>e</sup> siècle... ». [1]

La FA provoque des complications fréquentes et sévères, en particulier emboliques, puisque, en moyenne, le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) est multiplié par 5 par rapport à une population en rythme sinusal. Entre 80 et 89 ans, 36 % des AVC surviennent sur un terrain de FA avec une mortalité de 33 % à 1 mois. Le risque embolique, multiplié en moyenne par un facteur 5, varie en réalité de moins de 2 % à plus de 10 % en fonction des facteurs de risques associés. Un adulte sur 4 de plus de 40 ans développera un jour une FA .

Les anticoagulants utilisés pour la prévention des pathologies thromboemboliques en cas de FA sont donc indispensables.

Les anti vitamine K (AVK) ont un rapport bénéfice/risque bien établi et sont utilisés depuis plus de 60 ans dans de nombreuses situations cliniques.

Ils concernent une population de plus en plus large, souvent âgée et fragile.

Le risque majeur associé à leur utilisation est le risque hémorragique. Cette iatrogénie est liée à leur mode d'action pharmacologique et est majorée dans certaines situations: patients âgés, poly pathologie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, gestes à risque hémorragique. Des cas d'administrations inappropriées ou d'erreurs médicamenteuses peuvent également être à l'origine d'un risque hémorragique.

Une nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs est disponible depuis 2009; il s'agit de médicaments inhibant la thrombine (médicament anti-IIa) ou le facteur X activé (médicaments anti-Xa). Ces anticoagulants oraux directs (AOD) représentent, selon les indications, une alternative aux AVK et/ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Ces AOD sont d'utilisation complexe; c'est une classe de médicaments hétérogènes en termes de recommandations d'utilisation et de profils pharmacologiques. Ils représentent en cela une pratique d'utilisation nouvelle et peuvent être à l'origine d'une utilisation inappropriée.

Il est donc indispensable avant l'instauration d'un anticoagulant qu'il s'agisse d'un AVK ou d'un AOD de définir une population cible pour limiter le mésusage[2] qui peut être défini comme l'usage inapproprié par rapport aux données de références pertinentes, survenant au cours de la chaîne des soins, exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif. Sont notamment considérés comme des données de références pertinentes : le résumé des caractéristiques du produit, les recommandations de Bonnes Pratiques, les conférences de consensus, les fiches de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service rendu (ASMR), les fiches de transparence, les Références Médicales Opposables, l'avis d'experts, la littérature. On entend de même par la chaîne de soins, l'ensemble du circuit du médicament-prescription, dispensation, préparation, administration, surveillance, concernant tous les acteurs de santé, le patient et leurs environnements.

Ce terme est parfois un peu ambigu : en effet, en anglais, le terme correspondant, misuse désigne plutôt l'abus ou le détournement de médicaments. Mésusage ne doit pas être employé ici comme synonyme d'abus ou de détournement.

Nous allons donc développer à partir de deux cas cliniques d'évolution mortelle le risque de mésusage du médicament et plus particulièrement du dabigatran sous pression des laboratoires pharmaceutiques à l'origine d'un véritable lobbying dans notre société.

## II. RAPPELS

### 1. Fibrillation atriale (FA) - Rappels

[3,4]

#### a. Diagnostic et complications

La FA est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent et provoque des complications fréquentes et sévères, en particulier emboliques. La prévention de ces événements dont les AVC constitue l'objectif principal de la prise en charge de la FA.

La FA doit être documentée par électrocardiogramme (ECG) ou par un autre dispositif d'enregistrement pour confirmer le diagnostic. La FA est définie comme un trouble du rythme cardiaque présentant les caractéristiques suivantes :

- L'ECG de surface montre des intervalles RR totalement irréguliers (arythmie complète), c'est-à-dire que les intervalles RR ne suivent pas un schéma répétitif.
2. Aucune onde P n'est clairement discernable sur l'ECG de surface. Une activité électrique auriculaire apparemment régulière peut être observée dans certaines dérivations, le plus souvent en V1
  3. La durée du cycle auriculaire (lorsque celui-ci est visible), c'est-à-dire l'intervalle entre deux ondes auriculaires, est généralement variable et inférieur à 200 ms (> 300 battements par minutes [bpm].)

Chez les patients présentant une suspicion de FA non documentée, une surveillance prolongée du rythme peut-être nécessaire. Le type de FA doit être spécifié. Des épisodes de FA asymptomatique « silencieuse » sont fréquents, même chez les patients symptomatiques. En raison de l'augmentation du risque d'AVC qui a été démontré chez les patients présentant une FA silencieuse et méconnue, un dépistage au moindre doute est recommandé chez les patients de plus de 65 ans.

Le tableau 1 établit la liste des principales complications de la FA.

**Tableau 1 : événements cliniques influencés par la FA**

| <b>Facteur pronostique</b>  | <b>Modifications relatives chez les patients en FA</b>  |
|---|---|
| <b>1. Décès</b>   | Risque de décès doublé  |
| <b>2. AVC (y compris AVC hémorragiques et hémorragies cérébrales)</b> | Risque d'AVC doublé : la FA est associée à des AVC plus sévères   |
| <b>3. Hospitalisation</b>   | Les hospitalisations sont fréquentes chez les patients en FA et peuvent contribuer à une altération de la qualité de vie.                                 |
| <b>4. Qualité de vie et capacité d'effort</b>                         | Très variable d'aucun effet jusqu'à une importante diminution. La FA peut provoquer un handicap important en raison de palpitations et d'autres symptômes |
| <b>5. Fonction ventriculaire gauche</b>                               | Très variable d'aucune modification jusqu'à une myocardiopathie rythmique avec insuffisance cardiaque aiguë   |

Les affections concomitantes suivantes peuvent provoquer ou favoriser la progression de la FA :

- ✓ hypertension artérielle ;
- ✓ insuffisance cardiaque symptomatique (classes NYHA (New York Heart Association) II à IV), y compris myocardiopathie rythmique ;
- ✓ valvulopathie ;
- ✓ myocardiopathie y compris myocardiopathie rythmique ;
- ✓ communication inter auriculaire et autres cardiopathies congénitales ;
- ✓ cardiopathie ischémique ;
- ✓ dysfonctionnement thyroïdien patent, voire infra clinique ;
- ✓ obésité ;
- ✓ diabète ;
- ✓ broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et syndrome d'apnées du sommeil ;
- ✓ insuffisance rénale chronique.

## **b. Types de FA**

La FA est une maladie à évolution chronique. Les cinq types de FA présentés ici décrivent la progression commençant par des épisodes non diagnostiqués, puis le premier épisode diagnostiqué, des épisodes paroxystiques peu fréquents, jusqu'à une FA persistante au long cours, et finalement la FA permanente (figure 1).

Tout patient chez qui l'on découvre pour la première fois une FA est considéré comme présentant un premier épisode de FA, quelle que soit la durée de l'arythmie la présence et la sévérité des symptômes.

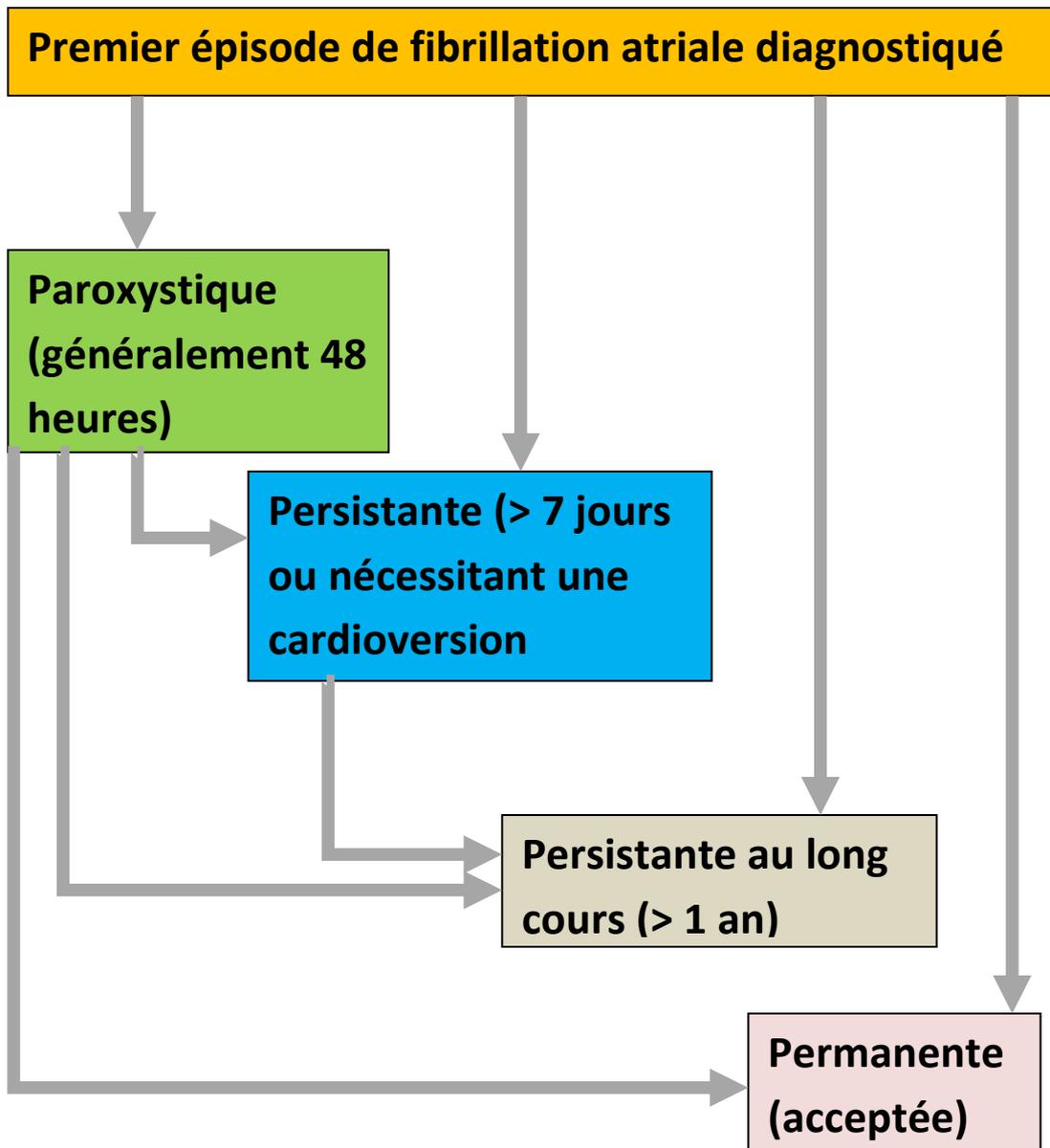
La FA paroxystique est auto résolutive, généralement dans un délai de 48 heures. Bien que les épisodes paroxystiques de FA puissent se poursuivre jusqu'à sept jours, ce délai de 48 heures est important d'un point de vue clinique. Après cette période, la probabilité d'une réduction spontanée est faible, et une anticoagulation doit être envisagée.

On parle de FA persistante lorsqu'un épisode de FA dure plus de sept jours ou nécessite une réduction par cardioversion, médicamenteuse ou par choc électrique externe (CEE).

La FA persistante au long cours dure depuis au moins un an lorsque la décision d'adopter une stratégie de contrôle du rythme est prise.

On parle de FA permanente lorsque le trouble du rythme est accepté par le patient et par le médecin. Les interventions visant au contrôle du rythme cardiaque ne sont par définition pas mise en œuvre chez les patients atteints de FA permanente. Si une stratégie de contrôle du rythme est choisie, l'arythmie est alors reclassée en « FA persistante au long cours ».

Figure 1: différents types de FA



### c. Recommandations sur la prise en charge

La prise en charge aiguë doit se concentrer sur le soulagement des symptômes et l'évaluation des risques associés à la FA. L'évaluation clinique doit comporter une évaluation du score symptomatique de l'European Heart Rythm Association (EHRA ; Société Européenne de Rythmologie) (tableau 2). La prise en charge initiale comprend :

- un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire ;
- l'évaluation immédiate de la nécessité d'une anticoagulation ;

- la première décision d'ajouter un traitement antiarythmique au traitement symptomatique (cette décision peut être réévaluée ultérieurement) ;
- Le traitement de la cardiopathie sous-jacente.

**Tableau 2 : SCORE EHRA**

| Classes EHRA    | Symtômes  |
|-----------------|---|
| <b>EHRA I</b>   | « Aucun symptôme »  |
| <b>EHRA II</b>  | « Symptômes légers » : les activités quotidiennes normales ne sont pas affectées  |
| <b>EHRA III</b> | « Symptômes sévères »   |
| <b>EHRA IV</b>  | « Symptômes invalidants » : les activités quotidiennes normales sont interrompues |

La FA évolue généralement de courts et rares épisodes vers des crises plus prolongées et plus fréquentes, et le risque de complications peut varier avec le temps. Après le diagnostic initial, un plan de suivi structuré doit être proposé afin de maintenir un traitement efficace et de prendre en charge d'éventuelles complications liées au traitement ou à la FA elle-même.

La prise en charge à long terme de la FA nécessite d'envisager un traitement anti thrombotique, le contrôle de la fréquence, parfois un contrôle du rythme, la prise en charge de la maladie sous-jacente favorisant la FA (traitement d'amont) ainsi que les conséquences de la FA sur le système cardio-vasculaire.

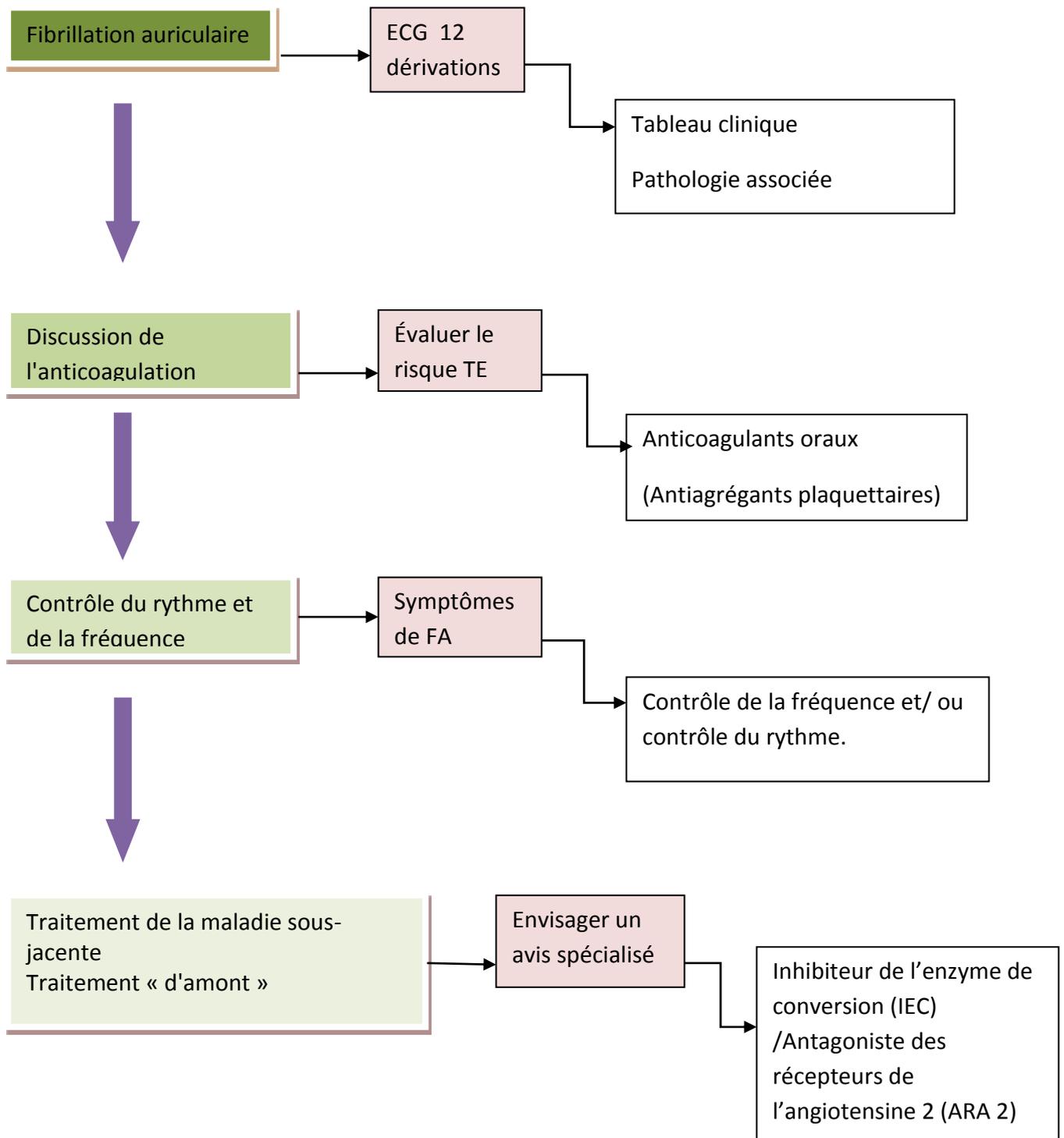
**Tableau 3 : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge initiale**

| Recommandations   | Classe(a) | Niveau (b) |
|---|-----------|------------|
| Le diagnostic de la FA nécessite une documentation par ECG  | I         | B          |
| Chez les patients présentant une suspicion de FA, il faut tenter d'enregistrer un ECG au cours des symptômes évocateurs de FA                                       | I         | B          |
| Un score symptomatique simple (score EHRA) est recommandé pour quantifier les symptômes liés à la FA  | I         | B          |
| Tous les patients atteints de FA doivent être soumis à un examen clinique complet, les antécédents cardiaques doivent être recueillis                               | I         | C          |
| Chez les patients présentant : des symptômes sévères avec une cardiopathie documentée ou suspectée ou des facteurs de risque, une échocardiographie est recommandée | I         | B          |
| Chez les patients traités par des anti arythmiques, un ECG 12 dérivation doit être enregistré à intervalles réguliers au cours du suivi                             | I         | C          |
| Un dépistage de la FA doit être effectué à chaque occasion chez les sujets > 65 ans par la prise du pouls et l'enregistrement d'un ECG pour dépister à temps une FA | I         | B          |

**Tableau 3 : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge initiale (suite)**

|   |     |   |
|---|-----|---|
| Lorsqu'on suspecte une FA symptomatique, des enregistrements ECG supplémentaires doivent être pratiqués pour la documenter  | IIa | B |
| Des enregistrements ECG doivent être envisagés pour dépister une FA « silencieuse » chez les patients présentant une complication pouvant être dus à la FA                        | IIa | B |
| Chez les patients traités par contrôle de fréquence, des enregistrements Holter doivent être envisagés pour évaluer la fréquence et dépister une bradycardie                      | IIa | B |
| Chez les patients jeunes et actifs présentant une FA traités par contrôle de fréquence, un test d'effort doit être envisagé pour vérifier le contrôle de fréquence ventriculaire. | IIa | C |
| Chez les patients présentant une FA documentée ou suspectée, une échocardiographie doit être envisagée.   | IIa | C |
| Chez les patients présentant une FA symptomatique ou des complications liées à la FA, une consultation cardiologique doit être envisagée  | IIb | C |
| Un plan de suivi structuré préparé par un spécialiste est utile pour le suivi par le médecin généraliste  | IIa | C |
| Chez les patients traités par contrôle du rythme, des enregistrements Holter répétés peuvent être envisagés pour évaluer l'efficacité du traitement                               | IIb | B |
| La plupart des patients atteints de FA peuvent bénéficier d'un suivi par un spécialiste à intervalles réguliers   | IIb | C |

Figure 2 : organigramme de prise en charge de la FA [3,4]



## **d. Choix des traitements**

### **Traitements anti-thrombotiques**

La fibrillation auriculaire est une cause majeure d'AVC et d'événements thromboemboliques. Lorsqu'un AVC se produit chez un patient atteint de FA le risque de mortalité et d'incapacité, ainsi que de récurrence d'AVC, est supérieur aux autres causes d'AVC. Cependant, le risque d'AVC dans la FA n'est pas homogène, et une partie essentielle de la prise en charge de la FA comporte l'évaluation des risques d'AVC et l'utilisation appropriée d'une prophylaxie anti thrombotique.

Dans les recommandations européennes, [3,4] les catégories de risque « faible », « modéré » et « élevé » ont perdu de leur intérêt, compte tenu de la valeur prédictive insuffisante de ces catégories artificielles. L'utilisation d'une approche basée sur les facteurs de risque est en revanche encouragée pour une évaluation du risque d'AVC plus précise, afin d'utiliser les anti thrombotiques sur la base de la présence (ou de l'absence) de facteur de risque d'AVC.

### **Évaluation du risque d'AVC et du risque hémorragique**

Presque tous les patients présentant une FA sont à risque d'AVC et le traitement anticoagulant peut réduire ce risque. Les recommandations insistent fortement sur une modification des pratiques visant à se concentrer sur l'identification des sujets à risque « vraiment faible » âge < 65 ans et FA isolée quel que soit le sexe, ou score CHADS<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC=0, qui ne nécessitent pas de traitement anti thrombotique, plutôt que d'essayer d'identifier les patients à risque « vraiment élevé ». Le score CHADS<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC (voir tableau 4) permet de mieux identifier les sujets en FA à un risque « vraiment faible » mais aussi meilleur que le score précédent (CHADS<sub>2</sub>) pour identifier les sujets à risque de présenter un AVC.

**Tableau 4 : Score CHADS2DS2-VASc**

Approche basée sur les facteurs de risque exprimés par un système d'évaluation par point désigné par l'acronyme CHADS2DS2-VASc (remarque : le score maximum est de 9 car l'âge peut compter pour 0,1 ou 2 points)

| Facteurs de risques                              | Score |
|--|-------|
| Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction VG | 1     |
| HTA  | 1     |
| Age > 75 ans                                     | 2     |
| Diabète  | 1     |
| AVC/AIT/événements thrombo-emboliques            | 2     |
| Maladies vasculaires*                            | 1     |
| Âge compris entre 65 et 74 ans                   | 1     |
| Sexe féminine                                    | 1     |
| Score maximal                                    | 9     |

\*Antécédents d'infarctus du myocarde, artériopathie périphérique, plaques aortiques

Chez les patients en FA qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque d'AVC, il est recommandé de prescrire une prophylaxie de l'AVC qui consiste essentiellement en un traitement anti coagulant oral (AOC) avec soit un AVK bien équilibré [(2 < International Normalized Ratio (INR) < 3) avec un pourcentage élevé de temps par exemple au moins 70 % dans la zone thérapeutique : notion de TTR (% time in therapeutic INR range **TTR**). On a constaté que les patients ayant un TTR bas avaient plus d'événements cardiovasculaires que ceux ayant un TTR plus élevé] soit l'un des AOD (tableau 5 et 6).

Il faut souligner que l'efficacité de l'aspirine en prévention des AVC est faible, avec des risques d'effets délétères puisque le risque d'hémorragies majeures, y compris intracrânienne de l'aspirine n'est guère différent de celui des AOC, surtout chez le sujet âgé. Le traitement antiagrégant plaquettaire associé aspirine + clopidogrel doit se limiter aux rares patients qui refusent toute forme d'AOC.

**Tableau 5 : Risque d'AVC ajusté en fonction du score CHA2DS2-VASc**

| Score CHA2DS2-VASc | Patients (n=73538) | Taux d'AVC ou d'événements thrombo embolique à un an (%/an) |
|--------------------|--------------------|---|
| 0                  | 6369               | 0.78%   |
| 1                  | 8203               | 2.01%   |
| 2                  | 12771              | 3.71%   |
| 3                  | 17371              | 5.92%   |
| 4                  | 13887              | 9.27%   |
| 5                  | 8942               | 15.26%  |
| 6                  | 4244               | 19.74%  |
| 7                  | 1420               | 21.50%  |
| 8                  | 285                | 22.38%  |
| 9                  | 46                 | 23.64%  |

**Tableau 6 : Thromboprophylaxie chez les patients atteints de FA**

| Catégories de risqué   | Score CHA2DS2-VASc    | Traitement antithrombotique recommandé  |
|--|-----------------------|---|
| Un facteur de risque majeur ou au moins deux facteurs de risque non majeurs cliniquement significatifs | Supérieur ou égal à 2 | AOC   |
| Un facteur de risque non majeur cliniquement significatif  | 1                     | AOC ou aspirine 75 à 325 mg par jour de préférence AOC plutôt que l'aspirine.   |
| Aucun facteur de risque  | 0                     | Absence de traitement antithrombotique ou aspirine 75 à 325 mg par jour. De préférence : aucun traitement antithrombotique plutôt que l'aspirine. |

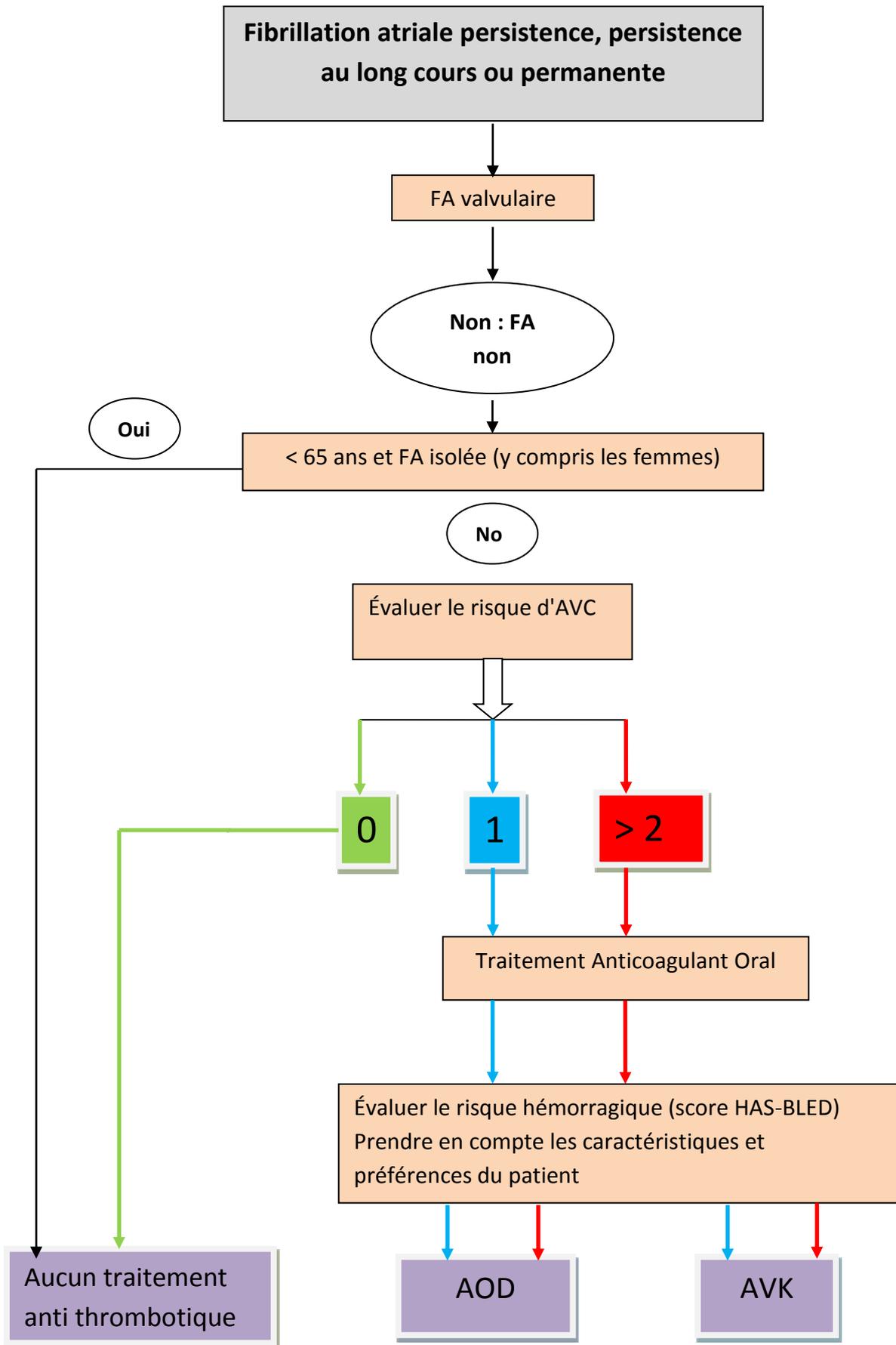
Outre l'évaluation du risque d'AVC, une évaluation du risque hémorragique doit être envisagée, et l'utilisation d'un nouveau score de risque hémorragique facile à utiliser, HAS-BLED, est recommandée (voir tableau 7). Le score HAS-BLED permet au clinicien d'évaluer le risque hémorragique et surtout il rappelle les facteurs de risque modifiable d'hémorragie. Chez les patients dont le score HAS-BLED est supérieur ou égal à trois, il faut être très prudent et réévaluer régulièrement le traitement en s'efforçant de corriger les facteurs de risque hémorragique potentiellement réversibles un score HAS-BLED élevé ne doit pas isolément faire récuser le traitement anti coagulant.

**Tableau 7 : Score HAS-BLED**

| <b>Lettre</b> | <b>Caractéristiques cliniques</b>                             | <b>Nombre de points</b> |
|---------------|---|-------------------------|
| <b>H</b>      | HTA   | <b>1</b>                |
| <b>A</b>      | Anomalies de la fonction rénale et hépatique (1 point chacun) | <b>1 ou 2</b>           |
| <b>S</b>      | Accident vasculaire cérébral ( stroke)                        | <b>1</b>                |
| <b>B</b>      | Hémorragie (bleeding)   | <b>1</b>                |
| <b>L</b>      | INR labile  | <b>1</b>                |
| <b>E</b>      | Sujet âgé (âge supérieur à 65 ans) (Elderly)                  | <b>1</b>                |
| <b>D</b>      | Médicaments ou alcool (1 point chacun) (drug or alcohol)      | <b>1 ou 2</b>           |

**Au maximum 9 points**

Figure 3 : Choix du traitement anticoagulant [5]



**Note :**

Un traitement antiplaquettaire par aspirine et Clopidogrel, ou moins efficace, aspirine seule, doit être envisagé chez les patients qui refusent tout traitement AOC ou qui ne les tolèrent pas pour des raisons autres qu'hémorragique. En cas de contre-indication aux AOC et aux antiagrégants plaquettaires, une exclusion ou une résection de l'auricule gauche peut être envisagée.

Les patients de sexe féminin de moins de 65 ans présentant une FA isolée (mais qui ont un score CHA2DS2-VASc à 1 en raison de leur sexe) sont à faible risque et aucun traitement anti thrombotique ne doit être prescrit.

Couleur : CHA2DS2-VASc: vert= 0, bleu=1, rouge >ou =2.

## 2. AVK : anti vitamine K

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale concernent les coumariniques et les dérivés de l'indanedione.

Les coumariniques regroupent l'acénocoumarol commercialisé sous le nom de Sintrom et Minisintrom et la warfarine commercialisée sous le nom de Coumadine.

Un dérivé de l'indanedione , la fluindione est commercialisée sous le nom de Previscan. La fluindione est de loin l'AVK le plus prescrit (77%), devant l'acénocoumarol (16%), la warfarine ne représente que 3 à 5% des prescriptions alors qu'elle est l'antivitamine K le plus utilisé dans les pays anglo-saxons.

### a. Mode d'actions

Le mode d'action de tous les AVK sur la coagulation est identique: ils diminuent la concentration plasmatique des facteurs vitamine K-dépendants. La vitesse d'action sur les facteurs est fonction de la demi-vie plasmatique d'élimination de chaque facteur. [6]

Pour chacun d'eux, le plateau d'équilibre est observé après 4 à 5 demi-vies: entre 1 jour pour le facteur VII dont la demi-vie est de 4 à 6 heures et 1 semaine pour le facteur II dont la demi-vie est d'environ 60 heures.

L'effet anti thrombotique des antivitamines K est surtout lié à leur effet sur le facteur II.

Les AVK ont une absorption intestinale complète, et se fixent à 98% aux protéines plasmatiques. La fraction libre est seule active. Leur métabolisme est essentiellement hépatique, les métabolites sont éliminés dans les urines et les selles.

L'avantage des indanediones par rapport aux coumariniques est d'avoir une forte affinité aux protéines, ce qui les rend moins sensibles à certaines interactions médicamenteuses. Leur inconvénient est d'être parfois incriminés dans des accidents immuno-allergiques à traduction hématologique rénale ou hépatique.

L'avantage des dérivés coumariniques est leur bonne tolérance, même si les interactions médicamenteuses sont un peu plus marquées. En outre, on dispose de peu d'études internationales sur les indanediones.

La réversibilité de l'action, qui inquiète le plus les praticiens en cas de surdosage, dépend en partie de la demi-vie d'élimination du produit utilisé, mais aussi de la vitesse de renouvellement des facteurs vitamine K dépendants, donc de leur demi-vie propre, et aussi de l'importance du surdosage. Cette réversibilité n'est donc que partiellement dépendante de la demi-vie propre du médicament, l'activité prolongée du produit étant facilement neutralisée par la vitamine K1.

Au total, pour des raisons de simplification du traitement et d'amélioration de la stabilité, les AVK à demi-vie longue type Coumadine sont souvent conseillés. Les AVK à demi-vie courte peuvent être préférés chez des patients à risque hémorragique ou à sensibilité très importante.

La warfarine est l'AVK de référence, en raison de son efficacité démontrée et des nombreuses études cliniques dont elle a fait l'objet.

La pharmacocinétique de chaque AVK est différente d'un individu à l'autre (absorption, clairance), et varie en fonction du poids, de l'âge, du régime alimentaire.

Ces variations rendent la surveillance biologique du traitement indispensable, toutes les 4 semaines au minimum, même chez un individu correctement équilibré. Ce contrôle doit être plus rapproché en début de traitement, en cas de trouble digestif, ou lors de l'introduction d'un nouveau médicament, ou en cas d'anticoagulation instable.

## **b. Indications et contre indications**

### Indications

Les AVK sont indiqués : [7]

- dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ainsi que la prévention de leurs récives.
- en prévention des complications thrombo emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation atriale, flutter atrial et tachycardie atriale)
- certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires, les cardiopathies emboligènes ainsi que certains infarctus du myocarde compliqués.

En effet un traitement anti thrombotique est recommandé chez tous les patients en fibrillation atriale peu importe que l'arythmie soit paroxystique, permanente ou persistante, sauf ceux à bas risque (âge < 65 ans et FA idiopathique et sans facteur de risque) ou en cas de contre-indication (I, A).

Le choix du traitement antithrombotique doit reposer sur l'évaluation des risques absolus d'accident thromboembolique et d'hémorragie .Les études de prévention combinées montrent une réduction du risque relatif d'AVC de 68 % sous AVK (INR entre 2 et 3) et de 21 % sous aspirine (75 à 325 mg/jour) .Etant donné le risque hémorragique des AVK, il est fondamental de pouvoir apprécier de manière aussi objective que possible, pour chaque patient, le rapport risque/bénéfice de cette prescription. C'est dans ce but qu'ont été proposés des scores de risque embolique et des scores de risque hémorragique.

Le score CHA2DS2-VASc est recommandé pour l'évaluation du risque thrombo-embolique dans la FA non valvulaire (I, A). [8]

Dans la FA non valvulaire, l'âge égal ou supérieur à 75 ans et des antécédents emboliques étant des facteurs de risque embolique majeurs, il est proposé de rechercher ces deux

éléments en premier : si l'un est présent, l'évaluation du risque peut s'arrêter là, car il y a d'emblée indication aux anticoagulants.

Si aucun de ces facteurs n'est présent, il faut alors continuer la recherche jusqu'à ce que deux facteurs de risque embolique non majeurs soient présents, ce qui, de nouveau, pose l'indication des anticoagulants.

La recherche de plaques athéromateuses aortiques et/ou d'une dysfonction ventriculaire gauche justifie le recours à une échocardiographie, ce qui renforce la nécessité de pratiquer cet examen au moins pour l'évaluation du risque embolique chez les patients dont le score est inférieur à 2 au terme de l'évaluation simplement clinique.

Lorsque ce score :

- CHAD2S2-Vasc est  $\geq 2$ , un traitement anticoagulant par un AVK (INR entre 2 et 3) est recommandé après évaluation du risque hémorragique par le score HAS –BLED et a privilégier aux AOD :
    - ✓ chez les patients connus pour être non observant, la demi vie des AVK permettant une couverture plus durable ;
    - ✓ chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 ml/min ;
    - ✓ chez les patients déjà traités par AVK avec INR stables entre 2 et 3 et que les contraintes liées au traitement ne dérangent pas.
  - Score = 1 : anticoagulant oraux ou aspirine de 75 à 325 mg/j mais de préférence AOC.
  - Score = 0 (âge < 65 ans et FA idiopathique), chez des patients à bas risque, sans aucun facteur de risque, l'absence de traitement anti thrombotique est recommandée (I, B).
- en cas de FA valvulaire les AVK seuls sont recommandés.
  - les AVK ont de même une indication chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque.

Les prothèses mitrales sont plus emboligènes que les prothèses aortiques de même que les prothèses mécaniques par rapport aux bioprothèses.

En cas de bioprothèse la cible est un INR entre 2 et 3 pour une durée totale de traitement de 3 mois. En cas de prothèse mécanique le traitement est permanent avec une cible entre 2.5 et 3.5 pour l'INR.

Contre-indications : [7]

- ABSOLUES :
  - hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de l'indanedione , ou à l'un de ses excipients ;
  - insuffisance hépatique sévère ;
  - grossesse et allaitement ;
  - hypersensibilité ou intolérance au gluten du fait de la présence d'amidon de blé ;
  - interactions médicamenteuses : en permanence modifiées d'où l'importance d'une consultation régulière de sa liste : aspirine à forte dose, anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment phényl butazone ; rofécoxib à 25 mg/j. s'accompagne d'une élévation d'environ 8 % de l'INR), antifongiques (miconazole), tétracyclines et dérivés (action sur la flore intestinale).
  
- RELATIVES :
  - risque hémorragique : la décision de débiter ou de poursuivre un traitement par AVK doit être prise en fonction du rapport bénéfice risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont en particulier les suivantes :
    - ✓ lésion organique susceptible de saigner ;
    - ✓ intervention neurochirurgicale récente ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale ;
    - ✓ ulcère gastro duodénale récent ou en évolution ;
    - ✓ varices œsophagiennes ;
    - ✓ hypertension artérielle maligne (diastolique supérieur à 120 mmHg) ;
    - ✓ accident vasculaire cérébral (excepté en cas d'embolie systémique) ;
  - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn).
  - interaction médicamenteuses : antiagrégants plaquettaires (aspirine à faible doses, ticlopidine, clopidogrel), nombreux antibiotiques (notamment les cyclines),

antituberculeux (isoniazide) ou autres anti-infectieux (nitronidazole), antiarythmiques (amiodarone, propafénone), certains hypolipémiant (fibrates, statines), antiulcéreux (cimétidine, oméprazole), allopurinol, certains antidépresseurs, corticoïdes, hormones thyroïdiens, antioestrogènes (tamoxifène), hypolipémiant (cholestyramine), barbituriques (phénobarbital), antifongiques (griséofulvine), certains antituberculeux (rifampicine), topiques anticulcéreux (sucralfate), etc... La liste étant à consulter régulièrement.

### **c. Surveillance du traitement / facteurs de risques à prendre en compte**

Le temps de Quick (TQ) exprimé en INR est le meilleur test pour surveiller les traitements par AVK. L'INR est une mesure standardisée du taux de prothrombine (TP), expression du temps de Quick et qui permet d'évaluer l'anti coagulation induite par la prise d'une antivitamine K.

L'INR est le rapport (TQ malade / TQ témoin) élevé à la puissance International Sensitivity Index (ISI). L'ISI est une mesure de la sensibilité d'un réactif donné à la diminution des facteurs vitamine K dépendant. Il est d'autant plus élevé que la thromboplastine est moins sensible. Cette nouvelle expression en INR a permis une meilleure reproductibilité inter-laboratoire ainsi qu'une amélioration du rapport bénéfice/risque des traitements AVK.

Le TQ est sensible à la diminution de 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants, le II, le VII et le X. L'expression du temps de Quick en "taux de prothrombine " doit être abandonnée pour la surveillance des AVK. En effet, toutes les thromboplastines n'ont pas la même sensibilité à la diminution des facteurs vitamine K-dépendant.

Un INR dans la cible est un outil rassurant de surveillance de l'efficacité et de la compliance au traitement par AVK.

Quelle est la valeur cible de l'INR ? [9 ,10]

Pour la plupart des indications l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5. Cependant, dans l'indication « Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes avec les prothèses valvulaires mécaniques», l'INR cible dépend du type de prothèse et des caractéristiques du patient :

| Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse   | Facteurs de risque liés au patient |     |
|--|------------------------------------|-----|
|  | AUCUN                              | >1  |
| • faible : prothèse ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée | 2,5                                | 3   |
| • élevé : prothèse ancienne particulièrement à bille   | 3,5                                | 4   |
| • moyen : toutes les prothèses, y compris d'introduction récente                             | 3                                  | 3,5 |

#### d. revue de littérature des accidents

En 2013 environ 1.500 000 de patients été traités par anticoagulants en France, soit près de 3 % de la population.[11]

Les anticoagulants sont la 1ere cause d'hospitalisations par accident iatrogène, soit environ 20000 hospitalisations par an, 4000 à 5000 décès par an.

5000 à 6000 accidents hémorragiques mortels sous AVK par an en France

13 à 20% des hémorragies cérébrales sont dues aux AVK en France.

| <b><u>INCIDENCE ANNUELLE DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES</u></b> |           |
|--|-----------|
| FATALS   | 0,4-0,8 % |
| MAJEURS  | 0,5-4,2%  |
| MINEURS  | 2-24%     |

Selon l'enquête nationale sur les événements indésirables (ENEIS) d'avril 2014, les AVK sont les premiers médicaments responsables des accidents iatrogènes graves (31% en 2009). [12]

Le nombre d'accidents sous AVK varie de 3.8 à 16.5 % pour 100 patients /année soit 25 à 210 000 accidents hémorragiques majeures répertoriés.

L'incidence des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK varie de 1 à 8%, soit 25 à 210 000 accidents hémorragiques majeures répertoriés avec une incidence de 2.7 % de décès par hémorragie par année de traitement. Les hémorragies mineures sont rapportés chez près de 15% des patients.

L'âge avancé est un facteur sensibilisant à l'action des AVK. Le risque d'accident hémorragique est trois fois plus fréquent dans la population de plus de 70 ans. Dans la série, la moyenne d'âge était de 59,6 ans. L'âge est apparu comme facteur significatif de la survenue des accidents hémorragiques sous AVK, s'expliquant par le fait de l'existence d'une altération des fonctions cognitives chez le sujet âgé.

Berrutti, dans son étude de février 2012 portant sur 151 accidents hémorragiques dus aux anticoagulants a mis en évidence : une fragilité vasculaire dans 41 cas; une HTA dans 27 cas; un diabète et un éthyisme chronique dans 7 cas respectivement et 1 cas de maladie de Vaquez.

Le sexe quand à lui n'intervient pas dans la survenue des accidents des AVK.

L'Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy (ISCOA T) 2007 a montré que le risque de décès, de complications majeures et de complications mineures en rapport avec les AVK était respectivement de 0,25; 1,1 (0,1% par mois de traitement) et 6,2 (0,5% par mois de traitement) pour 100 patients année.

Selon le consensus Nord-Américains, l'hémorragie d'origine gastro-intestinale est la complication la plus fréquente avec 43,33%, ce qui correspond aux données de la littérature qui rapportent 60% de complications digestives. Ces hémorragies peuvent être extériorisées révélant une affection organique (ulcère 33% gastrite 2 % cancer 2% et hernie hiatale 10%) deux fois sur trois. Sur les 13 patients qui avaient une localisation hémorragique digestive, 7 ont présenté une hématomèse sur ulcère ou sur gastrite.

En deuxième position figure la complication neurologique avec 40% alors qu'elle ne représente que 12% dans l'étude de White et Coll. Les hémorragies intracérébrales répertoriées dans la littérature sont les hématomes sous duraux (HSD) les plus fréquents, les hémorragies sous-arachnoïdiennes et les hémorragies médullaires. Dans notre série, parmi les 12 patients qui ont présenté une hémorragie cérébrale, 7 avaient des HSD. Les hémorragies intracérébrales sont la cause la plus fréquente de décès et d'invalidité. Parmi

les 12 décès enregistrés de notre étude, 8 étaient dues à des complications neurologiques. Le seul patient qui a gardé des séquelles (proencéphaliques) est celui qui a présenté un saignement neurologique ce qui rejoint les données de la littérature.

Aux Etats-Unis,[13] sur plus de 2 millions de sujets traités, la mortalité par accidents hémorragiques est estimée à 1%. ; 5 à 10 000 épisodes d'hémorragie intra cérébrale surviennent annuellement aux Etats-Unis.

Au Canada [14,15]

Entre 2001 et 2005, l'Institute for Safe Medication Practices a recueilli 10.791 déclarations d'accidents/incidents, dont 465 cas ayant causé un préjudice aux patients. La warfarine (l'AVK de référence) est au 6<sup>ème</sup> rang (10 cas) de ces déclarations d'accidents/incidents.

Au Royaume-Uni [15,16]

Entre 1990 et 2002, la National Patient Safety Agency (NPSA) a enregistré 92 décès liés à la Warfarine (AVK le plus consommé au Royaume-Uni)

#### Facteurs de risque modifiant l'équilibre des AVK et donc l'INR [7]

Il est à noter de nombreux facteurs de risque modifiant la survenue des accidents hémorragiques :

- facteurs de risque liés au patient :
  - lésions hémorragiques sous-jacentes connues ou méconnues (notamment cérébrales et digestives) ;
  - antécédents d'hémorragies, d'accident vasculaire cérébral ;
  - âge du patient : facteur de risque classique mais controversé :
    - ✓ risque non lié à l'âge chronologique mais le plus souvent aux pathologies associées, à l'altération avec l'âge des fonctions rénales et hépatiques, aux interactions médicamenteuses, au suivi du traitement (problèmes d'observance liés à des troubles mnésiques), aux chutes possibles liées à l'instabilité à la marche, à la dénutrition, aux erreurs diététiques ;

- ✓ il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfices/risques pour chaque patient ;
  - état psychiatrique ou facteurs sociaux, rendant aléatoire l'autoprise ou l'autosurveillance ;
  - sexe : accidents hémorragiques plus fréquentes chez les femmes âgées ;
  - après ponction artérielle fémorale (contre-indication à un acte de cardiologie interventionnelle si INR > 1,5) ;
  - HTA (facteur de risque hémorragique classique mais son rôle en tant que facteur de risque indépendant est discuté).
- facteurs de risque liés aux modes de traitement et de surveillance :
  - intensité du traitement : risque 3 fois plus élevé environ pour INR entre 3 et 4,5, que pour INR entre 2 et 3 ; surdosage biologique si INR > 5 ;
  - suivi du traitement : importance du respect des zones thérapeutiques d'INR en fonction de la pathologie ;
  - stabilité du traitement : risque accru en cas d'instabilité de l'INR (les produits à longue demi-vie permettent une stabilité plus grande) ; nécessité d'un contrôle plus fréquent de l'INR.
- facteurs modifiant la sensibilité aux AVK :
  - tout déséquilibre du rapport vitamine K/AVK, lié à :
    - ✓ des troubles digestifs modifiant la vitesse de transit ou l'absorption du médicament ;
    - ✓ au régime alimentaire : aliments riches en vitamine K1 et pris en grande quantité (choux, choucroute, épinards et tous les légumes à feuilles vertes, carottes, crudités, abats, céréales) ;
    - ✓ à une modification du métabolisme des AVK (absorption d'alcool ou certaines pathologies telles hyperthyroïdie, cancer, états inflammatoires) ;
  - interactions médicamenteuses (représentant des contre-indications ou nécessitant des adaptations posologiques) ;
  - potentialisation :
    - ✓ précautions d'emploi cf contre-indications relatives et absolues
  - risque de surdosage progressif notamment en cas de résistance aux AVK primaire ou secondaire (cette dernière pouvant être liée à la non-observance

du traitement, à une erreur de laboratoire, à l'influence de somnifères, de certains aliments) ; l'augmentation progressive de la posologie peut être à l'origine d'hémorragies.

### 3. Dabigatran : études

#### a. Etude RE-LY

**ETUDE RE- LY** (The randomized Evaluation of Long- Term Anticoagulation Therapy ) : le dabigatran est il une alternative aux AVK dans la FA ? [17 ,18,19].

Il s'agit d'une étude randomisée au cours de laquelle les participants sont répartis de façon aléatoire dans le groupe témoin et le groupe expérimental :

- étude de phase 3 multicentrique ;
- aveugle pour les doses de dabigatran contre warfarine en ouvert ;
- 18 113 patients ont été recrutés en 24 mois ;
- 997 centres ont participés dans 44 pays ;
- Critères d'inclusion documentés : patient de plus de 18 ans en FA à l'ecg au moment de l'inclusion ou un épisode de FA persistante dans les 6 mois ou au moins 2 épisodes de FA paroxystique documentée dans les 6 mois précédents et au moins l'un des facteurs de risque d'AVC suivants : antécédent d'AVC , d'AIT ou d'embolie systémique ; fraction d'éjection du ventricule gauche de moins de 40% ; insuffisance cardiaque symptomatique de classe 2 ou plus (NYHA) dans les 6 mois ; âge 65 ans et un diabète ou une maladie coronaire ou HTA nécessitant un traitement ;
- Critères d'exclusion : maladie valvulaire ; AVC sévère avec handicap séquellaire dans les 6 mois ou tout AVC dans les 14 jours ; risque de saignement ; chirurgie majeure prévue ; antécédent de saignement intracrânien , oculaire , rachidien , rétro péritonéal , articulaire non traumatique , gastro intestinal , hypertension non contrôlée ; contre indication à la warfarine ; causes réversibles de FA ( par exemple , chirurgie cardiaque , embolie pulmonaire , hyperthyroïdie non traitée ) ; ablation ou chirurgie de la FA prévue ; insuffisance rénale ( clairance inférieur à 30 ml/min ) ; endocardite ; hépatopathie active ; anémie ou thrombopénie ;
- Durée de suivi : 2 ans ;

- Critère de jugement principal : survenue d'un AVC ou embolie systémique ;
- Critère de jugement secondaire : AVC ; décès ; IDM ; embolie pulmonaire ; hémorragies majeures ; hémorragies intra crâniennes ; embolie systémique.

### **Methodes :**

Il s'agit donc d'une étude de phase 3 multicentrique de non infériorité a comparé les doses de 110 mg et 150 mg de dabigatran , administrées en aveugle deux fois par jour , à la warfarine utilisée en ouvert une fois par jour à dose ajustée pour maintenir un INR entre 2 et 3 , dans le but de prévenir les accidents thrombo emboliques compliquant la FA non valvulaire et nécessitant une anticoagulothérapie.

L'analyse statistique consistait à tester la non-infériorité des deux doses de dabigatran à la warfarine selon un modèle de Cox (calculs des risques relatifs, intervalle de confiance et valeurs de p).

Pour satisfaire l'hypothèse de non infériorité, la limite supérieure de l'intervalle de confiance IC à 97,5% du risque relatif devait être inférieure à 1.46 soit une marge de non infériorité obtenue d'une méta analyse d'études cliniques sur les antagonistes de la vitamine K qui représente 50% de l'IC 95% de l'effet estimé du comparateur par rapport à la warfarine.

Après que la non infériorité des deux doses de dabigatran eut été établie pour le critère de jugement principal, toutes les valeurs de p suivantes correspondaient à des tests de supériorité bilatéraux ; Le test de chi 2 a été utilisé pour comparer les pourcentages d'arrêt de traitement et ceux des événements indésirables. Le recrutement initial de 15 000 patients devait apporter une puissance de 84 % pour évaluer la non infériorité de chacune des doses de dabigatran. Cette puissance a été augmentée à 90% à la suite du recrutement de plus de 18 000 patients.

## Résultats :

### 1° Etude principale

#### Principaux résultats d'efficacité publiés et révisés de l'étude Re Ly ( Connolly et al ; 2010)

| PARAMETRES D'EVALUATION ET RISQUE RELATIF | DABIGATRAN 110 MG<br>N = 6015<br>INCIDENCE ANNUALISEE | DABIGATRAN 150 MG<br>N= 6076<br>(INCIDENCE ANNUALISEE) | WARFARINE SELON INR<br>N=6022<br>(INCIDENCE ANNUALISEE) |
|---|---|--|---|
| AVC ou embolie systémique<br>RR (IC 95% ) | 183 (1.54%)<br>0.90 ( 0.74 -1.10)                     | 134 (1.11%)<br>0.65 ( 0.52 -0.81)                      | 202 (1.71%)   |
| AVC ischémiques<br>RR ( IC 95% )          | 159 (1.34%)<br>1.11 ( 0.88-1.40)                      | 111(0.92%)<br>0.76 ( 0.60-0.95)                        | 142 ( 1.20% )   |
| AVC hémorragiques<br>RR (IC 95%)          | 14 (0.12%)<br>0.31 (0.17-0.56)                        | 12(0.10%)<br>0.26( 0.14-0.49)                          | 45 (0.38%)  |

Un AVC ou une embolie systémique est apparu chez 183 (1.54% par an ) et 134 patients ( 1.11% par an ) recevant respectivement D110 et d 150 deux fois par jour et chez 202 patients sous warfarine ( 1.71% par an ).

Le risque relatif pour ce critère de jugement pour les deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine satisfait aux conditions de non infériorité ( $p < 0.001$ ).

La supériorité de la dose 150 mg est aussi démontré ( $p < 0.001$ ) pour ce paramètre mais pas pour la dose 110 mg ( $p = 0.34$ ).

Ainsi comparativement à la warfarine en terme absolus le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour réduit le risque d'AVC ischémique ou non spécifié de 0.28% par an et d'AVC hémorragique de 0.28% par an, tandis que le dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour ne diminue significativement que l'incidence d'AVC hémorragique et ce de 0.26% par an.

Principaux résultats d'innocuité publiés et révisés de l'étude RE –LY

| PARAMETRES<br>D'ÉVALUATION ET<br>RISQUE RELATIF (RR)                       | DABIGATRAN 110<br>MG<br><br>N = 6015<br><br>INCIDENCE<br>ANNUALISEE | DABIGATRAN 150<br>MG<br><br>N= 6076<br><br>(INCIDENCE<br>ANNUALISEE) | WARFARINE SELON<br>RIN<br><br>N=6022<br><br>(INCIDENCE<br>ANNUALISEE) |
|--|---|--|---|
| Hémorragies<br>majeures<br><br>RR ( IC 95% )                               | 342 (2.87%)<br><br>0.80 ( 0.70 à 0.93 )                             | 399 (3.32%)<br><br>0.93 ( 0.81 à 1.07)                               | 421 (3.57%)   |
| Hémorragies<br>majeures menaçant<br>le pronostic vital<br><br>RR ( IC 95%) | 145 (1.22%)<br><br>0.68 ( 0.55 à 0.83)                              | 175 (1.45%)<br><br>0.81 ( 0.66 à 0.99)                               | 212 (1.80%)   |
| Hémorragies gastro-<br>intestinales<br><br>RR (IC 95%)                     | 133(1.12%)<br><br>1.10 ( 0.86 à 1.41)                               | 182 (1.51%)<br><br>1.50 ( 1.19 à 1.89)                               | 120 (1.02%)   |
| Hémorragies<br>intracrâniennes<br><br>RR (IC 95%)                          | 27 (0.23%)<br><br>0.31 ( 0.20 à 0.47)                               | 36 (0.30%)<br><br>0.40 ( 0.27 à 0.60)                                | 87 (0.74%)  |
| Hémorragies<br>mineures<br><br>RR (IC 95%)                                 | 1566 (13.16%)<br><br>0.79 ( 0.74 à 0.84 )                           | 1787 ( 14.84% )<br><br>0.91 ( 0.86 à 0.97)                           | 1931 (16.37%)   |
| Hémorragies<br>majeures ou<br>mineures<br><br>RR (IC 95%)                  | 1740 ( 14.62% )<br><br>0.78 ( 0.74 à 0.83 )                         | 1977 (16.42 %)<br><br>0.91 ( 0.86 à 0.97)                            | 2142 (18.15%)   |
| Bénéfices clinique<br>net<br><br>RR (IC 95%)                               | 844(7.09%)<br><br>0.92 ( 0.84 à 1.02)                               | 832 ( 6.91% )<br><br>0.91 ( 0.82 à 1.00)                             | 901 (7.64%)   |

La proportion d'hémorragies majeures était significativement ( $p < 0,001$ ) de 2,87 %, 3,32 % et 3,57 % par an pour les groupes D110, D150 et warfarine. Environ la moitié des hémorragies majeures dans les trois groupes menaçaient le pronostic vital. Le risque relatif d'événement hémorragique majeur était significativement plus faible avec D110 qu'avec la warfarine ( $p = 0,003$ ) et semblable à la warfarine, mais non significatif ( $p = 0,32$ ), pour le D150.

Le risque relatif d'hémorragie intracrânienne diminuait significativement ( $p < 0,001$ ) pour les deux doses de dabigatran par rapport à la warfarine. Par contre, comparé à la warfarine, le risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale augmentait significativement ( $p < 0,001$ ) avec l'administration de D 150 mais l'augmentation de ce risque n'est pas significative pour la dose de 110 mg ( $p = 0,43$ ).

Le risque relatif d'événement hémorragique majeur était significativement plus faible avec D110 qu'avec la warfarine ( $p = 0,003$ ) et semblable à la warfarine mais non significatif ( $p = 0,32$ ) pour le D 150.

Le risque absolu d'infarctus du myocarde (IDM) demeure près de 0.2 % plus élevé sous dabigatran, sans être lié à la dose ni aux caractéristiques initiales des patients ou à la médication en usage. La raison pour laquelle ce risque d'IM demeure plus élevé n'est pas élucidée (hasard ou effet indésirable du dabigatran ou effet bénéfique de la warfarine).

## 2° Analyses en sous groupes

Il n'y a pas d'interaction entre le groupe d'âge et l'effet préventif des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine.

L'interaction entre l'âge et le risque d'hémorragie majeure et de saignement extracrânien était significative ( $p < 0,001$ ).

De plus il y a une interaction entre l'âge et le risque d'hémorragie gastro intestinale ce dernier étant comparable à la warfarine pour les deux doses de dabigatran chez les moins de 75 ans mais augmenté chez les 75 ans ou plus.

Les risques de saignement majeur avec le dabigatran et la combinaison acide acétylsalicylique et clopidogrel montrent un risque de saignements plus importants mais sont comparables entre les groupes warfarine, D110 et D 150.

Il n'y a aucune différence statistiquement significative que le patient ai bénéficié d'une cardioversion électrique ou pharmacologique sur la survenue d'AVC ou d'embolie systémique et ce pour les deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine ;

Il n'y a non plus aucunes interactions entre les groupes de patients avec ou sans antécédents d'AVC ou d'ICT et l'effet des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine au regard des risques d'AVC ou d'embolie systémique ou d'hémorragie majeure ;

| PARAMETRE D'EFFICACITE    | WARFARINE DABIGATRAN 110 MG CONTRE                      |       | WARFARINE DABIGATRAN 150 MG CONTRE |        |
|---------------------------|---|-------|------------------------------------|--------|
|                           | Centres ayant un contrôle du INR inférieur à la médiane |       |                                    |        |
| AVC ou embolie systémique | 0.86<br>( 0.66 à 1.12)                                  | 0.26  | 0.57<br>( 0.42 à 0.76)             | 0.0002 |
| Décès de toutes causes    | 0.77<br>(0.65 à 0.92 )                                  | 0.005 | 0.78<br>( 0.66 à 0.93)             | 0.007  |
|                           | Centres ayant un contrôle INR supérieur à la médiane    |       |                                    |        |
| AVC ou embolie systémique | 0.96( 0.71 à 1.30)                                      | 0.78  | 0.77<br>( 0.56 à 1.06)             | 0.10   |
| Décès de toutes causes    | 1.08<br>(0.89 à 1.30)                                   | 0.43  | 1.01<br>(0.84 à 1.23)              | 0.89   |

Il n'y a pas d'interaction entre les différents groupes constitués selon le temps ou l'INR se situe dans l'intervalle thérapeutique et l'effet des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine quant au risque d'AVC ou d'embolie systémique.

Par contre pour ce qui est du risque d'hémorragie majeure et du risque de saignement gastro-intestinal, plus le TTR est élevé plus ces risques sont élevés chez les patients avec D150 comparativement à ceux avec warfarine, conférant ainsi un bénéfice clinique à l'usage de la warfarine bien contrôlée quant à ces deux types de saignements.

Les quotients de risque instantané ou *hazard ratio* montrent une perte de la signification statistique des résultats de supériorité pour l'AVC ou l'embolie systémique et de mortalité de toutes causes avec l'administration de dabigatran 150 mg contre warfarine pour les centres où la mesure de l'INR demeurait dans l'intervalle thérapeutique (TTR) pour plus de 67 % du temps médian.

### 3° Approche individualisée

#### Efficacité comparative des doses de dabigatran

| DABIGATRAN 150 mg deux fois par jour  | DABIGATRAN 110mg deux fois par jour  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ réduction absolue d'AVC ou d'embolie systémique de 0.6% par année comparativement à la warfarine.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ efficacité non inférieure à celle de la warfarine pour prévenir l'AVC ou l'embolie systémique ;</li> <li>➤ efficacité inférieure à celle de la dose de 150 mg.</li> </ul> |

#### Innocuité comparative des doses de 110 mg et 150 mg

| DABIGATRAN 150 MG DEUX FOIS PAR JOUR  | DABIGATRAN 110 MG DEUX FOIS PAR JOUR   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ survenue de saignements majeurs identiques au traitement à la warfarine ;</li> <li>➤ saignements gastro intestinaux plus fréquents qu'avec la warfarine et à la dose de 110 mg.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ saignements majeurs moins fréquents qu'avec la warfarine ;</li> <li>➤ saignements gastro intestinaux semblables au traitement à la warfarine et moins fréquents qu'avec la dose de 150 mg.</li> </ul> |

L'analyse a été poursuivie pour établir la relation entre les concentrations de dabigatran et la probabilité annualisée d'hémorragies graves potentiellement mortelles en tenant compte des mêmes variables. Pour les doses de 110 mg et de 150 mg, la probabilité annualisée d'un tel événement est de 0,62 % et de 0,83 %, soit une différence de 2,1 événements hémorragiques par 1000 patients-année.

### **Résumé :**

Le risque augmenté de saignement majeur sous dabigatran par rapport à la warfarine touche particulièrement la population âgée de 75 ans ou plus ; l'efficacité clinique sur le risque d'AVC et d'embolie systémique n'est pas fonction de l'âge.

La warfarine demeure le médicament de choix étant donné son efficacité et sa sécurité à long terme ainsi que son rapport coût-efficacité favorable.

Un patient qui n'est pas un bon candidat à l'anticoagulothérapie ne doit pas recevoir le dabigatran.

Chez les patients sous warfarine dont l'INR est dans l'écart thérapeutique plus de 67% du temps le transfert au dabigatran n'est pas justifié.

### **Synthèse des avantages et inconvénients du dabigatran comparativement à la warfarine**

| AVANTAGES  | INCONVENIENTS   |
|--|---|
| Prévention des AVC et embolies systémiques   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à la dose de 150 mg réduction du risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique de 0.6% par année comparativement à la warfarine.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ données cliniques provenant d'une seule étude sur 2 ans ;</li> <li>➤ absence de données chez les patients insuffisants rénaux chroniques (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn) et ceux présentant une maladie hépatique.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ moins de saignements intracrâniens : 0.3% par année de traitement avec le dabigatran 150 mg contre 0.74 % avec la warfarine.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ plus de saignements gastro-intestinaux : 1.51 % par année avec le dabigatran 150 mg contre 1.02% avec la warfarine ;</li> <li>➤ dyspepsie fréquente : 11.3% avec le dabigatran ;</li> <li>➤ profil d'innocuité à long terme mal connu ;</li> </ul> |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pas d'antidote spécifique ( lors de notre etude).</li> </ul>  |
| Pharmacocinétique  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ posologie fixe</li> <li>➤ effet anticoagulant rapide 1 à 3h</li> <li>➤ courte demi-vie</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ prise biquotidienne ;</li> <li>➤ courte demi-vie : un oubli de dose entraine une perte d'efficacité rapide ;</li> <li>➤ peu de données concernant les personnes de moins de 50 kg et plus de 100 kg.</li> </ul>   |
| Surveillance clinique  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ suivi INR non requis</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ suivi accru de la fonction rénale chez les populations à risque ;</li> <li>➤ pas de test de laboratoire standardisé actuellement pour quantifier la mesure de l'activité anticoagulante ;</li> <li>➤ abandons de traitement plus fréquents : 16% avec le dabigatran 150mg contre 10% avec la warfarine à un an et 21% contre 17 % à deux ans ;</li> <li>➤ adhésion au traitement plus difficile.</li> </ul> |
| Interactions médicamenteuses ou alimentaires   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pas un substrat des cytochromes P450 ;</li> <li>➤ aucune interaction avec les aliments contenant de la vitamine K.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ données cliniques accessibles limitées ;</li> <li>➤ répercussions cliniques mal connues.</li> </ul>   |
| Stabilité, conservation et mode d'administration- coût   |  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ sensibilité à l'humidité : devrait être gardé dans son emballage d'origine jusqu'à l'administration ;</li> <li>➤ de grosse taille avec un risque d'exposition augmentée de 75% si la capsule est ouverte, brisée ou mâchée ;</li> <li>➤ coût mensuel plus élevé (inclus les mesures d'INR).</li> </ul>  |

## **Mise en garde et précautions pour les populations particulières**

La Food and drug administration (FDA) a revu l'effet de la fonction rénale évaluée selon la formule *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) sur le critère de jugement d'efficacité principal (indice composite AVC ou embolie systémique) et le risque d'hémorragie majeure de l'étude RE-LY pour les deux doses de dabigatran et pour la warfarine. Malgré l'augmentation attendue de la concentration plasmatique 2 à 3 fois chez la personne souffrant d'insuffisance rénale modérée (Clairance de 30 à 50 ml/min), le risque de saignement n'est pas plus élevé qu'avec la warfarine. Comparé à D110, l'incidence d'hémorragie n'est pas plus élevée avec D150 et reste inexplicquée.

La créatininémie ne doit pas être utilisée seule pour évaluer la fonction rénale. Il est préférable se servir des formules de calcul de la filtration glomérulaire. La formule de calcul de la clairance proposée par Cockcroft et Gault en 1976 a été utilisée pour les analyses en sous---groupes, d'autres formules peuvent aussi être utilisées. Elles fournissent toutes une estimation de la clairance de la créatinine.

Stangier et coll ont évalué le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'une dose unique de D150 administrée après 10 heures de jeûne à 12 volontaires sains et 12 personnes souffrant d'insuffisance hépatique modérée (classification Child---Pugh B). Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC), de la demi-vie terminale et de la clairance rénale du dabigatran sont comparables entre les groupes. Le mécanisme de glucuronidation est préservé chez la personne souffrant d'insuffisance hépatique modérée et l'ajustement de dose n'est pas jugé nécessaire.

Les réviseurs de la FDA ont revu les données de 55 cas d'intérêt de l'étude RE--LY concernant des lésions hépatiques associées à la prise du dabigatran. Aucune différence importante n'a été notée avec la warfarine pour les anomalies des enzymes hépatiques. Toutefois, on trouve 6,5 fois plus d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique pour le groupe traité à la warfarine dans l'étude RE-LY que dans l'étude SPORTIF V. Cette dernière compare le ximelagatran à la warfarine pour la prévention de l'AVC en présence de FA (20 cas/6021 dans RE-LY contre 1 cas/1922 dans SPORTIF V). Cette différence demeure inexplicquée à ce jour.[20]

*Les patients ayant une maladie hépatique active ou une élévation des enzymes hépatiques plus de deux fois la limite supérieure de la normale ont été exclus de l'étude RE Ly. La vigilance est recommandée quant à l'usage du dabigatran par cette population.*

Les patients de faible poids corporel (< 50 kg) et les personnes de plus de 100 kg n'ont pas été exclus de l'étude RE--LY. On dispose de quelques données sur le risque d'hémorragie majeure [21]. Chez les patients de petit poids (n=376), le risque annuel d'hémorragies majeures est respectivement de 4,3 %, 4,92 % et 5,95 % pour les groupes D110, D150 et warfarine sans interaction significative.

Une modélisation pharmacocinétique fait état d'une exposition augmentée au dabigatran de l'ordre de 25 % chez les patients d'environ 48 kg comparativement aux patients de poids moyen.

Toutefois, le fabricant ne recommande pas d'ajustement de dose. [17]

Pour les patients avec un poids plus élevé (n=3 099), le risque annuel d'hémorragie majeure est respectivement de 2,56 %, 4,0 % et 3,34 % pour les groupes D110, D150 et warfarine sans interaction significative. Bien que les patients puissent avoir une masse maigre faible, la modélisation pharmacocinétique chez les patients de 120 kg montre une réduction d'environ 20 % de l'exposition au dabigatran. Le fabricant ne recommande pas d'ajustement de doses.[17]

Les personnes âgées présentent plusieurs caractéristiques qui rendent l'usage du dabigatran hasardeux. En effet, on observe fréquemment une fonction rénale réduite (exposition plus grande au dabigatran), une polymédication (interactions possibles), une observance au traitement difficile (oublis fréquents de dose – le dabigatran ne devrait pas être mis dans un pilulier), la présence de dysphagie (on ne doit pas ouvrir la capsule pour administrer le produit), des personnes de petit poids (exposition accrue au dabigatran) ou avec un état nutritionnel diminué (effet inconnu du dabigatran dans ces cas). Selon les caractéristiques que présente une personne, il peut devenir difficile de prévoir l'effet de l'exposition au dabigatran, d'autant plus qu'aucun test ne permet de l'établir.

De plus, dans les études cliniques avec le dabigatran, les populations âgées de plus de 80 ans ou avec une insuffisance rénale ou souffrantes de dénutrition sont peu représentées. Dans l'étude RE--- LY, l'âge moyen des patients recevant le dabigatran était de 71 ans et leur poids

moyen de 82 kg; ces patients avaient une clairance de la créatinine de plus 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le dabigatran devrait faire l'objet d'études supplémentaires chez ces personnes en tenant compte de la fonction rénale. Ainsi, l'utilisation du dabigatran chez la personne âgée ne devrait se faire qu'après une évaluation complète des bénéfices et des risques. Une grande prudence est de mise.

Il est aussi possible d'envisager le dabigatran 110 mg, tel qu'indiqué dans la monographie, si la warfarine ne peut être utilisée.

*Chez la personne âgée le dabigatran devrait être prescrit avec prudence et l'administration du médicament devrait faire l'objet d'une surveillance accrue de la fonction rénale et de l'adhésion au traitement chez cette population. Chez les personnes de 80 ans ou plus la warfarine demeure le médicament de premier choix.*

### **Critique étude Re-Ly : biais et limites**

#### **Biais de sélection**

- étude ouverte (le patient et l'expérimentateur connaissent tous les deux l'appartenance au groupe pour la warfarine) qui réduit donc la portée de l'étude et nécessiterai une étude en double aveugle.
- La population de l'étude Re-Ly a été subdivisé en divers sous groupes pour mesurer l'interaction entre l'effet du dabigatran et différentes variables comme l'âge , la présence d'un antécédent d'ischémie cérébrale transitoire ou d'AVC , l'exposition préalable ou non à la warfarine ainsi que le temps moyen ou l'INR est dans l'intervalle thérapeutique visé ( 2 et 3). Les résultats de ces analyses sur les paramètres d'efficacité (AVC ou embolie systémique) ou d'innocuité (hémorragies majeures) ne permettent pas d'identifier des sous populations qui pourraient bénéficier particulièrement du dabigatran. Et donc de définir des clientèles cible.

#### **Biais d'exécution**

- double aveugle pour les cliniciens pour les doses reçues de dabigatran mais en ouvert pour la warfarine.

### Biais dû aux co-interventions

- utilisation continue pendant l'étude d'acide acétyl salicylique (ASA) inférieur ou égal à 100 mg/j similaire entre les groupes.
- données manquantes sur l'utilisation autorisée des antiplaquettaires durant l'étude (clopidrogel, ticlopidine).
- données manquantes sur l'observance des traitements ; méthode de contrôle des INR non précisée entre les centres (laboratoires coagulomètres portables, ISI utilisé par les laboratoires).

### Biais d'attrition

- proportion de patients ayant abandonné le traitement après deux ans significativement plus importante dans le groupe recevant du dabigatran 150 mg ( 21.2%) et 110mg ( 20.7%) que le groupe warfarine ( 16.6%).

Ce pourcentage ne devant excéder 20 % dans études ayant une courte durée de suivi.

La qualité méthodologique moyenne d'une seule étude de deux ans limite la généralisation des résultats d'efficacité et d'innocuité. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité et l'innocuité pour les clientèles exclues de l'étude Re Ly de plus le profil d'effets indésirables à long terme du dabigatran est mal connu comparativement à celui de la warfarine .

- source de financement : l'étude a été financée par une entreprise pharmaceutique elle-même ( laboratoire Boehringer ) commercialisant le dabigatran la question qui se pose donc a-t-on mis en place des procédures pour empêcher que le promoteur s'implique dans la conception de l'étude , l'analyse des données et la rédaction du rapport d'étude ?

## **b. Méta-analyses et autres études**

### Introduction

La méta-analyse permet de synthétiser les résultats des essais thérapeutiques répondant à une question thérapeutique donnée. Cette synthèse se déroule en suivant une méthodologie rigoureuse qui a pour but d'assurer l'impartialité de la synthèse et sa reproductibilité.

La méta-analyse [22] est une synthèse systématique et quantifiée. Elle est systématique car elle implique une recherche exhaustive de tous les essais publiés et non publiés. Elle est quantifiée car elle se base sur des calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille de l'effet du traitement. L'utilisation des statistiques permet de prendre en compte le fait que les conclusions d'un essai thérapeutique se basent sur des tests statistiques et que les résultats obtenus dans plusieurs essais peuvent être différents, uniquement du fait du hasard.

Quand une méta analyse est possible, elle fournit donc un outil puissant qui permet d'estimer les effets d'un traitement avec une précision supérieure à un essai isolé notamment les effets les moins courants et les effets dans différents sous-groupes de patients.

1/ Circulation d'octobre 2012 par la Société européenne de cardiologie : efficacité et sécurité des nouveaux anti coagulants oraux dans la FA ; [23]

Matériel méthodes :

Il s'agit d'une étude permettant de regrouper l'ensemble des publications comparant les risques thrombo embolique et hémorragique des patients en FA sous AVK aux personnes sous anticoagulants oraux dont le dabigatran.

Les données étés recueillies en utilisant MEDLINE (1966-2012) et EMBASE (1980-2012) ainsi que les congrès internationaux de cardiologie, hématologie puis présentées selon les critères Providing Innovation Service Models and Assessment (PRISMA).

Les études randomisées en phase 2 ou 3 étaient considérées comme éligibles ; Un score était défini pour évaluer la qualité de l'étude ; 1 point par critères de satisfactions : (utilisation de

la randomisation ; étude en double aveugle et prise en compte des pertes de vues ou des personnes se retirant de l'étude) donnant un caractère de haute qualité aux études avec un score de plus de 2 points et de faible qualité pour celles dont le score était inférieur à 2.

Les informations collectées étant séparées en 2 groupes : un groupe pour les événements thrombo emboliques dont les AVC, un autre pour les événements hémorragiques majeurs dont les hémorragies cérébrales et digestives.

L'analyse statistique se faisant avec détermination d'un risque relatif (RR) et correspondant à un intervalle de confiance de 95%.

Une valeur p inférieur à 0,05 était considéré comme significative.

### Résultats

Au total 1454 études ont été identifiés ; 364 par MEDLINE et 1090 de EMBASE.

Toutes les études étaient publiées en anglais, allant de 100 patients pour l'étude la plus petite à 18201 patients pour la plus grande, pour un total de 54 875 patients inclus.

1106 exclus, les critères d'inclusions n'étant pas respectés nous retiendrons pour notre recherche, 3 études comparatives du dabigatran vs warfarine.

| <b>Etude NCT01136408 (2007)</b>  | <b>PETRO (2007)</b>   | <b>RE-LY (2009)</b>  |
|--|---|--|
| Etude randomisée de phase 2 comparant warfarine au dabigatran , non en double aveugle  | Etude randomisée de phase 2 comparant warfarine, dabigatran et aspirine, non en double aveugle                                  | Etude de phase 3 comparant warfarine et dabigatran , non en double aveugle   |
| Patients en FA avec au moins 1 facteur de risque : HTA, diabète, insuffisance cardiaque, antécédent AVC, âge de plus de 75 ans ou encore maladie coronarienne) et japonais | Patients en FA avec au moins un facteur de risque (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, antécédent AVC, âge de plus de 75 ans) | Patients en FA avec au moins un facteur de risque (antécédent AVC, insuffisance cardiaque, âge de plus de 75 ans, ou bien âgé de 65 à 74 ans mais diabétique ou hypertendu ou ayant une atteinte coronarienne) |
| 174 patients inclus  | 502 patients inclus   | 18 113 patients inclus   |
| Moyenne d'âge de 68,4 ans  | Moyenne de 70 ans   | Moyenne de 71 ans  |
| Etude d'une durée de 12 mois   | Etude d'une durée de 12 mois  | Durée de 2 ans   |

On retrouve une réduction significative de la mortalité totale pour les anticoagulants oraux (5,61% de décès pour les AOD contre 6,02% pour les AVK) dont le dabigatran mais aussi une diminution de la mortalité cardiovasculaire (3,45% pour les AOD contre 3,65 % pour les AVK).

Par ailleurs la survenue d'AVC est significativement moins importante pour les patients sous AOD (2,40%) contre ceux sous AVK (3,13%) par contre la survenue d'IDM est non significativement réduite sous AOD.

La survenue d'événements hémorragiques majeurs est significativement plus faible (4,90%) dans le groupe traité par certains ADO (dabigatran et apixaban) que dans le groupe sous AVK (5,54%) ; il en va de même pour les saignements intracrâniens dont la survenue est significativement diminuée pour les patients sous ADO et quelque soit l'AOD.

| ETUDES          | Mortalité totale |          | Mortalité CV |          |          | AVC ischémique |          | Hémorragies majeures |          | Hémorragies<br>intra<br>crâniennes | IDM     |         |         |
|-----------------|------------------|----------|--------------|----------|----------|----------------|----------|----------------------|----------|------------------------------------|---------|---------|---------|
|                 | ADO              |          | W            | ADO      | W        | ADO            | W        | ADO                  | W        | ADO                                | W       | ADO     | W       |
| NCT<br>01136408 | D110             | 0/46     | 0/62         | 0/46     | 0/62     | 0/46           | 1/62     | 0/46                 | 1/62     | 0/46                               | 0/62    | 0/46    | 0/62    |
|                 | D150             | 0/58     |              | 0/58     |          | 0/58           |          | 1/58                 |          | 0/58                               |         | 0/58    |         |
| Petro           | D150             | 0/166    | 0/70         | 0/166    | 0/70     | 0/166          | 0/70     | 0/166                | 0/70     | 0/166                              | 0/70    | 0/166   | 0/70    |
| RE-LY           | D110             | 446/6015 | 487/6022     | 289/6015 | 317/6022 | 152/<br>6015   | 134/6022 | 342/<br>6015         | 421/6022 | 27/6015                            | 90/6022 | 98/6015 | 75/6022 |
|                 | D150             | 438/6076 |              | 274/6076 |          | 103/6076       |          | 399/6076             |          | 37/6076                            |         | 97/6076 |         |

## Discussion / biais

Il s'agit à la date du 3/12/2012 de la première revue de la littérature des méta analyses de phase 2 et 3 comparant les AOD avec la warfarine dans la prévention des AVC et des évènements ischémiques chez les patients en FA .

Cette analyse a inclus plus de 50 000 patients et concluant donc en une réduction significative de la mortalité et plus particulièrement la mortalité cardiovasculaire dans les deux groupes ; en observant un avantage pour le groupe AOD pour la survenue d'évènements ischémiques ou d'AVC ainsi que pour les hémorragies majeures.

L'étude individuelle des AOD permet au dabigatran de recevoir une approbation pour son utilisation dans la prévention thrombo emboliques de la FA comparativement à l'apixaban dont la surveillance dans le temps est alors nécessaire pour confirmer son efficacité supérieure aux AVK, ceci s'expliquant par la durée des études beaucoup plus longues pour le dabigatran.

Le plus petit dosage du dabigatran soit 75 mg ne fut pas inclus dans cette étude étant donné que son indication aux États-Unis n'est pas retenue et utilisé dans les autres pays pour les personnes fragilisées exclusivement.

Biais :

- sélection :
  - Aucuns sous groupes de patients définis selon le risque hémorragique ou ischémique
  - 3 études de phase 3 randomisées et une étude de phase 3 dont les données étaient en cours de récupération
- de comparaison : pas d'analyses en sous pour les patients traités par AVK
- d'exécution : toutes les études ne sont pas en double aveugle

## Conclusion

Les AOD réduisent de façon significative la mortalité cardiovasculaire ainsi que la survenue d'évènements ischémiques tels que les AVC mais aussi les hémorragies majeures dont les hémorragies intracrâniennes.

### **c. Indications / contre indications du DABIGATRAN**

Le Dabigatran , anticoagulant oral direct est disponible depuis son inscription après mise à jour des listes de médicaments du 20 avril 2011 par l'INESSS dans le prévention des événements thrombotiques artériels représentés par les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et embolies systémiques chez des patients atteints de FA non valvulaire.

Le dabigatran se présente sous forme d'un sel, le mésylate, qui après administration par voie orale est absorbé par la paroi intestinale en se liant notamment à la glycoprotéine-P ; La biodisponibilité de ce promédicament fortement lipophile est faible soit de l'ordre de 6 % à 7,2 % en milieu acide. [19]

La demi-vie du dabigatran est de 12 à 17 heures, ce qui impose deux prises quotidiennes et expose à une disparition de l'effet thérapeutique en cas d'oubli d'une prise.

Le dabigatran se présente sous la forme de gélules qui doivent être avalées [24] entières, ni mâchées, ni brisées ni ouvertes. La biodisponibilité peut être accrue de 75% lorsque la gélule est ouverte. En outre, ce médicament sensible à l'humidité doit être conservé dans l'emballage d'origine (aucune donnée n'est disponible concernant la conservation en pilulier).

Le métabolisme hépatique convertit ce dérivé synthétique rapidement en deux métabolites, puis en substance active. Le pic plasmatique est atteint en moins de deux heures (0,5 à 2h) chez le volontaire sain et vers la quatrième ou sixième heure chez un patient opéré.

Il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et le degré de l'effet anticoagulant.

Le dabigatran est excrété en majeure partie soit à 80 % par le rein.

Chez les volontaires sains, une variabilité intra-individuelle et interindividuelle exprimée par un coefficient de variation de 30 % à 40% est notée pour la plupart des paramètres pharmacocinétiques. Parmi les causes de variabilité figurent l'insuffisance rénale et l'âge.

### **Indications [25]**

Il est indiqué chez les patients en FA non valvulaire présentant au moins un facteur de risque thromboembolique et est une alternative aux AVK notamment chez les patients :

- sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte.
- ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre indiqués ou mal tolérés qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Inhibiteur direct de la thrombine (facteur 2a), le dabigatran est prescrit à dose fixe sans surveillance de la coagulation, deux dosages existent 110 mg et 150 mg.

La posologie habituelle est de 300 mg par jour soit une gélule de 150mg deux fois par jour, le dosage le plus faible soit 110mg 2 fois par jour est prescrit aux patients âgés de 75 à 80 ans avec un risque thromboembolique faible ou un risque hémorragique élevé, mais également aux patients âgés de 80 ans ou plus, ou encore à ceux atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml / min), ou lors de l'association avec un traitement par VERAPAMIL , AMIODARONE ou QUINIDINE ; mais aussi en cas d'interactions médicamenteuses avec l'aspirine quelque soit la dose , les AINS , le clopidogrel , les ISRS ( inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ) , les anticonvulsivants ( carbamazépine, phénytoïne , phénobarbital ) clarithromycine , et le millepertuis.

### **Contre indication [25]**

- insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 ml / min) ;
- insuffisance hépatique (maladie hépatique active ou élévation des enzymes hépatiques 2 fois la limite -supérieure de la normale) ;
- patient porteur d'une valvulopathie ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;

- lésion organique susceptible de saigner (ulcérations gastro-intestinales en cours ou récentes, néoplasies, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale récente) ;
- altération spontanée ou pharmacologique d'hémostase ;
- hypersensibilité connue au dabigatran ou à l'un de ses composants ;
- femmes enceintes ou qui allaitent ;
- traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, ciclosporine, itraconazole, tacrolimus , dronédarone ;
- traitement concomitant avec tout autre anticoagulant.

#### **d. revue de littérature des accidents et surveillance du dabigatran**

##### Accidents

Revue de la littérature non exhaustive de 2008 à 2013 :

18 mars 2008 au 18 septembre 2010 (Données internationales sur la base des Periodic safety update report (PSUR) (rapports périodiques actualisés de pharmaco vigilance).

Depuis sa commercialisation pour la thromboprophylaxie chez les patients adultes après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, l'exposition au dabigatran est estimée à 11 616 patients-années, respectivement 8 461 pour les dosages à 110 mg et 3 154 pour le dosage à 75 mg. Sur la base d'une durée moyenne de traitement fictive de 30 jours, 141 421 patients auraient été exposés au dabigatran. Le taux d'incidence des cas d'effets indésirables confirmés par un professionnel de santé a été estimé à 4,6 cas pour 100 patients-années (2,5 cas graves pour 100 patients-années). Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été les embolies pulmonaires (n = 44), les thrombophlébites (n = 34) et les hémorragies gastro-intestinales (n = 24). Un tiers des décès (10/30) était en rapport avec une embolie pulmonaire. Pour six patients le décès était en rapport avec un événement hémorragique.

10 août 2011[26] : une équipe de l'hôpital Lariboisière publie dans les archives of Internal Medicine 2 cas de personnes âgées ayant présenté des signes cliniques d'anticoagulation excessive sous dabigatran, dont le surdosage a été confirmé par mesure de concentration plasmatique de dabigatran. Dans les deux cas, le dabigatran était prescrit en prévention des

accidents thrombo-emboliques artériels chez des personnes en fibrillation auriculaire. Il s'agissait de femmes à la fois très âgées et de petit poids inférieur à 50 kg.

La prescription à visée préventive dans la fibrillation auriculaire n'avait encore pas reçu d'avis favorable par la commission de transparence et donc la prescription était hors remboursement. Cependant la prescription dans cette indication avait reçu un avis favorable de l'agence européenne du médicament et était autorisée aux États-Unis depuis quelques mois.

Le premier cas est celui d'une femme âgée de 84 ans, d'un poids de 40 kg, traitée par dabigatran 75 mg deux fois par jour et amiodarone 200 mg par jour pour fibrillation auriculaire depuis 5 mois. Diagnostiquée avec un fécalome aux urgences, la patiente présente une hémorragie rectale massive quelques heures après évacuation du fécalome. Suivi d'un choc hémorragique et d'un arrêt cardio-respiratoire. Mise en réanimation la clairance de la créatinine était de 32 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et le taux plasmatique de dabigatran était extrêmement élevé (5600 ng/ml).

Le second cas est une femme de 89 ans d'un poids de 45 kg traitée pour FA par le dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour depuis cinq mois. Le bilan sanguin avant pose d'implants cochléaires a révélé une augmentation du temps de saignement et un taux plasmatique élevé de dabigatran (2670 ng/ml). Cette femme avait présenté des épistaxis répétées dans la semaine précédente. La chirurgie a été déprogrammée et l'arrêt du traitement par dabigatran a permis une évolution favorable. La clairance de la créatinine de cette patiente était à 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Dans ce même journal, les éditorialistes [27] J.Jacob et J.Steesman (Jérusalem, Israël) estiment que « l'administration d'un nouveau médicament à des sujets très âgés et avec des comorbidités doit faire l'objet d'une attention particulière » les personnes nécessitant le plus une anticoagulation sont généralement les plus à risque d'effets indésirables. Avec l'âge, la probabilité d'une insuffisance rénale, d'une sarcopénie ou d'un mauvais état général est très élevée. Or on ne dispose pas d'antidote pour le dabigatran à cette époque. Ils concluent en demandant la réalisation d'essais cliniques pour cette population de sujets âgés à risque et demande une nouvelle analyse de RE-LY par tranche d'âge.

19 août 2011 : mise en garde des autorités japonaises sur le dabigatran.

Le ministère de la santé japonaise a fait savoir par communiqué de presse le 12 août 2011 qu'entre le 14 mars et le 18 août 2011, cinq décès (l'un des patients présentait une insuffisance rénale, qui est une contre-indication. Les quatre autres étaient âgés de plus de 80 ans) et 81 saignements sévères ont été enregistrés chez 64 000 personnes, pour la plupart âgées, traitées par dabigatran. Les autorités de santé japonaises ont demandé au laboratoire de publier un avertissement auprès des professionnels de santé à propos des risques de saignements potentiellement mortels associés à cet anticoagulant oral (PRAZAXA au Japon) ; cette information précise également les modifications apportées aux réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) japonais. Le Bureau du médicament japonais mentionne l'importance d'évaluer la fonction rénale, de surveiller les signes d'hémorragie et d'éduquer les patients à informer leur médecin devant tout signe hémorragique.

12 octobre 2011 : avis de sécurité sur le dabigatran en Australie [28].

Après le Japon, c'est autour des autorités de santé australiennes de mettre en garde contre le risque hémorragique du dabigatran notamment chez les patients très âgés. L'autorité de régulation, la Therapeutic Goods Administration (TGA) publie en effet un avis de sécurité sur le dabigatran.

Selon cet avis publié par la TGA, 203 cas d'effets secondaires ont été rapportés depuis 2009, dont 124 sévères. Parmi ces effets sont comptabilisés 47 hémorragies gastro-intestinales et 6 saignements intracrâniens. On note que dans plus de la moitié des cas les effets secondaires concernent des patients de plus de 75 ans (121 effets indésirables rapportés, dont 76 sévères).

Le TGA rappelle que dans les essais cliniques l'incidence des saignements était de 16,6 % et 14,7 % respectivement avec le dabigatran à 150 ou 110 mg deux fois par jour, contre 18,4 % avec la warfarine.

Le TGA rappelle également qu'en cas d'urgence, les tests classiques ne sont pas validés dans le contexte d'un traitement par le dabigatran. Le temps de thrombine et le temps de thromboplastine partielle activée peuvent être utilisés mais pas le classique INR.

Enfin, les autorités australiennes recommandent aux médecins d'évaluer soigneusement l'intérêt que peut représenter le dabigatran pour chaque patient en fonction de son risque

de saignement, et le cas échéant, de sa stabilité sous AVK, et d'être particulièrement vigilant à la période de transition en cas de passage d'un AVK au dabigatran.

18 novembre 2011[29] : l'agence européenne du médicament met à jour les données de sécurité et actualise les règles de prescription du dabigatran. Le comité pour les produits médicaux à usage humain(CHMP) recommande dorénavant d'évaluer systématiquement la fonction rénale avant l'instauration d'un traitement, et de la réévaluer chaque année chez les patients de plus de 75 ans, ou lorsqu'une dégradation est suspectée, quel que soit l'âge du patient.

La recommandation du CHMP fait suite à la compilation de tous les cas de saignement fatal survenus à travers le monde : ainsi en novembre 2011, 256 cas avaient été rapportés spontanément, dont 21 en Europe. Dans son communiqué, l'agence précise que ces cas ont été rapportés « dans le contexte d'une augmentation rapide de l'utilisation du dabigatran à travers le monde, après approbation de la FA comme indication dans plusieurs régions, et d'une attention croissante pour le médicament, facteurs connus pour induire un niveau élevé de signalement d'effets secondaires ».

L'agence européenne du médicament indique par ailleurs qu'elle va « continuer de suivre de près cette question des saignements et le profil de sécurité globale du dabigatran ». De son côté, le CHMP va poursuivre l'analyse des signalements reçus « pour confirmer que l'incidence des saignements fatals n'a pas augmenté, et que les recommandations sont adéquates pour faire face à ce risque».

On note enfin que l'agence se dit « attentive à l'intérêt porté par les médias aux cas fatals de saignement survenu sous Pradaxa » cette attention portée aux échos médiatiques étant plutôt rare de la part de l'agence européenne du médicament.

30 novembre 2011[30] : des urgentistes américains inquiets des conséquences des traumatismes sous dabigatran.

La question du risque associé au dabigatran en cas de traumatisme ressort dans le New England journal of Medecine sous la forme d'une lettre à l'éditeur, adressée par trois urgentistes de Houston. Les problèmes soulevés sont bien connus : chez une personne victime d'un traumatisme alors qu'il est traité par le dabigatran, il n'est pratiquement pas

possible d'évaluer précisément le degré d'anticoagulation, ni de normaliser rapidement la coagulation en vue d'une intervention, comme on peut le faire aisément sous warfarine.

La seule option pour annuler l'action du dabigatran est la dialyse en urgence rappellent ces auteurs. Or la possibilité de mettre en place une dialyse chez des patients hémorragiques et instables, ou présentant une hémorragie intracrânienne importante, constitue un challenge incroyable, même dans les meilleurs services de traumatologie.

Les auteurs signalent avoir reçu plusieurs patients sévèrement blessés alors qu'ils étaient sous dabigatran, et qui, « tous ont eu une évolution défavorable ».

En termes d'effectifs ce problème n'a rien de marginal, les traumatismes représentent la quatrième cause de décès aux États-Unis rappellent les auteurs, et l'on compte 40 000 décès par an chez les sujets de plus de 65 ans. Bien sûr, l'anticoagulation n'est pas une situation nouvelle mais la warfarine reste très majoritaire parmi les traitements. En situation hémorragique la morbi-mortalité des patients traités par anticoagulant peut être largement réduite par des méthodes annulant rapidement l'anticoagulation. Qu'en sera-t-il demain quand les patients traités par warfarine seront traités par les AOD ? Se demandent ces auteurs.

Septembre 2012 : [31]

-Le laboratoire Boehringer en septembre 2012 annonce 256 décès suspects par hémorragie depuis l'autorisation de mise sous le marché en Europe du DABIGATRAN et 800 mondiaux (Australie, Canada, Japon, Nouvelle Zélande, Etats-Unis).

Mais aussi 80 cas d'hémorragies graves reliées à d'autres comorbidités.

#### Surveillance [19]

Les mesures biologiques couramment utilisées n'ont pas été validées ni standardisées pour le monitoring du dabigatran.

Le TCA (temps de céphaline activé) est le test qui paraît le plus utile.

La présence d'un TCA normal indique l'absence d'une activité anticoagulante cliniquement significative. Le temps de thrombine (TT) est plus sensible à la présence du dabigatran . Un TT normal confirme l'absence de dabigatran chez un individu.

Mais le TCA et le TT ne fournissent cependant qu'une information qualitative sur l'anticoagulation.

Il est important de vérifier plusieurs paramètres chez un patient sous dabigatran :

- vérifier l'observance au traitement ;
- surveiller les signes cliniques hémorragiques, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (plus de 75 ans, insuffisant rénal, poids inférieur à 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique) ;
- la fonction rénale est à surveiller au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque (déshydratation, hypovolémie, associations médicamenteuses) ou en cas de survenue de troubles intestinaux (dyspepsie, diarrhée, nausées).

### III. CAS CLINIQUES

#### 1. Cas clinique n°1 : Mme Mul

##### a. Présentation clinique de Mme Mul

Née le 26.10.1928, Mme Mul, 83 ans présente comme antécédents :

##### Antécédents médicaux :

- hypothyroïdie supplémentée
- diabète de type 2 sous insuline
- une fibrillation atriale chronique avec échec de choc électrique externe en 2010
- HTA (hypertension artérielle)
- Anévrisme aorte abdominal (mesuré à 53 mm en 06/11)

##### Antécédents chirurgicaux :

- appendicectomie
- hystérectomie

##### Traitement :

- DABIGATRAN 75 1.0.1
- ACIDE ACETYL SALICYLIQUE 75 0.1.0
- FUROSEMIDE 40 1.1/2.0
- GLIMEPIRIDE 4mg 1.0.0
- IRBESARTAN150 mg 1.0.0
- HUMALOG 25 24.0.6μ
- SITAGLIPTINE 100 0.1.0
- LEVOTHYROXINE SODIQUE 75 1.0.0
- ZOLPIDEM 0.0.0.1

## **b. description de la survenue de l'accident hémorragique**

Madame Mul Geneviève est adressée au service d'accueil des urgences le 22/10/2012 par son médecin traitant pour douleurs abdominales diffuses avec troubles du transit et arrêt des matières et des gaz depuis 72h.

A l'arrivée aux urgences de Forbach à **11h30**, devant la pâleur cutanéomuqueuse, l'hémocue à 5.7 g/dl associé à des signes de choc TA (tension artérielle) imprenable, tachycardie à 118/mn un TDM abdominal est demandé.

**12h30** : Résultats du TDM : rupture d'un anévrisme disséquant de l'aorte abdominale avec saignement périaortique et inondation intra péritonéale ; interruption de la paroi aortique au niveau de L2 (après la bifurcation des artères rénales).

Le bilan biologique d'entrée : **13h30**

Anémie macrocytaire Hb (hémoglobine) 8.3g/dl (VN : valeurs normales 12-15 g/dl)

VGM (volume globulaire moyen) 105 mm<sup>3</sup> (VN : 85-95 mm<sup>3</sup>)

Hyperleucocytose 11700 /mm<sup>3</sup> (VN leucocytes 3500-9000 /mm<sup>3</sup>)

Plaquettes 197000/mm<sup>3</sup> (VN : 150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup>)

TP (temps prothrombine) à 35 % (VN 70-100%)

INR (international normalized ratio) 2.06 (VN entre 2 et 3)

TCA (temps céphaline avec activateur) 41 sec pour une valeur normale entre 25 et 39 sec soit un rapport à 1.58 (VN entre 1,1 et 1,2)

Fibrinogène 2.70 g/l (VN 2-4 g/l)

proBNP 11939 pg/ml (VN inférieur à 300 pg/ml)

Myoglobine 163 microgrammes par litre (VN inférieur à 85 microgrammes par litre)

troponine 0.09 ng/ml (VN : inférieur à 0,35 ng/ml)

Na 140 mmol/l (VN 135-145 mmol/l)

K + 3.2 mmol/l (VN 3,5-4,5 mmol/l)

Groupe A - , RAI +

ECG : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) à conduction ventriculaire rapide 125/mn

Traitement instauré : dès son arrivée

-pose 2 VVP : 1 Nacl 0.9% l litre et VOLUVEN 500ml

A **12h40** au vu des résultats du scanner :

-pose sonde urinaire et sonde naso-gastrique (SNG)

-antalgies intra veineux par MORPHINE 3mg

-transfusion de 2 culots globules rouges (CGR)

-pantalon antichoc

- intubation et ventilation : CELOCURINE IVD 80 mg + HYPNOMIDATE IVD 20 mg + FENTANYL PSE 150 microgrammes par heure

-HYPNOVEL 3MG/H après bolus de 10mg

A **13h00** : constantes TA 83/45 ; Fc (fréquence cardiaque) 118/mn ;

T° 34

Transfert par service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) vers l'hôpital Sainte Blandine (hôpital situé au centre de Metz) pour prise en charge chirurgicale

**15h00** : arrivée à l'hôpital

Tension artérielle systolique (TAS) 60 mmHg

Hémoglobine (Hb) 6g/dl

GDS (gaz du sang) : acidose lactique pH 6.948 ; pCO<sub>2</sub> 46.3 mmHg ; pO<sub>2</sub> 277.6 mmHg ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 9.9 mmol/l

Lactate 7.82 mmol/l (VN 0,3 à 0,8 mmol/l)

Mise en place voie veineuse centrale (VVC) + adrénaline (ADR) + pousse seringue électrique (PSE) 5ml/h puis relais par NORADRENALINE au declampage

Prise en charge chirurgicale en urgence.

Début intervention à **15h33** consistant à effectuer une mise à plat greffe aortique avec mise en place d'un tube en Y en dacron. Malgré les précautions habituelles d'hémostase le chirurgien observe un saignement en nappe au travers des mailles de la prothèse, incontrôlable par les moyens hémostatiques habituels

**16h54** : GDS aggravation acidose lactique pH 6.817 ; pCO<sub>2</sub> 51.9 mmHg; pO<sub>2</sub> 170.7 mmHg ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – 8.2 mmol/ L ; lactate 7.85 mmol/l

**17h32** : fin de l'intervention légère amélioration de l'acidose pH 7.203 ; pCo<sub>2</sub> 38.7 mmHg ; pO<sub>2</sub> 170.1 mmHg ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.2 mmol/l ; mais majoration de la lactatémie à 8.61 mmol/l

Au cours de l'intervention transfusion de 9 CGR – 5 PFC( plasma frais congelé) -4 PPSB ( substance provenant du plasma humain et contenant sous une forme concentrée des facteurs permettant de retrouver une coagulation normale ; la proconvertine , la prothrombine , les facteurs Stuart , le facteur antihémophilique B )1 FIBRINOGENE avec problèmes majeurs d'hémostase chirurgicale avec persistance de saignements en nappe diffuse des tissus péri-aortiques et au travers de la prothèse dont la mise en place de colle biologique est inefficace.

La patiente est de plus anurique.

Conclusion à ce moment de la journée :rupture d'anévrisme aorte abdominale ancien chez une patiente de 84 ans hypertendue , obèse et diabétique sous traitement anticoagulant et antiagrégant avec évolution vers un choc hémorragique et hémostase chirurgicale peu satisfaisante entraînant des troubles de la crase majeure ( pertes dans le redon évalué à 800 cc en 45mn ) ; demande de transfert en réanimation à l'hôpital St André pour dialyse en urgence le DABIGATRAN majorant l'hémorragie étant considéré comme dialysable .

**19h30** : Arrivée à l'hôpital Saint André

Constantes :

- Fc 138/mn
- TA imprenable
- T° 33
- Pouls carotidien +

GDS : acidose métabolique majeure

pH 7.138 ; pCO2 41.2 mmHg ; pO2 258 mmHg ; HCO3- 13.4 mmol/l ; lactates 10.4 mmol/l

Traitement instauré par voie parentérale

ADRENALINE 1mg/h

BICARBONATE DE NA 250ML

NIMBEX (curare) 10 mg

AMOXICILLINE /ACIDE CLAVULANIQUE 2g

OFLOXACINE 200mg

ESOMEPRAZOLE 20mg

INSULINOTHERAPIE

GDS **20h50** : pH 7.187 ; Pco2 35.4 ; PO2 504 mmHg ; HCO3- 12.9 mmol/l ; lactates 12 mmol/l

Début de la dialyse à **21h00**

Transfusion : 4 PFC – 3 CGR – 1 mélange de concentré plaquettaire (MCP)

GDS **22h 00** : pH 6.982 ; PCO2 37.2 mmHg ; PO2 383 mmHg ; HCO3- 8.4 mmol/l lactates 15 mmol/l

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>23h09 : Décès de la patiente</b> |
|-------------------------------------|

|   | 15h39 | 16h54 | 17h48 | 19h26 | 20h51 | 22h03 | 23h09<br>DECES |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------|
| <b>pH</b><br>VN: 7,35 - 7,45                        | 6.948 | 6.817 | 7.203 | 7.138 | 7.187 | 6.982 |                |
| <b>pCO2</b><br>(mmHg)<br>VN : 32 - 45 mmHg          | 46.3  | 51.9  | 38.7  | 41.2  | 35.4  | 37.3  |                |
| <b>pO2</b><br>(mmHg)<br>VN : 83 - 108 mmHg          | 277.6 | 170.7 | 170.1 | 258   | 504   | 504   |                |
| <b>HCO3-</b><br>(mmol/l)<br>VN: 22 - 31 mmol/L      | 9.9   | 8.2   | 14.9  | 13.4  | 12.9  | 8.4   |                |
| <b>LACTATES</b><br>(mmol/l)<br>VN : 0,3-0,8 mmol/L. | 7.82  | 7.85  | 8.61  | 10.4  | 12    | 15    |                |

Mme Mul est en acidose métabolique non compensé du point de vue respiratoire secondaire à une défaillance multi viscérale principalement rénale.

Conclusion : évolution fatale d'une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale ancien chez une patiente âgée de 84 ans , obèse , hypertendue en fibrillation auriculaire sous traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire.

Chirurgie en urgence avec difficultés majeures d'hémostase

Choc hémorragique associé à une coagulopathie multifactorielle : hypothermie, hémorragie massive, acidose lactique le tout aggravé par un traitement anticoagulant sans antidote.

### **c. Revue de morbi mortalité :**

Patiente de 83 ans, décédée suite à un état de choc hémorragique secondaire à une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale avec un état d'incoagulabilité.

Si on reprend les données du correspondant cardiologue :

- en juin 2011 ; la patiente est en rythme sinusal après cardioversion électrique d'une fibrillation atriale en mai 2011. A l'échographie on retrouve une oreillette gauche dilatée à 47 mm avec une insuffisance mitrale de grade 2 associé à une insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée et un anévrisme de l'aorte abdominal mesuré à 53 mm.

Le traitement de la patiente comporte alors :

- FUROSEMIDE 40mg 2.1.0
  - IRBESARTAN 150 mg 1.0.0
  - SOTALOL 80 mg 1.0.0
  - ACIDE ACETYL SALICYLIQUE 75 mg 0.1.0
  - FLUINDIONE posologie selon INR
  - SALMETEROL 250 1.1.1
  - GLIMEPIRIDE 4 mg 1.0.1
  - LANTUS insuline selon glycémie
  - ESOMEPRAZOLE 20 mg 0.0.1
  - ZOLPIDEM 0.0.0.1
- en décembre 2011 : Rechute en fibrillation atriale ; le traitement consiste en un contrôle de fréquence arrêt du SOTALOL et introduction HEMIGOXINE 1/j sans autres modifications c'est-à-dire maintien du ACIDE ACETYL SALICYLIQUE 75 1/j et FLUINDIONE selon INR.
  - en janvier 2012 : fibrillation atriale pas suffisamment ralentie ; augmentation HEMIGOXINE à 2/j et modification du traitement anticoagulant par DABIGATRAN 110 1.0.1 dans un contexte d'insuffisance rénale sévère : QFG calculé à 18 ml/min/1.73m<sup>2</sup> par MDRD d'après les résultats biologiques de juin 2011 ( créatinine à 27 mg/l ; âge 83 ans pour 86.5 kg ) avec maintien ACIDE ACETYL SALICYLIQUE à 75 mg .La modification pour le DABIGATRAN est justifiée par une instabilité majeure des AVK ( INR entre 1.75 et 5.10 )
  - en juillet 2012 : diminution du DABIGATRAN à 75 1.0.1 justifiée par l'insuffisance rénale sévère

QFG calculé à 22 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (créatinine à 22 mg/l ; 83 ans pour 73 kg)

Il s'agit donc d'une patiente en choc hémorragique secondaire à une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale compliqué par la prise de DABIGATRAN sur un terrain d'insuffisance rénale évoluée qui constitue une contre indication à la prescription de ce médicament.

La prise conjointe d'aspirine a certainement été un facteur aggravant. La cause du décès est un syndrome hémorragique incontrôlable, en raison de l'absence d'antidote à cette époque.

Ainsi sur les trois éléments : femme âgée de plus de 75 ans, en insuffisance rénale sévère avec un risque potentiel hémorragique la prescription de DABIGATRAN est une non indication. Nous pouvons donc parler de mésusage.

## 2. Cas clinique n° 2 : Mme Lop

### a. Présentation clinique

Née le 11/10/1936, Mme Lop 76 ans présente comme antécédents :

#### Antécédents médicaux :

- ACFA chronique (découverte en juin 2010)
- Dyslipidémie
- HTA
- Insuffisance valvulaire aortique de grade 1
- Allergie iode et pénicilline

#### Antécédents chirurgicaux :

- Prolapsus mitral avec rupture de cordage traité par plastie mitrale chirurgicale avec mise en place d'un anneau de Carpentier en 1994
- appendicectomie
- naevocarcinome thoracique droit en 1979

## **b. histoire de la maladie et survenue de l'accident hémorragique**

Jun 2011

Découverte d'une cardiopathie rythmique ;

A l'échographie on retrouve une fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) altérée à 44%, un bon fonctionnement de la valve mitrale, une fuite mitrale minime et une dilatation de l'oreillette gauche.

Un traitement anticoagulant par CALCIPARINE est alors introduit en association avec du FLUINDIONE dans l'attente d'un INR cible entre 2 et 3, avec arrêt de l'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE jusqu'à présent à 75 mg /j et introduction de PROPANOLOL 40 ½..0.1/2 et arrêt du SOTALOL.

19/07/11

Échec de tentative de cardioversion électrique ; poursuite du traitement par FLUINDIONE ET PROPANOLOL.

27 juillet 2010

Le cardiologue constate un retour inattendu en rythme sinusal, il évoque alors la possibilité d'arrêter le FLUINDIONE.

Septembre 2011

Suite au HOLTER ECG qui retrouve des salves supraventriculaires , le FLUINDIONE est maintenu.

septembre 2011

Changement de traitement pour DABIGATRAN 150 mg prise de un comprimé matin et soir, malgré un équilibre de l'INR à posologie.

Le dosage de 150 mg est disponible mais non remboursable, raison pour laquelle le pharmacien donne du DABIGATRAN 75 mg 1.0.1.

Devant cette confusion Mme Lop demande un avis auprès de son cardiologue qui lui dit de doubler les doses pour avoir une dose totale de 300 mg par jour. Mais du fait d'une

intolérance digestive avec nausées et ballonnements associé à l'angoisse générée suite à l'incohérence entre pharmacien et médecin la patiente diminue la prise pour une dose totale de 150 mg /j.

Malgré cette diminution il persiste une intolérance digestive associé à l'angoisse du nouveau traitement sans surveillance biologique, la patiente décide d'arrêter le traitement complètement.

02.07.12

Durant la période d'arrêt la patiente présente une hémiplégie flasque de tout le côté gauche avec un babinski typique et une atonie du bras gauche avec déviation de la tête et des yeux controlatérale ; le scanner cérébral retrouve un foyer d'hypodensités entreprenant la capsule interne droite , la fosse temporale et la région pariétale droite ainsi que la région frontale ascendante et pariétale ascendante confirmant donc un AVC ischémique sylvien profond droit.

Au vu du caractère massif de l'AVC cela nous permet de nous faire dire qu'il s'agit d'un mécanisme thrombo embolique.

30/07/12

Transfert de la patiente au centre Emile Frantz pour prise en charge rééducative, la patiente ayant une dépendance quasi-totale avec une hémiplégie gauche globale, flasque, proportionnelle sans tendance à la récupération associés à des troubles de la déglutition avec dysphagie et régurgitations.

Son traitement comporte alors :

- BISOPROLOL 2.5 mg
- ROSUVASTATINE 10 mg 0.0.1
- FUROSEMIDE 40 mg 1.0.0
- FLUINDIONE 0.0.1/2
- LOVENOX 0.4 1/j
- IMODIUM 2 doses kg matin midi et soir
- LOPERAMIDE 2 mg 1.0.0
- BIONOLYTE G5 1.0.0

- OCLINOMEL  $\frac{3}{4}$  litre le matin 1 jour sur 2

03/08/12

La patiente est transférée en médecine interne suite à des épisodes de rectorragies pour lequel une rectoscopie est réalisée retrouvant une rectocolite sévère compatible avec une colite ischémique ; préconisant alors un arrêt du FLUINDIONE.

06.08.12

Reprise des AVK (FLUINDIONE) à  $\frac{1}{4}$  de cp par jour sur avis cardiologique et augmentation du BISOPROLOL à 5mg 1.0.1 devant une TACFA à 125/mn.

07.08/12

Nouvel épisode de rectorragies : arrêt définitif des AVK maintien du LOVENOX 0.4 1/j.

23/08//12

Retour au centre de rééducation Emile Frantz. Les suites sont marquées par un important syndrome de glissement avec refus des soins, une anorexie et déclin progressif et ce malgré l'introduction d'un traitement anti dépresseur et d'un suivi psychologique.

Au vu du contexte et de la grabatisation de Mme Lop une prise en charge palliative est décidée.

27.09.14

Décès de la patiente.

### **c. Revue de morbi mortalité**

Il s'agit d'une patiente de 76 ans décédée des suites d'un accident vasculaire cérébral ischémique sylvien profond droit compliqué d'une ischémie mésentérique et d'un syndrome de glissement.

Cet accident vasculaire cérébral étant secondaire à un arrêt de son traitement anticoagulant par DABIGATRAN récemment introduit et remplaçant son traitement par FLUINDIONE chez une patiente valvulaire, qui constitue une contre indication à la prescription de ce médicament.

En effet on définit par fibrillation atriale valvulaire [32], la fibrillation associée à une prothèse valvulaire ou maladie valvulaire hémodynamiquement significative, une fibrillation avec valvulopathie rhumatismale ou bien encore associée à une cardiopathie hypertrophique.

Mais il n'existe réellement aucune définition consensuelle de la FA valvulaire dans les différents essais évaluant les AOD. En effet la FA valvulaire pour les recommandations nord américaines fait référence aux patients avec un rétrécissement mitral ou porteur d'une prothèse valvulaire mécanique mais aussi aux plasties mitrales. [32]

La prescription de DABIGATRAN est contre indiquée chez les patients atteints d'une fibrillation atriale valvulaire ce qui est le cas de Mme Lop, porteuse d'une plastie mitrale depuis 1994.

Ainsi sur cet élément, patiente valvulaire de plus de 75 ans, la prescription de DABIGATRAN est une contre indication. On peut donc parler de mésusage.

## IV. DISCUSSION

### 1. Recommandations et AMM du dabigatran

#### a. Définitions

Nous avons donc rapporté deux observations de mésusage du dabigatran, d'évolution dramatique et mortelle, alors même que cette thérapeutique avait été recommandée par des médecins cardiologues dans chacun de ces cas.

On peut donc s'interroger sur la méconnaissance des recommandations concernant ce nouveau médicament.

De plus cette mise au point est d'autant plus nécessaire que les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (SFC) qui préconise le dabigatran en première intention dans la FA depuis août 2012 sont en contradiction avec celles de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) qui les considère comme une solution alternative.

On comprend donc que le médecin généraliste soit désemparé par rapport à ces différentes prises de position.

Se tourner vers les recommandations est un problème compliqué pour les médecins généralistes qui sont soumis à une information médicale exubérante, incessante qui les oblige à un effort permanent de mise à niveau de leurs connaissances.

L'obligation de formation continue des médecins généralistes renforce cet impératif.

La recherche de « clinical guidelines » (ligne de conduite thérapeutique) sur google amène à 72,3 millions d'entrées. Sur le site de la société Française de cardiologie (SFC) se trouvent les recommandations de la société européenne de cardiologie, celle de la société française de cardiologie, celle élaborée par les groupes de travail de la SFC et enfin celle de la haute autorité de santé.

Il y en a trop, rappelons que les recommandations sont destinées à guider les médecins dans leur démarche de soins. Les recommandations émises doivent être claires, à valeur générale avec une évaluation de leur application dans la vraie vie.

Les recommandations [33] peuvent être considérées comme « des normes techniques, supports d'aide de la décision relative à la prise en charge du patient, écrites selon une méthodologie donnée, par des personnes choisies en raison de leur expertise, les méthodes d'analyse doivent être transparentes, le panel d'experts multidisciplinaires, déclarant tous les conflits d'intérêts. »

Les recommandations s'appuient sur les résultats des grands essais cliniques pour définir l'état de l'art et proposer une médecine basée sur les preuves, ou plus prudemment sur les faits. On constate que si la définition des recommandations à une prétention à l'universalité, la déclinaison pratique de la recommandation ne l'est pas et c'est un facteur de confusion pour le médecin généraliste.

## **b. Recommandations du dabigatran selon différents pays**

En France l'avis définitif par la commission de transparence de la haute autorité de santé a été adopté le 29 février 2012 permettant ainsi d'étendre l'indication du DABIGATRAN à la dose de 150 mg et 110 mg deux fois par jour dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque et donc son remboursement.

Cependant, la prescription dans cette indication (FA) avait reçu un avis favorable de l'agence européenne en avril 2011 et était autorisée aux Etats-Unis, au Canada, au Japon et dans d'autres pays depuis quelques mois.

Cet avis favorable donné en avril par CHMP de l'agence était le prérequis pour l'autorisation, délivrée finalement le 4 août 2011, à prescrire en Europe le dabigatran en cas de fibrillation atriale. Cette autorisation tombe dans la catégorie des extensions d'indications puisque le dabigatran avait déjà été approuvé en Europe pour la prévention de la maladie veineuse thromboembolique dans le cadre de la chirurgie orthopédique.

Mais il est à noter que les premiers à signaler le dabigatran comme traitement possible des patients avec fibrillation atriale ont été les rédacteurs des recommandations de la SEC publiées en septembre 2010.

Recommandations canadiennes [19] : La société cardiologie canadienne, en 2010 a mis à jour la conduite à tenir dans la prévention de l'AVC ischémique chez les patients atteints de FA ou de flutter auriculaire. Il est recommandé que le risque d'AVC et de saignement majeur soit déterminé chez tous les patients avec FA ou flutter auriculaire ( paroxystique , persistant ou permanent ) et que la plupart d'entre eux reçoivent un traitement antithrombotique ( recommandation grade 1A ).

L'évaluation du risque thromboembolique à l'aide de l'échelle CHADS-VASc est recommandée ; concernant l'anticoagulothérapie, la SCC recommande :

- pour les patients à faible risque d'AVC (score CHADS-VASc =1), une anticoagulothérapie avec la warfarine ou le dabigatran (recommandation grade 1A) ;
- pour les patients à risque modéré d'AVC (score > 2) une anticoagulothérapie avec la warfarine ou le dabigatran (recommandation grade 1A). Les patients devraient recevoir le dabigatran de préférence à la warfarine . En générale, le dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour est préférable au dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour, sauf exception.

Cette recommandation accorde relativement une grande importance à la meilleure efficacité du dabigatran (évalué durant une période relativement courte) en particulier chez les patients qui n'ont pas eu recours à l'anticoagulation ; à la plus faible incidence d'hémorragie intracrânienne ainsi qu'à la facilité d'usage, et moins de valeur à la longue expérience de sécurité avec la warfarine.

Selon la monographie canadienne du dabigatran la dose habituelle recommandée en prévention d'AVC ou d'embolie systémique chez des patients atteints de FA non valvulaire est de 150 mg 2 fois par jour. Cette dose devrait être administrée aux personnes âgées de moins de 80 ans et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (Clcr 30 ml/min ou plus). Alors que la dose de 110 mg 2 fois par jour, schéma posologique moins efficace pour prévenir l'AVC ou l'embolie systémique que la dose de 150mg 2 fois par jour, peut être considérée pour des populations particulières :

- Personnes âgées de plus de 75 ans présentant au moins un autre facteur de risque de saignement et un risque thromboembolique faible ;
- Personnes âgées de 80 ans ou plus ;
- Patients présentant un risque plus élevé de saignement.

*La monographie canadienne recommande la prise de dabigatran 150mg 2 fois par jour pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est de mise. Une évaluation régulière de la fonction rénale est de mise. L'administration du dabigatran est contre indiquée chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30ml/min).*

*Selon la monographie canadienne, Pradaxa devrait être utilisé avec prudence chez les patients de faible poids corporel (< 50 kg), en raison du nombre limité de données disponibles. Le même constat est fait pour les patients dont le poids est de plus de 100 kg étant donné le faible nombre de patients étudiés et l'étendue des intervalles de confiance pour le critère de jugements des hémorragies majeures. Il est suggéré de bien évaluer les risques de saignement et de ne pas convertir au dabigatran les patients stabilisés sous warfarine.*

#### Recommandations américaines : [19]

L'American College of Cardiology Foundation (ACCF) /AHA/HRS ( Heart Rhythm Society) a mis à jour ses lignes directrices sur la prise en charge des patients atteints de FA . Un ajout a été publié subséquemment sur le dabigatran.

La recommandation s'annonce comme suit : Le dabigatran est utile comme solution de remplacement à la warfarine pour la prévention de l'AVC systémique chez les patients présentant de la FA paroxystique, persistante ou permanente et ayant des facteurs de risque d'AVC ou d'embolie systémique qui n'ont ni une valve mécanique ni une maladie valvulaire hémodynamiquement significative , ni une insuffisance rénale grave , ni une insuffisance hépatique à un stade avancé ( recommandation de classe 1 , niveau de preuve B).

La teneur de 110 mg n'a pas été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) Beasley et ses collaborateurs expliquent les motifs du refus par le fait que, pour les personnes âgées de 75 ans ou plus, le rapport risques-bénéfices est comparable pour les

deux doses. Cela est vrai dans la mesure où une même importance est accordée à la prévention d'un événement thromboembolique et d'une hémorragie non fatale. Cependant, la FDA a accordé plus d'importance à l'effet irréversible des événements thromboemboliques comparativement aux hémorragies non fatales. La dose de 150 mg a ainsi été la seule autorisée pour tous les groupes d'âge aux Etats-Unis.

#### Recommandations européennes :[19]

En septembre 2012 a été publiée une mise à jour des recommandations de la société Européenne de cardiologie parues en 2010.

Cette mise à jour précise que tous les patients atteints de FA doivent être anti coagulés sauf ceux de moins de 65 ans ayant une FA isolée. Une recommandation de classe 1 , niveau de preuve A précise que peuvent être utilisés comme anticoagulants les AVK , le dabigatran , médicament anti thrombine ou les anti Xa . Il est noté une préférence aux nouveaux anticoagulants (classe 2a, niveau de preuve A) du fait de leur meilleur rapport bénéfices/risques, principalement en raison de la diminution du nombre d'hémorragies intracrâniennes observée dans les essais qui ont permis l'enregistrement de ces médicaments.

Ces recommandations sont en contradictions avec celles de l'ANSM qui les considère comme une solution alternative ; en effet l'ANSM rappelle que si les données de surveillance relative à ces spécialités montrent des effets rapportés conformes à ceux qui étaient attendus, en particulier sur le plan hémorragique, la surveillance renforcée relative à ces ADO a aussi identifié des risques de saignement et de thrombose dans certaines populations rappelant ainsi les règles de bonne usage.

L'agence précise par la même occasion que « seule la prescription d'AVK permet une mesure précise du degré d'anti coagulation obtenu et de disposer d'un antidote si nécessaire ».

### **c. Discussion**

En premier lieu il est à signaler pour les deux patientes, que la prescription à visée préventive dans la FA était à cette époque (en septembre 2011 et janvier 2012) sans avis favorable définitif en France, et que seule la prescription en « prévention des accidents thromboemboliques veineux dans le cadre d'une chirurgie programmée de la hanche et du genou » était autorisée.

De plus on observe donc un grand décalage entre la date de l'AMM européenne centralisée, le 04/08/2011 à partir de laquelle la commercialisation a été possible, et l'avis favorable du 29 février 2012 donné par la commission de transparence de l'HAS.

Cette divergence d'information amène à se poser la question à savoir « laquelle des recommandations d'une société savante nationale, d'une agence nationale ou d'une société savante européenne ou internationale faut-il appliquer ? ».[33]

On pourrait penser que les recommandations d'ordre nationales (ANSM ou encore HAS) prennent le dessus sur les recommandations européennes ou internationales (sociétés savantes), mais ceci n'est qu'hypothétique.

En effet l'exemple même est celui d'un médecin Dr X qui en première instance s'est vu condamné à un mois d'interdiction d'exercice de la médecine par le conseil national de l'ordre suite à la prescription de médicaments en provenance de l'étranger et donc dépourvus de d'AMM en France. Le conseil national de l'ordre des médecins considérant que le Dr X contrevenait à l'article 39 du code de déontologie précisant « les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salulaire ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé. Toute pratique de charlatanisme est interdite. »

Cette première décision fut censurée par le conseil d'Etat sur motif que le conseil national de l'ordre n'avait pas recherché « l'opinion de la communauté scientifique internationale »

On constate que si la définition des recommandations à une prétention à l'universalité, la déclinaison pratique de la recommandation ne l'est pas ce qui est un facteur de confusion pour le médecin généraliste.

Les recommandations [33] s'appuient sur les résultats des grands essais cliniques pour définir l'état de l'art et proposer une médecine basée sur les preuves, ou plus prudemment sur les faits, mais on s'aperçoit que certaines vérités issues des grands essais cliniques se sont avérées éphémères ; d'autres critiques altèrent la crédibilité de certaines méthodologies. L'arrêt à mi parcours d'un essai en raison de la significativité du résultat positif perturbe l'appréciation du risque d'effets secondaire éventuellement tardifs. Concernant l'étude Re-Ly à propos du dabigatran c'est un essai de non infériorité qui admet donc une perte d'efficacité sur le produit de référence d'un écart déterminé mais rarement souligné.

Il est s'en rappeler l'obligation juridique du médecin généraliste de prodiguer des soins conformes aux données acquises de la science , or les recommandations sont une synthèse des données acquises de la science , on pourrait donc penser que le médecin doit suivre les recommandations , ne pas les suivre serait un manque de prise en charge de qualité avec un risque de préjudice , causant ainsi sa responsabilité civile , pénale et déontologique .

En conclusion le seul impératif pour le médecin est de respecter les obligations décrites par l'article L1110-5 CSP « toute personne, a compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. »

## 2. AOD sous le feu de la critique

### a. Mauvaise presse du dabigatran

En juillet 2013, [34] le journal *Le Monde* a ouvert le bal des critiques en dénonçant dans un article « le mirage des nouveaux anticoagulants ». La journaliste pointait du doigt le coût de ses nouvelles molécules, « entraînant un surcoût annuel de 150 millions d'euros pour la Caisse d'assurance maladie » et remettait en cause l'aspect innovant de ses molécules contesté à trois reprises par la Haute Autorité de Santé. Elle précisait que « leur sécurité d'emploi « dans la vraie vie » est loin de faire l'objet d'un recul suffisant ». Plus alarmiste encore : Ne fait-on pas courir de risque aux patients ? se demandait-elle.

A la mi-septembre 2013, nouvelle offensive. Cette fois, elle émane du Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux (SJBm) qui se fend d'un courrier auprès de Marisol Touraine, elle-même, pour la mettre en garde. Inquiets des premiers résultats d'une étude de la CNAMTS montrant une montée en force des AOD sur le dernier trimestre 2012, le SJBm note que « parmi les 100 000 patients débutant un traitement anticoagulant, 57% se sont vus prescrire un NACO en première intention. Ce pourcentage est de 51% dans les prescriptions des praticiens hospitaliers et de 78% dans les prescriptions des cardiologues libéraux ». L'assurance maladie constate elle que les cardiologues libéraux prescrivent dans 73% des cas un AOD en 1<sup>er</sup> intention en cas d'indication d'anti coagulation, les médecins hospitaliers dans 44% des cas et les médecins généralistes eux dans 35% des cas. [35]

Le syndicat n'y va pas de main morte quand il s'agit d'énumérer les écueils de ces traitements : [34] « En l'état actuel de leur utilisation, les AOD représentent un danger pour la santé des patients qui y sont soumis particulièrement difficile à contrôler (pas d'antidote, délai de 12h minimum avant un geste opératoire, inefficacité des facteurs de coagulation...), ce qui est inacceptable ».

Ne faisant toujours pas dans la nuance, le SJBm poursuit [34]: « L'autorisation de mise sur le marché des AOD telle qu'elle a été réalisée nous apparaît donc être une aberration médicale d'une extrême imprudence au regard des risques d'hémorragies incontrôlables, d'accidents thérapeutiques pour nos patients et des coûts induits par le manque d'information des praticiens dénonçant ainsi une nouvelle affaire Mediator. ».

Rappelons au passage que les biologistes présentent tout de même, dans cette affaire, un conflit d'intérêt majeur puisque le principal avantage de ces nouvelles molécules est d'offrir une meilleure qualité de vie au patient en lui évitant la surveillance classique des AVK et son lot de visites...au laboratoire d'analyse. Même s'ils s'en défendent, cet aspect-là de la colère des biologistes médicaux ne peut être totalement occulté !

C'est alors que l'Agence nationale de sécurité du médicament publie avertissement sur avertissement, la Haute Autorité de Santé se refuse à accorder une amélioration du service médical rendu : ASMR [36] (l'attribution d'un niveau d'ASMR permet de déterminer si le médicament apporte un progrès par rapport aux traitements disponibles et si oui à quelle hauteur. Le progrès thérapeutique est coté par la commission de la transparence de 1 à 5 ;

un ASMR 5 a pour principale conséquence que le médicament n'apportant pas de progrès ne peut être inscrit au remboursement sauf si il apporte une économie dans les coûts de traitement. ; Le niveau d'ASMR figure sur les avis de la commission de la Transparence et doivent notamment être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation verbale d'un médicament)

Le monde rappelle dans sa parution du 11 octobre 2013 que quatre plaintes ont été déposées le jeudi 3 octobre 2013 au parquet de Paris pour « homicides involontaires » par les familles de malades âgés, tous traités par dabigatran et morts entre fin 2012 et mi 2013

Ces plaintes visent le fabricant du médicament utilisé par 160 000 français, le laboratoire Boehringer Ingelheim ainsi que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé « qui a méconnu les principes de précaution et de prévention » selon l'avocat des plaignants, Mr Philippe Courtois » Malgré leur facilité d'utilisation (surveillance allégée) ces nouveaux anti coagulants s'accompagnent logiquement d'un risque de saignement. Leur coût est cinq fois plus élevé que les classiques AVK.

Le coût d'un traitement par AVK se situe entre 10 et 15 euros par mois (surveillance de l'INR incluse) contre 75 euros pour les AOD

L'antidote Praxbind ( Idarucizumab) agent de réversion du dabigatran est maintenant disponible mais seulement depuis mars 2016 ; l'AMM résulte notamment de l'analyse intermédiaire des résultats de l'étude internationale REVERSE AD menée prospectivement dans 400 services d'urgence, répartis dans 38 pays, auprès de malades sous Dabigatran, nécessitant une intervention chirurgicale en urgence ou présentant une hémorragie non contrôlée. Les premiers résultats de cette étude, qui doit se poursuivre jusqu'en 2017 révèlent que l'administration d'Idarucizumab conduit à une réversion complète (dans les 4 premières heures) immédiate et soutenue pendant au moins 12 heures de l'effet anticoagulant du dabigatran. En pratique, réservé à l'usage hospitalier et se présentant sous la forme d'une solution prête à l'emploi qui peut être administrée en cas d'urgence.

Le canard enchainé rajoute une couche dans son édition du 25 septembre 2013 « la sécu victime d'un hold-up de 400 millions d'euros [34] , les nouveaux anticoagulants pas plus performants mais six fois plus cher et la sécu paie » Les arguments sont les mêmes : les

laboratoires pharmaceutiques ont présenté ces nouveaux médicaments comme miraculeux, ce qui n'est pas le cas puisque la Haute Autorité de Santé a jugé qu'ils n'apportaient aucun progrès, en plus ils coûtent très chers à la communauté, alors qu'ils ne font pas mieux que les AVK. Pour preuve, l'ANSM a rappelé récemment que les AVK restent la norme.

Résultat, la confiance des patients déjà bien ébranlée est de nouveau mise à rude épreuve et les médecins généralistes les voient affluer dans leurs cabinets, inquiets et prêts à arrêter sur le champ leur traitement ou à l'accuser de tous les maux.

Alors principe de précaution à outrance ou dénonciation justifiée d'une gabegie médicale et financière ?

## **b. Réponse des autorités de santé**

En réponse à la fronde, l'Agence nationale de santé, la caisse nationale d'assurance des travailleurs salariés (CNAMTS) et la haute autorité de santé se sont mobilisés pour rappeler le bon usage des AOD et proposer un programme d'informations à l'attention des professionnels de santé.

On se rappelle en effet que le manque de communication « objective » sur ces traitements était un des reproches majeurs adressés par les détracteurs de ces nouvelles molécules aux Autorités de santé.

Enfin la mise au point est d'autant plus nécessaire que les recommandations de la Société Européenne de cardiologie qui préconise les AOD en première intention dans la FA depuis août 2012 sont en contradiction avec celles de l'ANSM qui les considère comme une solution alternative.

L'ANSM, la HAS et l'Assurance Maladie rappellent que « si les données de surveillance relatives à ces spécialités montrent des effets rapportés conformes à ceux qui étaient attendus, en particulier sur le plan hémorragique, la surveillance renforcée relative à ces AOD a aussi identifié des risques de saignement et de thrombose (NDLR : en cas de mauvaise observance) qui incitent à réitérer les recommandations de bon usage... » Indique le communiqué de presse des agences.

S'y surajoutent le fait qu'une part des patients sous AOD prend de façon concomitante des médicaments majorant le risque hémorragique : 15% des patients sont parallèlement sous antiagrégants plaquettaires, 21% sous amiodarone, selon une étude de l'Assurance Maladie.

Dans ces situations, les Autorités de Santé rappellent que « seule la prescription d'AVK permet une mesure précise du degré d'anticoagulation obtenu et de disposer d'un antidote si nécessaire », ce qui n'est pas le cas avec les AOD à cette époque.

La non surveillance systématique de l'INR ne veut pas dire absence totale de surveillance et notamment de la fonction rénale : elle est recommandée en cas de prescription des AOD (en amont et pendant toute la durée du traitement) et primordiale pour les personnes les plus âgées. Or, sur le dernier trimestre 2012, près de 10% des patients débutant un traitement par AOD étaient des patients de 80 ans et plus, sans surveillance de leur fonction rénale, selon cette même étude.

L'étude de l'Assurance Maladie met aussi en lumière qu'entre 5 et 10% des prescriptions correspondent à des indications non validées, éventuellement dangereuses : patients avec une insuffisance hépatique ou rénale, patients en fibrillation auriculaire porteurs de valvulopathies.

Mais plus fortement et à compter du 01.09.2015 le taux de remboursement du dabigatran est passé de 65 à 30% sauf en Alsace Moselle, ceci faisant suite à l'avis de la commission de la transparence émise le 17.12.2014 selon lequel le service médical rendu (SMR) du dabigatran est modéré dans la prévention de l'AVC et des embolies systémiques chez les patients en FA non valvulaire présentant un ou plusieurs facteurs de risque alors que l'avis conclut à un SMR important pour l'APIXABAN ( Eliquis )et le RIVAROXABAN ( Xarelto)

### **c. Discussion**

On a donc assisté à une surenchère d'informations dans le débat public qui a abouti peu à peu à une méfiance toujours plus grande à l'encontre des médicaments. Ceci contribue à créer sur Internet d'abord, puis chez les médias traditionnels de plus en plus sensibles à la démagogie cognitive qui prévaut sur la toile, et enfin dans l'opinion publique un climat qui fait des Français des sceptiques permanents. Le problème est que les décideurs et

notamment les politiques sont très sensibles à ces courants d'opinion et prennent souvent des mesures qui encadrent sévèrement l'activité technologique et l'activité scientifique. On peut citer par exemple les normes qui ont été imposées (200 obstacles) sur la route du cœur artificiel mis au point par le professeur Alain Carpentier et son équipe, comme il le raconte lui-même.

On assiste donc à la promotion d'une idéologie de la peur, elle tire beaucoup de sa sève de l'œuvre du philosophe allemand Hans Jonas (1903-1993), promoteur de « l'heuristique de la peur ». L'homme doit se protéger de la technologie, qui est intrinsèquement porteuse de risque. Il est le père du principe de précaution. Le savoir scientifique est une construction intellectuelle et politique, il est donc suspect. Le maître à penser du relativisme scientifique, l'Américain Paul Feyerabend (1924-1994) critique surtout l'unilatéralisme de la pensée scientifique.

Hans Jonas publie en 1979 un livre « le principe de responsabilité ». Pour lui, ceux qui conçoivent les innovations technologiques devraient, avant d'être autorisés à les introduire dans nos sociétés, faire la preuve qu'elles ne présentent aucun risque environnemental ou sanitaire, soit dans le présent, soit pour les générations futures. C'est l'impératif « in dubio pro malo » : en cas de doute, envisager le pire.

Cette idéologie de la peur est pourtant inconsistante d'un point de vue logique puisque, si elle incite, à raison, à surveiller les conséquences de nos actions, elle prend le risque insensé de nous faire oublier les conséquences de notre inaction.

Ainsi en France on a réussi à attirer l'attention sur les risques éventuels, de tel ou tel médicament, en nous rendant aveugle au risque que nous prenons de ne pas les utiliser. Ainsi tout médicament peut entraîner des effets secondaires, mais il est évidemment absurde du point de vue de la santé publique d'y renoncer. La dérive la plus inquiétante de ce point de vue est sans doute celle des mouvements anti vaccin. La méfiance de l'opinion publique à propos des vaccins a doublé voir quadruplé selon les enquêtes en quelques années en France.

On peut souligner l'impact de la philosophie relativiste contemporaine qui considère que le vrai est une construction sociale et que l'objectivité à laquelle le monde scientifique prétend n'est qu'illusoire. Une fois cela admis, tout n'est plus ensuite qu'un jeu d'influence dans

l'espace public. La dérégulation du marché de l'information que constitue l'Internet a profité de ce relativisme en permettant la juste revendication du droit de chacun à donner son point de vue, mais en l'assortissant souvent d'une clause illégitime : tous les points de vue se valent.

### 3. Firmes pharmaceutiques et pression

Concernant le dabigatran on observe un délai important entre la date de l'AMM européenne centralisée, le 04.08.11 à partir de laquelle la commercialisation a été possible, et l'avis favorable pour le remboursement en France le 29 février 2012 donné par la commission de transparence de l'HAS.

Ce long délai a été mis à profit par le laboratoire pour exercer sur les médecins cardiologues une communication intensive sur le médicament d'une part, alors que d'autre part on observait dans la littérature internationale un certain nombre d'alertes concernant les accidents hémorragiques survenus avec ce médicament, ainsi que les problèmes liés à l'absence d'antidote (au moment de notre étude) questions sur lesquelles le laboratoire ne s'attardait pas.

La revue de littérature des accidents du dabigatran a permis de dresser un portrait du patient à risque : sexe féminin, âge plus de 75 ans, fonction rénale défaillante, petit poids corporel, risque hémorragique majoré par la présence d'aspirine ; ce qui est exactement le profil de notre patient numéro 1 avec une question : si le cardiologue qui recommandait le dabigatran avait eu connaissance de l'ensemble de ces éléments aurait-il prescrit ce médicament ? Et la réponse est très probablement non et s'il a eu ce comportement c'est parce que le médicament a été banalisé par le message de l'industrie. Cela est le résultat des techniques d'influence : la communication d'informations professionnelles par l'industrie pharmaceutique fait ressortir une tendance constante à exagérer les avantages et minimiser les effets délétères.

Et dans le cas numéro 2 la lecture des courriers montre bien une absence de maîtrise du passage du dabigatran aux AVK, de la surveillance que cela doit impliquer, sans parler du mésusage puisqu'on est dans un cas de patient valvulaire en fibrillation atriale, donc hors

AMM. Là aussi la banalisation du discours de l'industrie est très probablement en cause. Il s'agit là d'une technique marketing dit du raccourci décisionnel sur laquelle nous reviendrons.

On observe donc une discordance entre une information scientifique dont le laboratoire ne parle pas, sauf sous la pression des agences gouvernementales d'une part et d'autre part un discours marketing particulièrement mis au point pour susciter la prescription. Nous allons maintenant aborder la question des relations entre les médecins et les firmes pharmaceutiques, pour comprendre la promotion pharmaceutique et savoir comment le médecin généraliste peut y répondre.

### **a. Promotion pharmaceutique et moyens mis en œuvre**

Avant le 19<sup>e</sup> siècle [37], après les guérisseurs ou autres chamans, la fabrication des médicaments étaient assurée directement par les pharmaciens ou les apothicaires à partir de plantes, de substances végétales ou minérales. L'herboristerie avait aussi une grande place en matière de médication. Mais dès la fin du 19<sup>e</sup> siècle, l'industrie pharmaceutique moderne émerge grâce au développement des médicaments de synthèse issus de la chimie et ils ne cessent de se développer.

Parallèlement, l'activité de pharmacien évolue ; avant, le pharmacien ou l'apothicaire préparait lui-même les médicaments à partir de plantes naturelles, progressivement, il sera déchargé de cette tâche pour vendre et promouvoir des produits fabriqués par l'industrie pharmaceutique. En effet la loi du 11 septembre 1941 légalise la commercialisation des spécialités pharmaceutiques et ainsi dépossède les pharmaciens de leur mission de préparation de médicament pour les orienter vers la dispense de produits préparés à l'avance par l'industrie. C'est à partir de ce moment que la logique financière se déclenche.

Depuis cette loi le métier d'herboriste a été supprimé.

Cette mise en perspective a permis d'appréhender et de comprendre le rôle de l'industrie pharmaceutique dans le monde médical et dans la société.

Ce secteur [37] important emploie environ un million et demi de personnes dans le monde et réalise un chiffre d'affaire avoisinant les 400 milliards d'euros. Ainsi les laboratoires pharmaceutiques ont pris les pouvoirs dans le monde de la médecine et de la santé, ils sont

arrivés à une position hégémonique d'où il est difficile de les détrôner. Le médicament prend un statut de plus en plus important dans la société.

Dans les années 2000, [37] les industries pharmaceutiques étaient parmi les 100 premières entreprises mondiales au 1<sup>er</sup> rang en ce qui concerne la rentabilité.

En France par exemple la consommation de médicaments a été multipliée par 30 environ en une quarantaine d'années. Pourtant les laboratoires pharmaceutiques et certains médicaments sont dans nos sociétés, font l'objet d'importantes controverses.

En effet qui parle aux étudiants en médecine des firmes pharmaceutiques ? Personne ! Et pourtant, chaque médecin est confronté presque tous les jours à ces acteurs fondamentaux du monde de la santé. Grâce aux laboratoires pharmaceutiques, à la recherche que ceux-ci soutiennent et aux médicaments qu'ils commercialisent, beaucoup de vies sont sauvées chaque jour. Cependant toutes les firmes pharmaceutiques évoluent aujourd'hui dans un contexte d'économie de marché mondialisée où la concurrence et l'optimisation des profits sont plus que des maîtres mots : des impératifs vitaux. Comment les firmes peuvent-elles concilier leurs deux grands objectifs, sauver des vies d'une part, et réaliser les profits les plus élevés d'autre part, en évitant les écueils éthiques que font naître la contradiction entre ces deux finalités ? Et comment les multinationales du médicament s'y prennent-elles pour communiquer avec les acteurs de santé, les médecins, dont la philosophie de travail est très sensiblement différente ?

Les firmes pharmaceutiques pour cette communication développent de plus en plus leur pôle marketing et commercial ; l'intention étant de fournir aux professionnels de santé une information la plus valorisante possible sur leurs produits de santé et ce dans l'optique de vendre un maximum de leurs médicaments et donc faire un maximum de profits ( ou alors sauver un maximum de vies supplémentaires en faisant la promotion d'une molécule avec une efficacité meilleure et moins d'effets secondaires que celles du concurrent) . Certaines firmes consacrant jusqu'à 45% de leur chiffre d'affaire à la communication, la publicité et l'information.

Les délégués médicaux [38] ont donc un rôle primordial dans pour donner l'information sur les médicaments fabriqués, ce pourquoi les firmes en engagent de plus en plus.

Ils ont principalement deux objectifs : le premier est de présenter aux médecins les nouvelles molécules développées par leur laboratoire. Et en passant de rappeler au médecin l'existence de très bonne molécule commercialisée depuis quelque temps. Le second objectif, clairement avoué, est d'avoir l'influence la plus grande possible sur la prescription. Pour ce faire, tous les moyens ou presque sont bons, avec quelques variations de méthode ou d'intensité en fonction des firmes (les firmes anglo-saxonnes étant réputées plus agressive de l'aveu des délégués comme des médecins) :

- Bâtir des relations [39]

Les délégués sont spécialistes de quelques médicaments et d'une zone géographique donnée, afin de nouer une relation à long terme avec les médecins de la région. Leur formation est parfois scientifique, mais est le plus souvent très diverse. Les qualités les plus recherchées sont de type relationnel.

Les entreprises pharmaceutiques sélectionnent souvent comme délégués médicaux des personnes qui ont des talents avérés de vente. Les délégués reçoivent souvent davantage de formation continue que les professionnels de santé sur le sujet qui les occupent.

Avant de démarrer une campagne d'information, les délégués reçoivent pendant plusieurs jours une formation très complète sur le médicament qu'ils vont présenter. Ensuite il leur est présenté une leçon de stratégie : les directeur marketing insistent alors sur les mots ou les messages clés à répéter plusieurs fois pendant l'entretien avec le médecin.

Sont inclus dans cette formation [40] des jeux de rôles filmés afin d'ajuster leur langage corporel, ce qu'ils disent, et comment ils le disent. Les délégués médicaux enregistrent souvent des informations détaillées sur les préférences personnelles et les centres d'intérêt des médecins. Ces profils détaillés leur permettent de personnaliser la rencontre en fonction du profil du médecin. Ils établissent souvent avec les professionnels de santé des relations sur plusieurs années de sorte que ceux-ci leur font confiance comme à des amis. Ayant passé beaucoup de temps à gagner la confiance d'un professionnel un délégué médical peut en quelques minutes le convaincre de donner sa préférence à un nouveau médicament. En obtenant un rendez vous ou au petit bonheur la chance , pénétrer dans le bureau du médecin et profiter du peu de temps imparti pour faire passer une information claire,

concise, marquante. Insister sur des points cruciaux, répéter les messages clés et montrer quelques graphiques tirés d'études publiées dans de bonnes revues.

Les délégués ont donc des impératifs très stricts et parfois très élevés fixés par la hiérarchie en termes de médecins à rencontrer par semaine et en termes de fréquence de visite. Parmi les résultats qui leur sont demandés, il s'agit de faire augmenter dans leur zone géographique donnée la prescription d'un médicament donné dans une certaine proportion. En cas de succès des primes parfois conséquentes sont ajoutées à leur salaire. En cas d'échec répétés, des plans de secours sont établis avec la hiérarchie pour revoir les objectifs et évaluer le travail du délégué.

- Techniques d'influence :

Ces techniques sont employées par les entreprises pharmaceutiques lors de leur activité promotionnelle. Ces techniques sont préjudiciables quand elles sont liées à une information trompeuse. Des évaluations systématiques de publicité et autres sources d'information promotionnelles ont fait ressortir une tendance constante à exagérer les avantages et à minimiser les effets délétères d'un médicament... Cela est semblable à ce qui se passe dans le marketing de produits de consommation courante tels que la revendication « plus blanc que blanc » pour la lessive.

L'information peut-être trompeuse de trois façons principales :

- inclusion d'informations déformées ;
- omission d'informations pertinentes ;
- distraction par une information non pertinente.

Régulièrement l'information fournie sur les effets délétères d'un médicament est inadéquate par distraction.

Le tableau 1 décrit quelques techniques d'influence couramment utilisées par les délégués médicaux (étude qualitative de présentation de délégués médicaux en Australie).

**Tableau 1 : techniques d'influence couramment utilisées par les délégués médicaux [39]**

| <b>Influences inconscientes sur le jugement d'un individu</b> | <b>Usage de cette influence inconsciente à des fins commerciales</b>   |
|---|--|
| Ce sont les experts qui sont les mieux informés               | « Le professeur Z recommande le médicament B. »  |
| Ce sont les pairs qui sont les mieux informés                 | « Le médicament B est le médicament le plus fréquemment prescrit pour l'indication X. »  |
| Les gens que nous aimons sont fiables                         | Recours à des délégués médicaux séduisants et amicaux  |
| Nous devons aider ceux qui nous ont aidés                     | Utilisation de cadeaux dont des échantillons gratuits de nouveaux médicaments coûteux.   |
| Il faut être cohérent dans ses propos                         | <p>Représentant : « Traitez-vous de nombreuses personnes pour l'indication X ? »<br/>           Médecin : « Oui »<br/>           Représentant : « Alors vous voulez connaître les traitements de l'indication X ? »<br/>           Médecin : « Oui »<br/>           Représentant : « Souhaitez-vous que je vous parle de notre médicament B pour l'indication X ? »<br/>           Médecin : « Oui »</p> <p>Remarque : ceci est un exemple de technique de cohérence d'engagement – amener le médecin à répondre par l'affirmative à des énoncés successifs et cohérents, pour finir par la conclusion voulue par le département marketing, bien que si la dernière question avait été posée en premier, le médecin n'aurait probablement pas été d'accord. Souvent, l'énoncé final est : « Alors Docteur voulez-vous essayer le médicament B pour vos patients ayant l'indication X ? »</p> |

- Recommandations par les experts et les pairs :

La technique d'influence consistant à faire appel à la confiance dans les experts est souvent appelée par les logiciens « sophisme de l'appel à l'autorité » ou plus pragmatiquement « appel à la modestie ». Cette technique d'influence est un moyen d'obtenir l'accord et de faire taire l'opposition en profitant de la tendance qu'ont les personnes à penser que mettre en doute les déclarations d'un expert est un manque de modestie.

La référence aux experts et aux recommandations par les pairs font partie des cinq techniques d'influence les plus courantes utilisées par les délégués médicaux lorsqu'ils font de la promotion (voir le tableau 1). La confiance dans un expert repose sur l'hypothèse qu'il est compétent et impartial. Une présentation faite à des confrères par un médecin éminent à moins l'air d'être une promotion qu'une présentation faite par un employé d'une entreprise pharmaceutique. Le succès de cette technique d'influence est dû en partie au fait que l'auditoire n'a pas conscience que cela fait partie d'une campagne promotionnelle pour un produit.

Aux États-Unis le nombre de présentations faites par des médecins et financées par l'industrie est passé de 66 000 en 1999 à 237 000 en 2004 soit quatre fois plus en cinq ans à peine, ce qui est une bonne indication de l'efficacité de cette technique. Une analyse interne de Merck rendue publique par le Wall Street Journal suggère que les présentations faites par les médecins experts dans leur domaine sont bien plus efficaces pour stimuler les ventes que les techniques de marketing plus traditionnelles tel que les visites à but commercial.

Dans la plupart des pays, il n'est pas demandé aux entreprises de faire état du financement qu'elles accordent aux leaders d'opinion. Cinq états américains ont des lois qui exigent cette divulgation. Un État, le Minnesota divulgue publiquement les paiements spécifiques aux médecins. En France depuis peu le public peut avoir accès aux avantages consentis par l'industrie pharmaceutique aux médecins sur le site [Transparence Santé](http://www.transparence.sante.gouv.fr).

<https://www.transparence.sante.gouv.fr/flow/main?execution=e2s1> [41]

- L'utilisation de cadeaux [39]

L'industrie pharmaceutique fournit de nombreux types de cadeaux aux professionnels de santé, allant des stylos, aux repas, à la prise en charge de la formation médicale continue, au financement de la recherche, aux honoraires de consultants ou d'intervenants, et aux voyages vers des destinations exotiques.

Dans certains cas comme en France les réglementations nationales et les codes d'autorégulation de l'industrie limitent les types de cadeaux qui peuvent être offerts, mais généralement les cadeaux de faible valeur et le financement de la formation ou de la recherche sont autorisés.

Qu'est-ce qui explique le pouvoir des cadeaux, même petits, pour modeler ou manipuler le comportement ? L'intérêt personnel n'est pas toujours le principal facteur en jeu. Les entreprises pharmaceutiques savent, alors que les professionnels de santé l'oublient souvent, qu'une grande partie de la vie sociale est basée sur la réciprocité. Le besoin de rendre avantage pour avantage, gentillesse pour gentillesse, faveurs pour faveur est une motivation basique dans pratiquement toute société humaine. Comme ce chercheur l'a écrit « chacun de nous a appris à vivre selon la règle de réciprocité, et chacun de nous connaît les sanctions sociales et la dérision dont est victime toute personne enfreignant cette règle... Chaque fois que nous acceptons un cadeau, nous sommes redevables envers la personne qui nous l'a donné. »

Même un cadeau symbolique comme une tasse de café peut avoir un effet d'une ampleur surprenante. Ces petits cadeaux de toutes sortes, babioles et bricoles, achètent du « temps de présence » et aident à établir une relation amicale et forte entre l'entreprise pharmaceutique et le professionnel de santé qu'elle cherche à influencer. Ceux qui ne reconnaissent pas le pouvoir de ces petits cadeaux sont les plus susceptibles d'être influencés parce qu'ils ne sont pas sur leurs gardes.

Les professionnels de santé qui reçoivent des incitations coûteuses et de valeur de la part de l'industrie pharmaceutique sont plus à même de se rendre compte que l'objectif est de les influencer. Pourtant dans les deux cas, petit cadeau symbolique ou incitation coûteuse, le professionnel de santé reste sous l'influence d'un sentiment d'obligation et de réciprocité.

Autrement dit, que ce soit intentionnel ou non, tout cadeau fait par une entreprise pharmaceutique à un médecin ou à un étudiant en médecine est assortie de conditions, les cadeaux conduisant de nombreux médecins à se sentir obligé d'accepter la visite de délégué médical et à être réceptif à ce qu'ils vont leur dire. Les stylos promotionnels portant le nom de marque d'un produit pharmaceutique seraient particulièrement efficaces car rappelant constamment au prescripteur le nom du produit.

- Essais marketing

Les essais marketing et la fourniture d'échantillons gratuits sont également des moyens visant à faire passer les médecins du stade d'évaluation au stade « essai » et « utilisation » l'objectif étant d'obtenir un usage large et répété du produit. Ce sont des formes «

d'ensemencement du marché ». Les essais marketing sont des études cliniques ayant un objectif commercial plutôt que vraiment scientifique où il est généralement demandé au médecin de prescrire un médicament à un certain nombre de patients et d'en noter les résultats. Généralement dans ses études il n'y a pas de groupe contrôle, ni d'hypothèses de recherche précise. Les prescripteurs sont généralement payés pour participer à ces essais marketing.

## **b. Conséquence sur le jugement des professionnels de santé**

Nous avons donc développé différentes méthodes pouvant modifier le jugement des médecins dans sa décision médicale et de prescriptions médicamenteuses ; en effet les activités de marketing de l'industrie pharmaceutique sont capables d'augmenter les ventes parce qu'elles sont capables d'influencer le processus décisionnel des professionnels de santé et donc la prescription des médicaments.

Les professionnels de santé ont souvent peu conscience de l'influence de la promotion qui est souvent beaucoup plus efficace que ce qu'ils s'imaginent.

Il est courant parmi les professionnels de santé de croire que « la promotion n'a pas d'effet sur moi » paradoxalement, les professionnels ont moins confiance en la capacité de leurs confrères à résister à la promotion des médicaments.

### Vulnérabilité aux influences du marketing : [39]

Nous pouvons tous être influencés par des techniques de marketing élaborées. Très souvent nous n'avons pas conscience de cette influence. Les professionnels de santé sont des êtres humains comme les autres. La différence fondamentale est que la promotion qui les cible a pour objectif d'influencer les prescriptions faites aux patients, à l'inverse les techniques habituelles de marketing ont pour objectif d'augmenter les achats effectués par les consommateurs.

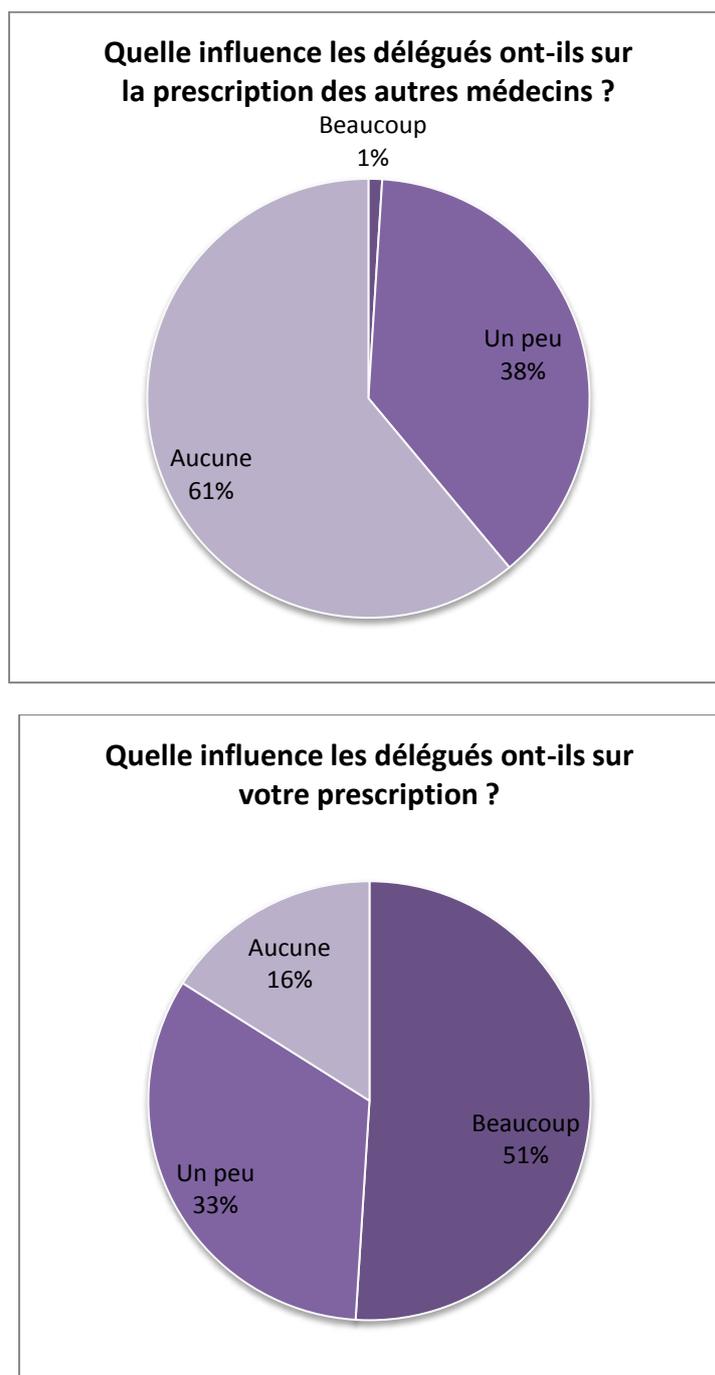
Les professionnels de santé ont pour responsabilité de placer en premier l'intérêt des patients, avant leur bénéfice personnel. Ainsi les spécialistes du marketing pharmaceutique doivent faire en sorte que leur activité paraisse contribuer aux soins des patients que le médicament dont ils font la promotion soit ou non le meilleur traitement disponible.

Ce processus est soutenu par un certain nombre de techniques de marketing, décrites dans ce chapitre.

Deux facteurs essentiels contribuent ainsi à la vulnérabilité des professionnels de santé sous l'influence du marketing : un sentiment d'invulnérabilité et l'usage de « raccourcis décisionnels »

- Sentiment d'invulnérabilité : nombreux sont les professionnels de santé qui pensent ne pas être influencés personnellement par la promotion pharmaceutique, alors que paradoxalement il pense que leurs collègues le sont. Ainsi lors d'une enquête on a demandé à des internes en formation de spécialité en médecine interne quelle influence les délégués médicaux avaient sur leur prescription. Ainsi que le montre la figure 1 les avis diffèrent sensiblement selon que les influences concernent leurs propres prescriptions ou bien celle de leurs confrères.

**Figure 1 : enquête menée auprès de praticiens hospitaliers relative à l'influence des délégués médicaux [39]**



Les études psychologiques ont montré qu'il est normal de croire que seuls les autres sont vulnérables aux techniques promotionnelles et peuvent être influencés. Cela s'appelle l'illusion de l'unique invulnérabilité.

Le caractère illusoire de ces opinions est corroboré par le résultat de la recherche : « une promotion accrue est associée à des ventes accrues de médicaments, la promotion influence

la prescription plus que les médecins ne le réalisent, et ceux-ci ne reconnaissent que rarement cette influence sur leur prescription. Il a été montré que ceux qui déclarent le plus se fier à l'information promotionnelle prescrivent de façon moins appropriée et plus souvent.

- Raccourcis décisionnels [39]: Les professionnels de santé sont continuellement confrontés à la nécessité de décider, de déterminer si un traitement est nécessaire, et quel traitement recommander parmi divers choix possibles. Devant constamment prendre des décisions pragmatiques pour essayer de résoudre rapidement et efficacement les problèmes de santé de leurs patients, les médecins ont souvent recours aux raccourcis décisionnels.

Ceci inclut par exemple la confiance en des recommandations d'experts, ou bien l'usage d'un médicament parce que de nombreux collègues le prescrivent, ou bien le choix du premier traitement qui leur vient à l'esprit plutôt que de rechercher les alternatives disponibles pour traiter une situation clinique particulière.

Ces raccourcis créent de nouvelles situations de vulnérabilité car la promotion pharmaceutique peut influencer les médecins. Les professionnels de santé expérimentés utilisent souvent des raccourcis en n'ayant que faiblement conscience qu'ils le font, à l'image des conducteurs expérimentés qui changent de vitesse sans vraiment y faire attention.

Les raccourcis décisionnels et les techniques qui peuvent les influencer ont été étudiés par des logiciens, des psychologues, et des agences de publicité.

#### L'objectif des activités promotionnelles [39]

Sur un marché extrêmement concurrentiel, où de nombreux traitements sont disponibles, un impératif commercial pèse sur les entreprises pharmaceutiques : persuader les professionnels que leur produit est le meilleur choix afin de maximiser les profits. Ceci est effectué grâce à diverses techniques d'influence qui forment le noyau central d'un marketing réussi. L'objectif est de persuader les médecins qui ignorent initialement l'existence d'un médicament de passer par la série de stades suivants :

Ignorance → Conscience → Intérêt → Évaluation → Essai → Usage → Usage répété

Pour ce faire, les entreprises pharmaceutiques associent différentes méthodes de diffusion incluant la publicité, les délégués médicaux, le sponsoring, et les relations publiques. Les messages délivrés par ces différentes méthodes se renforcent mutuellement.

La publicité est un premier moyen rentable de faire connaître le produit. Les délégués médicaux se servent de ces bases en se concentrant sur la progression d'un stade à l'autre (conscience, puis intérêt, puis évaluation, puis essai, puis usage). Le recours à des leaders d'opinion de premier plan, experts ou pairs est également efficace pour faire passer le professionnel de santé du stade de l'ignorance à celui de la conscience et idéalement à l'intérêt pour un produit.

L'évaluation d'un nouveau médicament est basée sur un examen impartial des preuves scientifiques. Toutefois, même quand les preuves sont disponibles, du fait de leur charge de travail, peu de cliniciens ont le temps de faire une revue systématique de la littérature ou bien une évaluation critique des publications. De plus il peut arriver que les preuves disponibles ne soient pas satisfaisantes en raison par exemple de la source de financement de la publication. Parfois un groupe de recherche indépendant a effectué une évaluation systématique des options thérapeutiques mais ces évaluations peuvent ne pas être aisément disponibles ou connues des professionnels. Les consensus des recommandations financées par des entreprises sponsor fournissent aux professionnels une évaluation qui peut être biaisée positivement en faveur de l'utilisation du produit du sponsor.

#### Idées reçues concernant la promotion [39,40]

Même si l'efficacité de la promotion a été prouvée, de nombreuses enquêtes ont montré que les professionnels de santé préfèrent penser qu'ils ne sont pas influencés par la promotion.

Quelques justifications courantes ne résistent pas à un examen poussé :

« Je suis suffisamment intelligent pour ne pas être influencé »

Les médecins croient souvent ils ne peuvent pas être induits en erreur parce qu'ils sont intelligents et parce qu'ils ont fait des études. L'intelligence et l'éducation ne sont pas une protection contre la tromperie ou l'influence. La promotion destinée au médecin prend en compte leurs compétences et leur niveau d'études.

« Je ne fais qu'aider mes patients »

De nombreux professionnels de santé apprécient de recevoir des échantillons gratuits de médicaments en particulier si ce sont des médicaments coûteux. Ceci est considéré comme important en particulier dans les pays où les patients ne peuvent pas se payer certains médicaments. Ce qui est ignoré là est le rôle des échantillons comme « ensemencement du marché » pour générer des ventes. En France, la distribution d'échantillons gratuits est interdite.

« Je n'y fais pas attention »

Certains professionnels de santé croient qu'ils ne sont pas influencés par la promotion pharmaceutique parce qu'ils n'y prêtent peu d'attention. Pourtant les techniques d'influence peuvent être plus efficaces si elles ne font pas l'objet d'une étude critique minutieuse. Même la simple répétition a de l'effet : entendre plusieurs fois le même nom de médicament contribue à le faire venir à l'esprit en premier lors de la prescription.

« Je les rencontre tous, aussi je ne suis influencé par aucun »

Une autre idée reçue est que l'exposition à la promotion de plusieurs entreprises neutralise les biais. Cette stratégie ignore certains biais partagés par toutes les entreprises pharmaceutiques. Par exemple la promotion porte surtout sur les médicaments nouveaux et coûteux plutôt que sur les produits anciens, sans parler des génériques, dont on ne nous parle jamais. Il est peu probable que les traitements non médicamenteux, ou la possibilité de ne pas traiter reçoive une attention égale, même s'il constitue la meilleure option pour un patient donné.

Les laboratoires pharmaceutiques sont donc omniprésents dans le monde de la médecine. Leur influence est importante et fortement présente à tous les niveaux du monde médical. Proche des étudiants tout d'abord et des médecins ensuite, les laboratoires pharmaceutiques manquent de transparence générant un lobbying et des conflits d'intérêts ce que nous développerons par la suite.

### **c. Comment se soustraire à l'influence commerciale : piste de réflexion**

Nous avons donc développé et tenté de démontrer que l'éthique était parfois mise entre parenthèses au profit de considérations commerciales ou sous la pression de rapports de force économiques. Nous allons essayer d'apporter des solutions pour soustraire à l'influence commerciale et ainsi réinjecter la rationalité dans les relations entre les firmes pharmaceutiques et les médecins.

-Faire l'effort de réactualiser ses connaissances et mieux préparer les étudiants :

Dans la mesure où un médecin tient ses connaissances à jour, s'instruit, est capable de discerner les biais, les failles, le manque d'exhaustivité d'une étude, et fait preuve d'esprit critique par rapport à l'information qui lui est livrée, il limite l'influence de la subjectivité et de la pression exercées sur lui par la publicité pharmaceutique au sens large.

Néanmoins, la littérature ne répond pas toujours à la question de savoir quel est l'apport supplémentaire d'un nouveau médicament en termes d'amélioration de la symptomatologie, de survie ou de la qualité de vie pour un patient donné

En pratique une telle compétence de la part du médecin fait donc appel à sa volonté personnelle de s'informer (formation continue, consultation de la littérature) mais surtout à sa capacité de discernement, afin d'éviter l'utilisation de données mal interprétées, ou tronquées. Il serait judicieux de préparer au préalable les étudiants par diverses méthodes (jeux de rôles, simulations) afin de leur apporter un abord critique de l'information qu'ils recevront.

-Développer une liste personnelle de médicaments [42] :

Personne n'a le temps de consulter toutes les données concernant tous les traitements disponibles chaque fois qu'un patient se présente pour des soins, ou de rechercher dans la Bibliothèque Cochrane ( créée en 2010, Cochrane France est constitué sous la forme d'un groupement d'intérêt scientifique, fédérant une équipe de scientifiques interdisciplinaires autour d'un projet commun de recherche et de développement) ou dans une autre source d'information les revues systématiques les plus pertinentes. En réalité, les médecins voient jour après jour de nombreux patients ayant les mêmes problèmes de santé. Bien que les patients soient uniques par leur état de santé général et leurs préférences thérapeutiques, il est possible de développer une liste de médicaments et d'autres traitements qui peuvent la

plupart du temps être utiles pour une majorité de patients atteints d'une maladie donnée. En soins primaires, quelques 50 à 100 médicaments peuvent répondre à presque tous les besoins sanitaires des patients. Il est particulièrement utile de développer une liste personnelle de médicaments pour traiter les problèmes de santé les plus courants de la plupart des patients.

Cinq étapes clé pour des décisions de prescriptions rationnelles :

1. Définissez le problème du patient.
2. Spécifiez votre objectif thérapeutique (c'est à dire ce que vous essayez d'obtenir, en combien de temps ?)
3. Faites un inventaire des traitements possibles. Ceci peut inclure les options médicamenteuses et non médicamenteuses, l'information et le conseil, l'attente vigilante et l'option de ne pas traiter.
4. Choisissez votre traitement P (traitement personnel) en fonction de son efficacité, sa sécurité, son caractère approprié et son coût.
5. Vérifiez que le « traitement P » est approprié

-Utiliser une source d'informations indépendantes [41]

Voici une liste non exhaustive de sources à disposition des médecins :

#### [International Society of Drug Bulletins](#)

Fondée en 1986, ISDB est un réseau de bulletins et revues pharmaceutiques dont les membres sont « financièrement et intellectuellement indépendants de l'industrie pharmaceutique. » ISDB a pour but d'aider à développer des bulletins pharmaceutiques et de faciliter la coopération des bulletins dans différents pays. Pour plus d'informations, visitez <http://www.isdbweb.org>.

#### [The Medical Letter](#)

[Publié aux États-Unis depuis 1959, c'est l'un des bulletins les plus réputés de ce pays.](#) Indépendant de l'industrie pharmaceutique, il fournit des recommandations pratiques et concises, accompagnées d'une information sur les coûts, les effets indésirables et des comparaisons avec d'autres médicaments. En plus de la version papier, il est disponible en ligne et pour les assistants numériques personnels. Il est disponible par abonnement, voir : <http://medletter.com>.

### La Revue Prescrire

Revue de littérature médicale mensuelle indépendante car uniquement financée par les dons de ses lecteurs et non par de la publicité payée par des firmes. Dont la mission est « œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt des patients, par la diffusion de la connaissance et par la formation des soignants »

L'équipe de rédaction de cette revue se tient à publier des synthèses fiables, adaptées aux besoins et faciles à utiliser. Pour ce faire, elle définit des objectifs, coordonne des travaux de documentation, d'écriture et d'expertise, organise les contrôles de qualité internes et externes et met au point la mise en forme finale des textes. Chaque projet est notamment soumis, avant publication, à la critique d'un nombre élevé de « relecteurs ».

### Prescrire International

C'est la version anglophone du bulletin pharmaceutique français. La revue Prescrire fournit des informations indépendantes sur les nouveaux médicaments et les nouvelles indications, les effets indésirables, des comparaisons de coûts, ainsi que des recommandations thérapeutiques. Il est disponible par abonnement et est membre d'ISDB, voir : <http://www.prescrire.org>.

### Drug and Therapeutics Bulletin

Cette publication mensuelle existe au Royaume-Uni depuis 1963 ; elle fournit des évaluations indépendantes et des conseils pratiques sur les traitements individuels et la prise en charge des maladies. Elle est disponible par abonnement, voir : <http://www.dtb.org.uk>.

### Prescriber's Letter

Cette lettre d'information mensuelle et indépendante est publiée aux États-Unis. Elle est disponible sous la forme d'une lettre d'information imprimée, par abonnement, avec des versions en ligne et pour assistants numériques personnels, voir : <http://www.prescribersletter.com>.

### Therapeutics Letter

Cette publication a été créée en 1994 au Canada par le Département de Pharmacologie et Thérapeutique de l'Université de Colombie Britannique « pour fournir aux médecins et aux pharmaciens une information actualisée, basée sur des preuves et pratique sur les traitements médicamenteux rationnels. »

Elle est disponible gratuitement. Cette publication est membre d'ISDB, voir : <http://www.ti.ubc.ca/>.

### Martindale Complete Drug Reference

Publié pour la première fois en 1883, ce manuel de référence couvre les médicaments, les produits vétérinaires et de recherche, la phytothérapie, ainsi que les substances toxiques. Il est disponible en ligne et pour les assistants numériques personnels (payant), voir : <http://www.medicinescomplete.com/mc/>.

### Worst Pills Best Pills

Produit par le Groupe de recherche sur la santé (Health Research Group) de Public Citizen, c'est le seul bulletin des États-Unis qui soit membre d'ISDB. Il est surtout destiné aux patients. La lettre d'information est disponible en ligne et sur papier, par abonnement, voir : <http://worstpills.org>.

-utilisation d'Evidence Based Medicine (EBM)[38]

L'EBM désignait au départ une stratégie d'apprentissage des connaissances cliniques ; mais aujourd'hui elle fait partie intégrante de la médecine et consiste à baser les décisions cliniques, non seulement sur les connaissances théoriques, le jugement et l'expérience qui sont les principales composantes de la médecine traditionnelle, mais également sur des preuves scientifiques tout en tenant compte des préférences du patient.

Par « preuves » on entend les connaissances qui sont déduites de recherches cliniques systématiques, réalisées principalement dans le domaine du diagnostic, du pronostic et du traitement des maladies qui se basent sur des résultats valides et applicables.

Le problème actuel est que le concept d'EBM ne s'applique actuellement qu'à un petit nombre de pathologies, et il faudrait étendre le champ d'action de l'EBM à un grand nombre d'autres maladies pour pouvoir standardiser tous les traitements de toutes les pathologies.

#### **d. Discussion : controverses sur les laboratoires pharmaceutiques**

Nous avons donc vu l'importance du rôle des délégués médicaux et leur influence sur notre prescription et jugement et ce malgré l'accès à des informations et formations indépendantes. On peut se poser alors comme question « pouvons-nous rencontrer des délégués médicaux tout en restant critique ? »

En effet certains observateurs suggèrent que les professionnels de santé peuvent rencontrer des délégués médicaux mais que pour que ce soit productif et éthique un engagement critique est nécessaire. Comme cité auparavant, La revue Prescrire, revue indépendante d'information sur les médicaments, a développé une liste de points de contrôle pour une enquête portant sur le contenu des visites médicales. Elle suggère que les questions posées peuvent servir de base pour une interaction plus critique avec les délégués et qu'il faut demander la fiche technique ou la notice approuvée par les autorités sanitaires afin de comparer son contenu aux propos du délégué médical et d'analyser d'un point de vue critique : l'efficacité, la sécurité, l'utilité du nouveau médicament.

La réactualisation de ses connaissances reste donc principalement l'effort nécessaire à chaque prescripteur afin de tenir ses connaissances à jour de s'instruire et d'être capable de discerner les biais, les failles, le manque d'exhaustivité d'une étude, de critiquer l'information qui lui est livrée et ainsi limiter l'influence de la subjectivité et de la pression exercées sur lui par la publicité pharmaceutique au sens large.

Le problème est que les informations divulguées sur les médicaments sont basées sur les études financées souvent par les firmes pharmaceutiques et n'émanent pas



Enfin, il y a conflit d'intérêt lorsqu'un acteur a des intérêts qui se multiplient, des objectifs antagoniques. Les intérêts financiers influencent alors le jugement professionnel. Ici santé et profit ne font pas bon ménage. Quand on voit le nombre d'effets secondaires importants de certains médicaments qui sont pourtant prescrits et promus par la publicité on se pose alors un certain nombre de questions.

Ces conflits d'intérêts que montrent les pratiques des industries pharmaceutiques soulèvent l'aspect éthique du milieu de la santé. L'industrie cherche sans cesse à augmenter ses profits. Ce qui détermine ses priorités et c'est le principe de toute entreprise.

Mais il n'est pas sans rappeler deux articles du code de déontologie « Art. 10 : l'art médical ne peut en aucun cas, ni d'aucune façon être pratiqué comme un commerce ; Art. 178 : ( ...) Les médecins s'interdiront toute collusion avec les pharmaciens .».

Ce conflit d'intérêt entre les médecins et les firmes pharmaceutiques peut-il finir tôt ou tard, par avoir une répercussion sur la qualité des soins ? Il semble que malheureusement que nous devons répondre oui à cette question. Les deux cas cliniques précédemment détaillés ont conclu chacun à un mésusage du dabigatran, prescrit par des cardiologues qui à priori avaient à leur tour subi une pression médicale et un manque d'information sur le médicament à l'origine de leurs prescriptions.

Mais alors l'industrie pharmaceutique n'a-t-elle pour objectif que sa rentabilité ?

Bien évidemment les firmes gagnent de l'argent mais est-ce un péché ? [38] Grâce à elles des milliers d'emplois existent, des milliers de familles vivent et surtout des milliers de gens sont en meilleure santé.

Les firmes consacrent et dépensent énormément d'argent dans la recherche (et il est vrai approximativement la même proportion de leurs budgets en publicité mais, sans publicité pas de connaissance du produit, sans connaissance du produit, pas de prescription, sans prescription, pas d'argent et sans argent une firme licenciée).

Sans l'argent des firmes pour la recherche clinique, c'est toute la médecine européenne qui périrait et serait vite écrasée par celle des Américains qui, on le sait, trustent de plus en plus les grandes distinctions médicales et les publications dans les revues prestigieuses.

Tout le monde sait que la recherche européenne est en totale déshérence ; les chercheurs sous-payés fuient aux Etats-Unis et les crédits sans cesse rabaissés arrivent tard, quand ils arrivent...

On peut donc conclure à l'importance des intérêts financiers sur la santé humaine. La logique est devenue marchande. C'est une logique de profit dans un domaine qui touche à la personne. La seule manière de concilier les objectifs des firmes et des médecins est donc de garder le patient au centre de leur intérêt.

## V/ CONCLUSION

Véritable problème de santé publique du fait de sa prévalence, la FA non valvulaire touche de plus en plus la population, engendrant de lourds enjeux médico-économiques.

Par ces complications thrombo emboliques fréquentes et sévères, la découverte d'une FA chez un patient impose une évaluation du risque embolique mais aussi hémorragique par les scores CHADS<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED, aboutissant à l'instauration quasi systématique d'un traitement anticoagulant.

Les anticoagulants sont donc au centre de la prise en charge en prévention des complications de la FA et étaient jusqu'en 2009 représentés principalement par les AVK.

L'arrivée des AOD sur le marché bouleversa alors les prescriptions du fait d'un fort lobbying pharmaceutique et l'engouement de molécules d'utilisation plus simple et sans surveillance biologique.

Le dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine (facteur 2a) fut un des premiers de ces AOD à se voir prescrire par les cardiologues mais aussi les médecins généralistes.

La pression toujours plus forte par une communication excessive des laboratoires donna lieu à des prescriptions inappropriées à l'origine de mésusages tels qu'il en a été le cas pour nos deux patientes.

Nous avons pu voir au travers l'étude de nos deux cas cliniques et de la revue de la littérature du dabigatran, qu'un profil de patient à risque se dresse : sexe féminin, âge plus de 75 ans, fonction rénale défaillante, petit poids corporel, risque hémorragique majoré par la présence d'aspirine.

L'importance d'une analyse approfondie par le médecin des résultats des études s'avère donc primordial pour cerner le patient type et avoir une prescription s'en approchant le plus possible.

La médecine générale peut alors là, imposer ces limites du fait de la variété des pathologies et donc des médicaments, demandant au médecin une mise à jour permanente de ses connaissances, parfois compliqué devant la surcharge de travail mais permettant une relation unique généraliste-spécialistes.

---

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] La Revue du praticien 11/03/2013
- [2] Petit lexique de pharmacovigilance- Département hospitalo-universitaire de pharmacologie de Bordeaux -Définitions
- [3] Guidelines for the management of atrial fibrillation: ESC Clinical Practice Guidelines - European Heart Journal 2010; 31: 2369–2429
- [4] 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: ESC Clinical Practice Guidelines - European Heart Journal 2012; 33:2719-2747
- [5] Comment prendre en charge des patients aux profils différents ? Cardiologie pratique cahier 01.02.15 n°1075
- [6] Utilisations des antivitamines K en pratique médicale courante. Recommandations du GEHT année 2000
- [7] Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance. ANSM
- [8] Bon usage des médicaments antivitamine K – actualisation juillet 2012
- [9] Résumé des caractéristiques du produit- ANSM 13.12.2013
- [10] Stratégies anti thrombotiques dans la fibrillation auriculaire. Recommandations ESC, nov 2010
- [11] Rapports sur les AOD- académie nationale de médecine juin 2014
- [12] Les accidents aux AVK : étude rétrospective à propos de 30 cas : The Pan African Medical Journal ; fev 2012
- [13] Accidents des traitements anticoagulants oraux- Encyclopédie médicale Medix 2014
- [14] Prévenir les erreurs liées aux médicaments « Never Events AVK » OMEDIT, dec 2014
- [15] Les 10 médicaments les plus fréquemment déclarés dans les cas d'accidents avec préjudice liés à la médication. Bulletin ISMP Canada fev 2006
- [16] Risk assessment of anticoagulant therapy; National patient safety agency: jan 2006
- [17] Etude Re-Ly – Boehringer Ingelheim PDF 16 mai 2011
- [18] Avis complet Pradaxa HAS 29.02.2012
- [19] Guide d'usage optimal. Rapport explicatif, Anticoagulothérapie par le dabigatran dans la fibrillation auriculaire ; janvier 2012

- [20] Beasley *et al*, 2010, p. 104, 109
- [21] Eikelboom *et al*, 2011
- [22] La lecture critique des meta-analyses [www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/metanalyse/texte2.htm](http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/metanalyse/texte2.htm)
- [23] Efficacy and safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation (circulation.2012; 126:2381-2391)
- [24] European medicines Agency Pradaxa EMA/ 47517/ 2015; EMEA/H/C/ 000829
- [25] HAS, commission de transparence 29.02.2012\*
- [26] Legrand M, Mateo J, Aribaud A et AL: The use of dabigatran in elderly patients Arch Intern Med 2011 ; 171 : 1287-1288
- [27] Jacob JM and Stressman J. New anticoagulant drugs among elderly patients. Is caution necessary? Arch Int Med 2011; 171: 1287-1288
- [28] Dabigatran : risk of bleeding relating to use Safety Advisory of Therapeutic Goods Administration 5 oct 2011
- [29] European Medicine Agency updates on safety on Pradaxa; communiqué de presse du 18 novembre 2011
- [30] Cotton BA, Mc Carthy JJ, Holcomb JB Acutely injured patients on dabigatran: N Engl Med 2011: 365 (21): 2039-40
- [31] Dabigatran : un anticoagulant à l'origine d'hémorragies graves parfois mortelles ; Revue Prescrire ; 32(349) : 835-837 ; 01.11.12
- [32] Comment définir la fibrillation atriale valvulaire- cardio online 17.08.2015
- [32] Comment définir la fibrillation atriale valvulaire. Fauchier et al. Arch Cardiovasc Dis 2015
- [33] Suivre ou ne pas suivre les recommandations : du plus grand danger au moindre mal ; F.Claudot, Y.Juilliere juin 2015
- [34] Les nouveaux anticoagulants sous le feu de la critique. Stéphanie Lavaud ; 3 oct 2015
- [35] Les nouveaux anticoagulants : ANSM, CNAMTS et HAS tapent du poing sur la table. Stéphanie Lavaud 02.12.13
- [36] Définitions amélioration du service médical rendu ; Revue Prescrire Dec 2002/ Tome 22 n°234, p 889
- [37] L'influence des laboratoires pharmaceutiques : médicaments, intérêts financiers et controverses. Cours d'éthique économique- J Ballet ; 02.06.2012

[38] Médecins sous influence ; enquête sur les relations entre les médecins hospitaliers et les firmes pharmaceutiques. Guillaume Krings, Philippe Leroy et Jean Laperche avril 2008-n°44

[39] Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre. Un manuel pratique, OMS, édition originale 2009 ; Peter R Mansfield chapitre 2 « Techniques influençant l'usage des médicaments »

[40] Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre. Un manuel pratique, OMS, édition originale 2009 ; Andy Grey, Jerome Hoffman et Peter R Mansfield chapitre 4 « Visite médicale et délégués médicaux des laboratoires »

[41] Les laboratoires pharmaceutiques qui arrosent le plus les médecins.. Et les médecins les plus arrosés, Sandrine Chauvin ; 18.03.2015

[42] Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre. Un manuel pratique, OMS, édition originale 2009 ; Andy Gray, Bob Goodman, José M. Teran et Barbara Mintzes chapitre 8 « Utiliser une information indépendante pour prescrire »

---

# **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ACCF** : American College of Cardiology Foundation

**ACFA** : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

**ADR** : adrénaline

**AHA** : American Heart Association

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : agence national de sécurité du médicament

**AOC** : anticoagulant d'action directe

**AOD** : anticoagulant oral direct

**ARA2** : antagoniste des recepteurs de l'angiotensine 2

**ASA** : acide acétylsalicylique

**ASC** : aire sous la courbe

**ASMR** : Amélioration du service médical rendu

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**AVK** : anti vitamine K

**BPM** : battements par minute

**CEE** : choc électrique externe

**CGR** : culot de globules rouges

**CHMP** : Comité des médicaments à usage humain

**CNAMTS** : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

**ECG** : électrocardiogramme

**EHRA** : European Heart Rhythm Association

**ESC** : European Society of Cardiology

**FA** : fibrillation atriale

**FDA** : Food and drug administration

**FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche

**GDS** : gaz du sang

**Hb** : hémoglobine

**HBPM** : héparine de bas poids moléculaire

**HRS** : Heart Rythm Society

**HTA** : hypertension artérielle

**IDM** : infarctus du myocarde

**IEC** : inhibiteur enzyme de conversion

**INR**: International Normalised Ratio

**MDRD**: Modification of the Diet in Renal Disease

**NACO** : nouveaux anticoagulants oraux

**NYHA** : New York Heart Association

**PFC** : plasma frais congelé

**PPSB** : prothrombine, proconvertine( facteur) , Stuart , facteur antihémophilique B

**PRISMA**: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses

**PSE** : pousse seringue électrique

**PSUR** : Periodic safety update report

**RR** : risque relatif

**SFC** : société française de cardiologie

**SJBM** : syndicats des jeunes biologistes médicaux

**SMR** : service médical rendu

**TA** : tension artérielle

**TAS** : tension artérielle systolique

**TCA** : temps de céphaline avec activateur

**TGA** : Therapeutic Goods Administration

**TT** : temps de thrombine

**TTR** : time in therapeutic range

**VVC** : voie veineuse centrale

**VN** : valeur normale

VU

NANCY, le **28 juin 2016**

Le Président de Thèse

**Professeur Yves JUILLIERE**

NANCY, le **1<sup>er</sup> juillet 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9151

NANCY, le **7 juillet 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, touchant 1 à 2% de la population générale. Véritable enjeu de santé publique, la FA non valvulaire provoque de nombreuses complications en particulier emboliques, puisque en moyenne le risque d'accidents vasculaires ischémiques (AVC) est multiplié par 5 par rapport à une population en rythme sinusal.

Les anticoagulants utilisés par la prévention des pathologies thrombo-emboliques en cas de FA sont donc indispensables et étaient jusqu'en 2009 représentés principalement par les anti-vitamines K (AVK)

L'arrivée des anticoagulants oraux directs(AOD) dont le dabigatran inhibiteur de la thrombine (2a) bouleversa le marché.

L'engouement des molécules d'utilisation plus simple, sans surveillance d'INR fut alors à l'origine de nombreux mésusages tels qu'il en a été le cas pour nos deux patientes.

Le manque d'informations délivré, des recommandations controversées ont abouti à des prescriptions inappropriées à l'origine du décès de nos deux patientes. La pression toujours plus importante sur les prescriptions médicales demande aujourd'hui aux médecins une volonté de se former et de s'informer quotidiennement afin de réactualiser ses connaissances et de cibler un profil de patients à risque pour ainsi se soustraire à cette influence.

---

TITRE EN ANGLAIS : Misuse of dabigatran from two cases of fatal evolution .

---

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2016

---

MOTS CLEFS : fibrillation atriale (FA ) –anticoagulants oraux directs (AOD) – dabigatran – mésusage- laboratoires pharmaceutiques- recommandations.

---

INTITULÉ et ADRESSE

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

---