



HAL
open science

Enquête à l'officine auprès des patients sous anticoagulants oraux sur les risques hémorragiques et le ressenti vis-à-vis du traitement

Josselin Simon

► **To cite this version:**

Josselin Simon. Enquête à l'officine auprès des patients sous anticoagulants oraux sur les risques hémorragiques et le ressenti vis-à-vis du traitement. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04516878

HAL Id: hal-04516878

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516878>

Submitted on 22 Mar 2024

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2023

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 mars 2023, sur un sujet dédié à :

ENQUÊTE À L'OFFICINE AUPRÈS DES PATIENTS SOUS
ANTICOAGULANTS ORAUX SUR LES RISQUES
HÉMORRAGIQUES ET LE RESSENTI VIS-À-VIS DU
TRAITEMENT

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Josselin SIMON

Né le 15 Avril 1997

Membres du Jury

Président : Mme. Béatrice DEMORE, Professeur des universités, Praticien hospitalier

Juges : M. Julien PERRIN, Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier

Mme. Marie SOCHA, Maître de conférences des universités, Praticien hospitalier

Mme. Katia BARBAROT, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Patrick MENU
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Bernard DANGIEN
Dominique DECOLIN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU* Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN ^H	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique

Cédric BOURA [■]	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT [■]	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAÏ [■]	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS [■]	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD [■]	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT [■]	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD [■]	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN [■]	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER [■]	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL [■]	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER [■]	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT [■]	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAILOU [■]	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

[■] Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon **directeur de thèse**, Monsieur **Julien PERRIN**. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je ne saurai être assez reconnaissant pour votre encadrement, votre disponibilité ainsi que tous les précieux conseils que vous m'avez donnés tout au long de l'écriture de ce travail.

Au **président du jury**, Madame **Béatrice DEMORE**. Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

A Madame **Marie SOCHA**. Lors de la constitution du jury, c'est tout naturellement que j'ai pensé à vous. Après toutes ces années d'études, c'est aujourd'hui un grand plaisir de savoir que vous allez juger ce travail.

A Mesdames **Katia BARBAROT** et **Laure BARBAROT**. Que ce soit lors de mon stage de 6^{ème} année ou durant les 6 mois qui ont suivi, vous avez toujours été exemplaires et d'une extrême gentillesse avec moi. Je vous en serai toujours reconnaissant. Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous m'avez apporté et la confiance dont vous m'avez fait preuve, je suis fier d'avoir pu travailler avec vous. Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de votre officine.

A **Chloé**. Tu partages ma vie depuis de nombreuses années déjà. Lorsque nous nous sommes rencontrés, nous étions encore très jeunes et nous ne savions pas de quoi l'avenir serait fait. Je suis fier du chemin parcouru et c'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout, je t'aime.

A mon frère, **Benoit SIMON**. Merci de m'avoir toujours conseillé tout au long de mes études et de m'avoir aidé à la réalisation de ce travail. J'espère que l'avenir nous réservera de belles choses.

A mon père, **Jean-Pierre SIMON**. Quand est venu le moment de réfléchir à un sujet de thèse, tu m'as été d'une aide précieuse. Nous en discussions beaucoup ensemble et finalement, c'est toi qui m'a soufflé l'idée de ce sujet. J'aurai tant aimé que tu sois encore là pour en voir l'aboutissement. Je te dédie cette thèse.

A **ma famille**. Je remercie ma mère Patricia, ma sœur Emeline, ma grand-mère Régine, monsieur OS, Henriette, Victoria ainsi que Léo et Lenny pour leur soutien infaillible.

A ma **belle famille**. Je souhaite également remercier Karine, Emmanuel et Juliette de m'avoir si bien accepté et d'être là pour moi. Merci pour votre gentillesse.

A mes **meilleur(e)s ami(e)s** : Alexis, Anthony, Claire, Eva, Ghislain, Hugo, Loris, Manon, Martin, Romain, Thomas, Victor et Vincent. Je vous remercie d'être là depuis si longtemps, dans les bons comme dans les mauvais moments. Si je peux m'épanouir aujourd'hui dans ma vie professionnelle, c'est aussi grâce à vous et à tous ces bons moments passés ensemble.

A **Guillaume QUIRIN, Guillaume ZUREK, Valentin et Lucie**. Ce fut un réel plaisir de faire mes études à vos côtés. Merci de les avoir rendues plus agréables, que ce soit sur les bancs de la facultés ou en dehors.

J'ai également une pensée sincère pour l'ensemble des pharmaciens ainsi que toutes les équipes officinales que j'ai pu cotoyer au cours de mes études : la **Pharmacie Burckel Wasels** puis **Mozart** à Maizières-les-Metz, la **Pharmacie du lion** à Hayange et la **Pharmacie de Noisseville**. Je vous remercie de m'avoir si bien formé, avec tant de sympathie et de bienveillance.

Enfin, j'adresse mes remerciements à toutes les personnes qui ont permis la réalisation de cette thèse, c'est-à-dire les **équipes officinales** des **pharmacies Saint Martin-Tartare, Picasso** et de **Noisseville** pour avoir distribué et récupéré les questionnaires mais aussi tous les **patients** qui ont accepté de participer à l'étude.

Table des matières

Introduction.....	1
I. Les anticoagulants oraux.....	3
A. Antagoniste de la vitamine K (AVK).....	3
1. Histoire des AVK.....	3
2. Pharmacodynamie	4
3. Pharmacocinétique	8
a) Absorption.....	8
b) Distribution.....	8
c) Métabolisme.....	8
d) Élimination.....	9
e) Tableau récapitulatif.....	9
4. Structure moléculaire.....	10
5. Indications	10
a) Cardiopathies emboligènes	10
b) Pathologies thromboemboliques veineuses	12
c) Prévention des complications thromboemboliques d'un infarctus du myocarde compliqué.....	13
d) Nouvelles recommandations pour la fluindione (Previscan®).....	13
6. Interactions	14
a) Interactions médicamenteuses	14
(1) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique	14
(2) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique	15
(3) Tableau récapitulatif.....	16
b) Interactions avec les plantes médicinales et l'alimentation.....	17
7. Contre-indications absolues	18
a) Physiopathologiques	18
b) Médicamenteuses	18
8. Modalités de prise.....	19
a) Modalités d'administration	19
b) Conduite à tenir en cas d'oubli.....	19
9. Surveillance biologique	20
B. Anticoagulants oraux directs (AOD)	21
1. Histoire des AOD	21
2. Pharmacodynamie	22
3. Pharmacocinétique	23
a) Absorption.....	23
b) Distribution.....	24
c) Métabolisme.....	24
d) Élimination.....	24
e) Tableau récapitulatif.....	25
4. Structure moléculaire.....	25
5. Indications	26
a) Prévention des accidents thromboemboliques veineux en cas de chirurgie de la hanche ou du genou	26
b) Prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)	27
c) Pathologies thromboemboliques veineuses	28
6. Interactions	29
a) Interactions médicamenteuses	29
b) Interactions avec les plantes médicinales et l'alimentation.....	33
7. Contre-indications absolues	34

a)	Physiopathologiques	34
b)	Médicamenteuses	35
8.	Modalités de prise	36
a)	Modalités d'administration	36
b)	Conduite à tenir en cas d'oubli	37
9.	Surveillance biologique	38
a)	Surveillance de l'hémostase	38
b)	Surveillance de la fonction rénale et hépatique	39
C.	Relai des anticoagulants	40
a)	Relai d'un AVK vers un AOD	40
b)	Relai d'un AOD vers un AVK	41
c)	Relai d'un AOD vers un autre AOD	42
d)	Relai AVK / anticoagulant injectable	42
(1)	Relai d'un anticoagulant injectable vers un AVK	42
(2)	Relai d'un AVK vers un anticoagulant injectable	43
e)	Relai AOD / anticoagulant injectable	43
II.	Les risques hémorragiques	44
A.	Introduction	44
B.	Épidémiologie	46
1.	Hémorragies majeures	46
2.	Hémorragies mineures	48
C.	Facteurs de risque de saignements	49
D.	Gestion des hémorragies	52
1.	Prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK	53
a)	Saignements mineurs	53
b)	Saignements majeurs	54
2.	Prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AOD	55
a)	Saignements mineurs	55
b)	Saignements majeurs sous dabigatran	55
c)	Saignements majeurs sous -XABANs	56
3.	Réintroduction de l'anticoagulation post-hémorragie	57
4.	Conduite à tenir lors d'un acte chirurgical ou invasif	59
a)	Intervention planifiée	59
b)	Intervention non planifiée	59
c)	Tableau récapitulatif	60
III.	Étude	61
A.	Introduction	61
B.	Matériels et méthodes	62
1.	Description de l'étude	62
2.	Critères de jugement	63
3.	Population	64
a)	Critères d'inclusion	64
b)	Critères de non inclusion	64
4.	Recueil de données	64
5.	Analyse statistique	66
C.	Résultats	67
1.	Informations générales	67
a)	Indication (N = 68)	69
b)	Année d'initiation de l'anticoagulant oral (N = 69)	70
c)	Modification du traitement anticoagulant (N = 73)	71
d)	Traitements associés (N = 46) / Antécédents médicaux (N = 58)	72

e) Automédication (N = 71)	73
2. Évaluation de l'observance (N = 73).....	74
3. Effets indésirables (N = 73).....	79
4. Qualité de vie	91
D. Discussion.....	100
Conclusion	107
Bibliographie	109
Annexes.....	119

Liste des abréviations

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antagoniste de la Vitamine K
CAHT	Chiffre d’Affaires Hors Taxe
CCP	Concentré de Complexe Prothrombinique
CCPA	Concentré de Complexe Prothrombinique Activé
C _{max}	Concentration Plasmatique Maximale
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DT2	Diabète de Type 2
dTT	Temps de Thrombine dilué
ECG	Électrocardiogramme
EHRA	Association Européenne du Rythme Cardiaque
EIM	Effets Indésirables Médicamenteux
EP	Embolie Pulmonaire
ESC	Société Européenne de Cardiologie
FA	Fibrillation Auriculaire
FANV	Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire
FDA	Food and Drug Administration
GEHT	Groupe d’Étude sur l’Hémostase et la Thrombose
GFHT	Groupe Français d’Étude sur l’Hémostase et la Thrombose
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HGI	Hémorragie Gastro-Intestinale
HIC	Hémorragie Intracrânienne
HNF	Héparine Non Fractionnée
HTA	Hypertension Artérielle
IDM	Infarctus Du Myocarde
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INR	International Normalized Ratio
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
IRSNa	Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISI	Indice de Standardisation International
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
ISTH	Société Internationale de Thrombose et d’Hémostase
LGO	Logiciel de Gestion d’Officine
MTEV	Maladie Thromboembolique Veineuse
NACO	Nouveaux Anticoagulants Oraux Directs
OMÉDIT Thérapeutique	Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l’Innovation Thérapeutique

P-gP	Glycoprotéine P
PC	Protéine C
PS	Protéine S
PTG	Prothèse Totale du Genou
PTH	Prothèse Totale de la Hanche
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAPL	Syndrome des Antiphospholipides
SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
TCA	Temps de Céphaline Activée
TIH	Thrombopénie Induite par Héparine
TP	Temps de Prothrombine
TQ	Temps de Quick
TT	Temps de Thrombine
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
VKOR	Vitamine K Epoxyde Réductase
WARF	Wisconsin Alumni Research Foundation

Table des figures

Figure 1 : Schématisation de la voie extrinsèque et intrinsèque de la cascade de coagulation (13)	5
Figure 2 : Cycle de la vitamine K, d'après E. Jaspard, 2005.....	7
Figure 3 : Activité électrique en situation normale et en cas de fibrillation auriculaire (33)	11
Figure 4 : Cibles pharmacologiques des AOD d'après Parent et al (1).....	23
Figure 5 : Logigramme de la conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'un AOD (90).....	38
Figure 6 : Relai AVK / AOD (95).....	41
Figure 7 : Relai Apixaban / AVK ou Rivaroxaban / AVK (95)	41
Figure 8 : Relai Dabigatran / AVK (95)	42
Figure 9 : Relai AOD / AOD (95).....	42
Figure 10 : Relai anticoagulant injectable / AOD - AOD / anticoagulant injectable (95)	43
Figure 11 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie majeure sous AVK (99)	54
Figure 12 : Prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AOD (127)	57
Figure 13 : Protocole mis en place au cours de l'étude pour le remplissage et la remise des questionnaires distribués	66
Figure 14 : Répartition de la population selon le sexe	67
Figure 15 : Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge	67
Figure 16 : Répartition de la population selon la situation professionnelle	68
Figure 17 : Répartition des anticoagulants oraux utilisés selon la classe médicamenteuse	69
Figure 18 : Répartition des anticoagulants oraux utilisés en fonction de la spécialité.....	69
Figure 19 : Répartition des différentes indications des anticoagulants oraux	70
Figure 20 : Auto-évaluation de l'observance des patients par l'attribution d'une note sur 10.....	74
Figure 21 : Evaluation de l'observance au sein de la population de patients avec des retards de prise	76
Figure 22 : Coagucheck® INRange	78
Figure 23 : Répartition des différentes formes de saignements	83
Figure 24 : Répartition des différentes formes de saignements par spécialité médicamenteuse	84
Figure 25 : Moment de survenue des effets indésirables par rapport à la prise du traitement anticoagulant.....	86
Figure 26 : Fréquence de survenue des différents effets indésirables.....	87
Figure 27 : Origine des saignements sous anticoagulants oraux.....	89
Figure 28 : Importance d'avoir un traitement facile à prendre pour les patients	91
Figure 29 : Confiance des patients vis-à-vis de l'efficacité du traitement	92
Figure 30 : Satisfaction globale des patients vis-à-vis du traitement	93
Figure 31 : Connaissance des risques et des précautions à prendre vis-à-vis du traitement avant l'instauration.....	95
Figure 32 : Considération par les patients de leur anticoagulant oral dans leur vie quotidienne.....	97
Figure 33 : Connaissance des entretiens pharmaceutiques AVK / AOD par les patients	98
Figure 34 : Intérêt des patients pour les entretiens pharmaceutiques AVK / AOD	99

Table des tableaux

Tableau I - Demi-vie des facteurs de coagulation II, VII, IX et X (18–21)	7
Tableau II - Données pharmacocinétiques des AVK (2,7–9,16)	9
Tableau III - Structure moléculaire des AVK (25)	10
Tableau IV - Principales interactions médicamenteuses des AVK d'après Di Minno et al (46).....	16
Tableau V - Valeur cible de l'INR en prévention des complications thromboemboliques veineuses et artérielles des cardiopathies emboligènes avec prothèses valvulaires mécaniques (26)	21
Tableau VI - Données pharmacocinétiques des AOD (1,2,16,58–60)	25
Tableau VII - Structure moléculaire des AOD (25)	25
Tableau VIII - Posologie des AOD en prévention d'évènements thromboemboliques veineux après prothèse totale de la hanche ou du genou (2,30,58–60)	27
Tableau IX - Posologie des AOD en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FANV (2,30,58–60)	28
Tableau X - Posologie des AOD pour le traitement et la prévention d'évènements thromboemboliques veineux (2,58–60)	29
Tableau XI - Principales interactions médicamenteuses des AOD (47,58–60,73,74,78–81)	32
Tableau XII - Aliments, plantes médicinales et molécules issues du monde végétal modulant l'activité de la P-gP, d'après Di Minno et al (46)	33
Tableau XIII - Modalités de prise des anticoagulants oraux directs (2,30,58–60,76,87,88)	37
Tableau XIV - Définition d'une hémorragie majeure selon l'ISTH (98)	45
Tableau XV - Définition d'une hémorragie grave selon le GFHT et la HAS (99)	46
Tableau XVI - Taux d'hémorragies majeures dans les différents essais cliniques (109)	48
Tableau XVII - Exemples de saignements mineurs retrouvés avec les anticoagulants oraux (27,28,58–60).....	49
Tableau XVIII - Facteurs de risque de saignements (124).....	51
Tableau XIX - Exemples de mesures non pharmacologiques (125)	52
Tableau XX - Exemples d'agents hémostatiques (125)	53
Tableau XXI - Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, selon l'INR mesuré et l'INR cible (99).....	54
Tableau XXII - Dose approximative (mL de produit reconstitué/kg de poids corporel) nécessaire pour normaliser l'INR en fonction de l'INR initial (126)	55
Tableau XXIII - Conduite à tenir en cas d'acte chirurgical ou invasif chez un patient traité par anticoagulant oral, qu'il soit planifié ou non (99,137)	60
Tableau XXIV : Evaluation de l'observance au sein de la population de patients avec des oublis de prise	76
Tableau XXV - Pourcentage d'effets indésirables pour chacune des spécialités	80
Tableau XXVI : Indication des anticoagulants oraux au sein de la population avec saignements	80
Tableau XXVII - Comparaison des résultats d'observance entre les groupes de patients avec et sans saignements	82
Tableau XXVIII - Proportion des différentes spécialités par types de saignements.....	85
Tableau XXIX - Proportion des différents types de saignements pour chacune des spécialités.....	85
Tableau XXX - Répartition des fréquences de survenue des effets indésirables en fonction de la spécialité médicamenteuse	87
Tableau XXXI : Caractéristiques des patients n'étant « pas du tout » ou « légèrement » confiants vis-à-vis de leur traitement anticoagulant	93
Tableau XXXII : Caractéristiques des patients « légèrement » satisfaits de leur traitement anticoagulant.....	94

Introduction

Les anticoagulants oraux sont des médicaments indispensables dans la prise en charge de nombreuses pathologies courantes telles que les thromboses veineuses profondes (TVP), les embolies pulmonaires (EP) ou encore en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Pendant très longtemps, les seuls anticoagulants oraux disponibles sur le marché étaient les antagonistes de la vitamine K (AVK). C'est au milieu des années 2000 avec le mélagatran et le ximélagatran (Exanta®), très vite retirés après leur commercialisation, qu'une nouvelle classe médicamenteuse est apparue sur le marché en Europe, à savoir les anticoagulants oraux directs (AOD), initialement appelés les nouveaux anticoagulants oraux directs (NACO) (1).

Les anticoagulants oraux sont des médicaments très largement prescrits en France. En effet, on estime que 800 000 patients sont traités par AVK et 900 000 par AOD. Entre les années 2000 et 2011, la consommation d'AVK a doublé, avant de diminuer fortement à partir de 2013, ce qui est à mettre en corrélation avec l'arrivée des AOD sur le marché. Fin 2013, 30% des prescriptions d'anticoagulants oraux sont des AOD. Depuis, les prescriptions d'AOD ne cessent d'augmenter, au contraire des AVK (2).

Malgré tout, la prise de ces médicaments n'est pas dénuée de risque, notamment hémorragique, et ils sont impliqués dans la survenue de nombreux accidents iatrogènes. D'après les enquêtes ENEIS 1 et 2, les anticoagulants oraux sont même les principaux responsables d'accidents iatrogènes graves (3). Pour ces raisons, il est donc essentiel de porter une attention toute particulière aux patients, très souvent âgés, traités par des anticoagulants oraux. Les pharmaciens d'officine ont donc leur rôle à jouer dans l'accompagnement de ces patients, notamment par l'intermédiaire des entretiens pharmaceutiques, afin de sécuriser la prise du médicament et de limiter le risque iatrogène.

C'est en ce sens que ce travail a été effectué. Les deux premières parties que nous allons aborder seront de nature bibliographique. Dans un premier temps, nous étudierons les grandes généralités sur les AVK et les AOD afin d'avoir les informations nécessaires pour détecter au mieux les risques liés à la prise de ces médicaments et les prévenir. Nous effectuerons dans un second temps un focus sur le risque hémorragique que présentent les anticoagulant oraux et plus précisément les différents types de saignements observés, les facteurs de risque mais aussi la gestion de ces hémorragies.

La troisième et dernière partie constituera le point central de ce travail et correspondra à notre étude de terrain. L'objectif sera alors d'établir une représentation en vie réelle des différents types de saignements que l'on peut observer chez des patients traités par anticoagulants oraux ainsi que leur fréquence. De plus, nous apporterons une attention toute particulière au ressenti des patients vis-à-vis de leur traitement afin d'évaluer leur qualité de vie.

I. Les anticoagulants oraux

A. Antagoniste de la vitamine K (AVK)

1. Histoire des AVK

Pendant très longtemps, les seuls anticoagulants oraux utilisés dans le monde étaient les AVK, et plus particulièrement la warfarine. Il s'agit d'une molécule ancienne, découverte de façon complètement fortuite au début du 20^{ème} siècle. Cette découverte a eu lieu dans les années 1920, au Canada et dans le Nord des États-Unis, dans de grandes régions agricoles. En effet, des décès de bovins et autres moutons sont survenus et ont été attribués à des hémorragies internes. Alors qu'il n'y avait aucune cause évidente, l'alimentation du bétail a été étudiée pour voir si elle pouvait en être à l'origine. Il est ainsi apparu que ces animaux avaient consommé du mélilot (*Melilotus officinalis*) et plus particulièrement du mélilot moisi. Le nom de « maladie du mélilot » fut alors attribué. Le mélilot contient naturellement une molécule que l'on appelle la coumarine, mais elle est peu toxique. A cette époque, aucune molécule potentiellement responsable n'est identifiée ou même encore isolée. Deux vétérinaires, Schofield et Roderick ont néanmoins démontré l'efficacité d'une transfusion de sang de bovin sain pour éviter la mort des animaux. La seule recommandation de l'époque était alors d'éviter de donner du foin moisi de mélilot au bétail.

Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard qu'un chercheur, Karl Link, essaya d'isoler la substance active retrouvée dans les moisissures de mélilot qui était responsable des hémorragies présentées par le bétail. Après 6 années de travail, lui et son équipe ont réussi à cristalliser la molécule, le 3,3'-méthylène-bis[4-hydroxycoumarine], plus connue sous le nom de dicoumarol. Cette molécule s'est oxydée dans le mélilot moisi, ce qui est à l'origine de la « maladie du mélilot » découverte auparavant.

En 1945, Link a eu l'idée d'utiliser cette molécule comme rodenticide (substance utilisée pour tuer les rongeurs). Selon lui, le dicoumarol agissait trop lentement pour présenter une bonne efficacité. Il développe ainsi différents dérivés de la coumarine pour pouvoir identifier la plus efficace. Il constate alors qu'une d'entre elles semble être plus efficace que les autres. C'est ainsi que la warfarine est née. Elle tire d'ailleurs son nom de la Wisconsin

Alumni Research Foundation (WARF), qui a financé ces recherches. La warfarine est mise sur le marché en 1948 comme rodenticide.

Dès 1941-1942, Link avait connaissance de l'activité anticoagulante du dicoumarol. Il avait d'ailleurs remarqué que la structure moléculaire entre le dicoumarol et la vitamine K, découverte en 1935 au Danemark par Henrik Dam, présentait une grande similarité. Il a ainsi mené des expériences qui ont permis de mettre en évidence que l'action du dicoumarol est réversible suite à la prise de vitamine K. C'est à partir de 1950 que Link recommande une utilisation sur l'Homme, mais il fait face à une certaine réticence. Deux faits vont alors aller dans son sens. Le premier est un article dans le « *Journal of the American Medical Association* ». Le second est une présentation au collège américain d'angiologie. La warfarine est alors commercialisée en 1954 aux États-Unis. Le président de l'époque, Dwight D. Eisenhower, a d'ailleurs été traité avec de la warfarine suite à une crise cardiaque en 1955 (4–6).

En France, la warfarine a été commercialisée sous le nom de Coumadine® par le laboratoire Bristol-Myers Squibb le 19 janvier 1960. Depuis, une autre molécule dérivée de la coumarine a été synthétisée, l'acénocoumarol, commercialisée en France le 19 novembre 1994 par le laboratoire Merus labs luxco II SARL sous le nom de Mini-Sintrom® puis le 19 mars 1995 sous le nom de Sintrom®. Enfin, dans la classe médicamenteuse des AVK, nous retrouvons également une molécule dérivée de l'indane-dione, à savoir la fluindione. Cette dernière, qui est principalement utilisée en France, a été commercialisée le 19 septembre 1995 par le laboratoire Merck sous le nom commercial de Previscan® (7–12).

2. Pharmacodynamie

Pour permettre la coagulation, le foie synthétise des facteurs de coagulation, au nombre de 13, désignés par des chiffres romains. La majorité de ces derniers sont des proenzymes, qui seront, lors de l'activation de la cascade de coagulation (figure 1), transformés en formes actives. Dès qu'ils sont activés, les facteurs de coagulation sont désignés par leur chiffre romain accompagné de la lettre « a ». Certains facteurs de coagulation ne sont pas des proenzymes comme le FI, le FV et le FVIII. Même s'ils ne sont pas des proenzymes, ils ont un rôle à part entière dans la cascade de coagulation (figure 1). En

effet, le FV et le FVIII sont respectivement des cofacteurs pour le FXa et le FIXa. Néanmoins, pour pouvoir exercer cette action, le FV et le FVIII doivent être préalablement activés par la thrombine (FIIa) (2,13).

Les deux voies de la cascade coagulation, extrinsèque et intrinsèque (figure 1), ont la même finalité. La thrombine (FIIa) protéolyse le fibrinogène (FI) et permet de libérer deux peptides, les fibrinopeptides A et B. Cela forme alors des monomères de fibrine qui polymérisent et donnent un premier réseau de fibrine instable, fragile et soluble. Le FIIa va également permettre d'activer le facteur XIII. Ce FXIIIa a pour finalité de former des liaisons covalentes entre les monomères de fibrines existants, surtout entre les domaines D, donnant un réseau de fibrine solide et stable. Ce dernier piège, à ce moment-là, des globules rouges et est alors qualifié de « thrombus rouge », point final de l'hémostase (13).

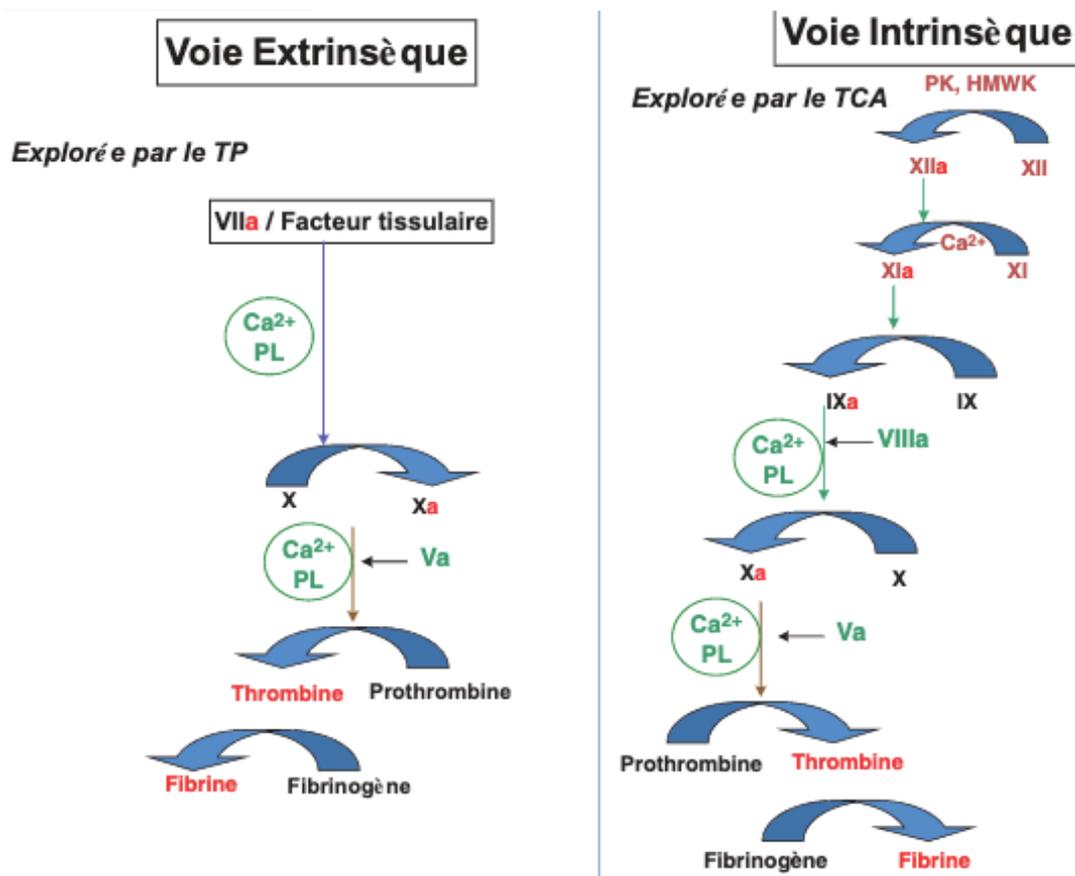


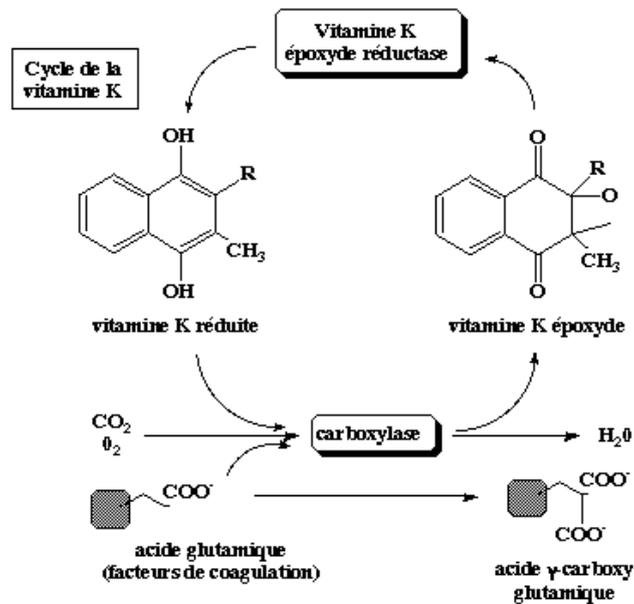
Figure 1 : Schématisation de la voie extrinsèque et intrinsèque de la cascade de coagulation (13)

Les facteurs de coagulation sont donc essentiels à la bonne réalisation de l'hémostase. La synthèse de 4 d'entre eux (FII, FVII, FIX et FX) et de deux inhibiteurs, la protéine C (PC) et la

protéine S (PS), qui inhibent le FVIIIa et le FVa, est dite « vitamine K-dépendante ». Ces derniers présentent des résidus glutamyl en C-terminal. Sous l'influence d'une enzyme, la γ -glutamyl carboxylase, une glycoprotéine membranaire, ils sont transformés en résidus glutamyl γ -carboxylés rendant ainsi les facteurs II, VII, IX et X ainsi que la PC et la PS actifs. Une fois activés, ils pourront alors, en présence de calcium, se fixer aux phospholipides et permettre la cascade de coagulation. Pour ce faire, cette enzyme nécessite un cofacteur, la vitamine K réduite. Au cours de la γ -carboxylation, la vitamine K est oxydée et forme un époxyde. Une enzyme cruciale du cycle de la vitamine K est la vitamine K époxyde réductase (VKOR). Elle permet de régénérer la vitamine K sous sa forme réduite et permet donc de nouvelles γ -carboxylations (figure 2) (13–15).

Le mécanisme d'action des AVK consiste donc à inhiber cette vitamine K époxyde réductase. Ainsi, la vitamine K sous sa forme réduite n'est plus générée et il ne peut plus y avoir de γ -carboxylations des facteurs de coagulation II, VII, IX et X, ce qui forme des PIVKA, pour « Protein induced by vitamin K antagonist », non fonctionnels (14).

Il existe un polymorphisme génétique pour la cible des AVK, la VKOR. La présence du génotype muté, VKORC1, entraîne une hypersensibilité aux AVK. Ainsi, un patient présentant le génotype VKORC1 a besoin de doses d'entretien plus faibles en AVK. La fluindione est une molécule très peu utilisée dans le monde, hormis en France. De ce fait, il y a très peu d'études concernant l'impact de ce génotype sur l'anticoagulation induite par la fluindione. En effet, les principaux essais retrouvés dans la littérature concernent la warfarine. C'est pourquoi, en 2011, une étude française a cherché à déterminer cet impact. Elle a ainsi permis de montrer que le génotype muté VKORC1, avec la prise de fluindione, entraîne une anticoagulation précoce et que le temps nécessaire pour avoir un premier INR (International Normalized Ratio) dans l'intervalle thérapeutique est significativement réduit. Ce génotype est particulièrement retrouvé dans la population asiatique (16,17).



E. Jaspard (2005)

Figure 2 : Cycle de la vitamine K, d'après E. Jaspard, 2005

Les AVK sont des médicaments ayant un effet anticoagulant indirect. Comme ils agissent sur la synthèse des facteurs de coagulation et non pas sur ceux déjà existants, ce sont des médicaments qui présentent un délai d'action de 2 à 3 jours, avec une efficacité optimale à partir du 5^{ème} jour, lorsque les facteurs de coagulation déjà synthétisés sont éliminés (2). En effet, le facteur limitant correspond à la demi-vie d'élimination des facteurs de coagulation et plus particulièrement des facteurs II, VII, IX et X. Leur demi-vie peut être très variable (tableau I). Par exemple, celle de la thrombine (FIIa) est longue, de 50 à 120 heures, expliquant le délai d'action retardé de ces médicaments (18–21).

Tableau I - Demi-vie des facteurs de coagulation II, VII, IX et X (18–21)

Facteurs de coagulation	Demi-vie
Facteur II	50 à 120 heures
Facteur VII	4 à 6 heures
Facteur IX	24 heures
Facteur X	36 à 48 heures

Ainsi, en situation d'urgence, les AVK ne pourront être utilisés qu'en relai d'un anticoagulant injectable (2).

3. Pharmacocinétique

a) Absorption

Les AVK sont des molécules liposolubles. De ce fait, elles vont présenter une bonne biodisponibilité par voie orale, environ 60% pour l'acénocoumarol et 100% pour la warfarine et la fluindione. L'absorption se fait rapidement par le tube digestif (2,7–9,16).

b) Distribution

Les acides faibles sont des substances qui présentent, en raison d'un pKa faible, compris entre 3,5 et 6, une fixation aux protéines plasmatiques importante (22). Or, la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione présente respectivement des pKa de 5, 5,05 et 4,19 (23–25). Ces molécules seront donc sous forme ionisée au pH plasmatique (N : 7,38 à 7,42) et auront un taux de fixation aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine, très important (22). Ce dernier est de 97% pour la warfarine et la fluindione et de 98,7% pour l'acénocoumarol (2,7–9,16).

En raison de leur faible poids moléculaire et de leur lipophilie, les AVK sont des molécules qui peuvent diffuser à travers la barrière hémato placentaire et sont donc tératogènes. Elles peuvent également passer dans le lait maternel (2,7–9,16).

c) Métabolisme

Concernant la biotransformation des AVK, cette dernière est hépatique par l'intermédiaire du cytochrome P450 et notamment les isoformes CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 et CYP3A4 (2,7–9,16).

Cette métabolisation est dépendante de facteurs génétiques, responsable d'une grande variabilité interindividuelle de réponse au traitement. Il existe deux polymorphismes du cytochrome CYP2C9, particulièrement retrouvés dans la population caucasienne et responsables d'une modification du métabolisme des AVK. Il s'agit des allèles CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Cela a pour conséquence de diminuer la métabolisation des molécules et donc d'augmenter leur concentration. On parle de métaboliseurs intermédiaires s'il s'agit d'un

génotype hétérozygote muté et de métaboliseurs lents en cas de génotype homozygote muté. Les patients porteurs de l'allèle *2 ou *3 de CYP2C9, ont besoin d'une posologie d'entretien plus faible en warfarine que les patients porteurs de l'allèle sauvage, CYP2C9*1 (16,17).

d) Élimination

L'élimination des AVK se fait essentiellement par voie urinaire sous forme inchangée ou sous forme de métabolite. L'acénocoumarol est également éliminée à hauteur de 29% dans les selles. Les AVK ont donc des caractéristiques pharmacocinétiques très proches. Néanmoins, un facteur qui varie selon les molécules est la demi-vie. L'acénocoumarol, considérée comme AVK à demi-vie courte, présente une demi-vie comprise entre 8 et 11 heures. Elle est de 35 à 45 heures pour la warfarine et de l'ordre de 31 heures pour la fluindione. Il est également important de rappeler que les AVK sont des molécules à marge thérapeutique étroite. Cela signifie que la zone thérapeutique est très proche, soit de la zone de non-efficacité, se caractérisant par un risque thrombotique, soit de la zone toxique, se caractérisant par un risque hémorragique (2,7–9,16).

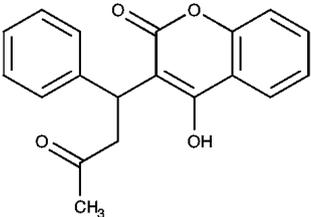
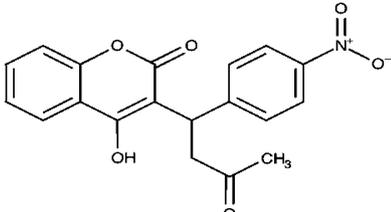
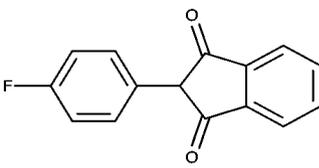
e) Tableau récapitulatif

Tableau II - Données pharmacocinétiques des AVK (2,7–9,16)

Molécules	Absorption	Taux de fixation aux protéines plasmatiques	Métabolisation	Demi-vie	Élimination
Warfarine	Digestive	97%	Hépatique	35 à 45h	Urinaire
Acénocoumarol	Digestive	98,7%	Hépatique	8 à 11h	Urinaire / fécale
Fluindione	Digestive	97%	Hépatique	31h	Urinaire

4. Structure moléculaire

Tableau III - Structure moléculaire des AVK (25)

AVK sur le marché	Warfarine	Acénocoumarol	Fluindione
Structure moléculaire			

5. Indications

Les AVK présentent de nombreuses indications, validées par différents essais cliniques et retrouvées dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils sont notamment indiqués en cas de cardiopathies emboligènes, de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) et en prévention des complications thromboemboliques post-infarctus du myocarde. Les AVK sont, dans 80% des cas, prescrits dans le cadre d'un traitement chronique (cardiopathies notamment). Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) étant surtout utilisés pour le traitement et la prévention des TVP et des EP (26).

a) Cardiopathies emboligènes

Les AVK sont tout d'abord prescrits en cas de cardiopathies emboligènes et plus particulièrement pour certaines pathologies valvulaires, mitrales principalement, ou en cas de port de prothèses valvulaires. Les AVK sont également essentiels dans la prise en charge des troubles du rythme cardiaque dont la fibrillation auriculaire (FA) (2,26–29).

La FA est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque puisqu'elle concerne 1% de la population générale et notamment plus de 10% des sujets de plus de 80 ans. La prescription d'AVK est alors nécessaire puisqu'il s'agit d'une situation emboligène. En effet, les atriums cardiaques (ou oreillettes), dans une situation normale, se contractent de façon régulière, entre 60 et 100 battements par minute (30,31). Dans le cas d'une FA, qui est une tachycardie irrégulière, c'est-à-dire une arythmie, l'activité électrique supraventriculaire est rapide et anarchique (figure 3). Les contractions sont beaucoup plus rapides, entre 400 et 600

battements par minute et le cœur semble alors comme immobile. Les atriums perdent donc de leur efficacité hémodynamique, ce qui perturbe le remplissage des ventricules et provoque une irrégularité des contractions ventriculaires. La fréquence cardiaque peut ainsi atteindre 150 battements par minute, voire plus et ces irrégularités vont alors favoriser la stagnation de sang au sein de l'atrium, gauche notamment, augmentant le risque de formation de thrombus. Ce thrombus peut ensuite être expulsé vers l'aorte ascendante et donc passer dans l'artère carotide commune droite ou gauche et entraîner un AVC (30–32).

Cette activité électrique auriculaire anarchique est représentée sur l'électrocardiogramme (ECG), point clé du diagnostic, avec dans la majorité des cas, une absence d'onde P visible et QRS le plus souvent irréguliers (figure 3) (32).

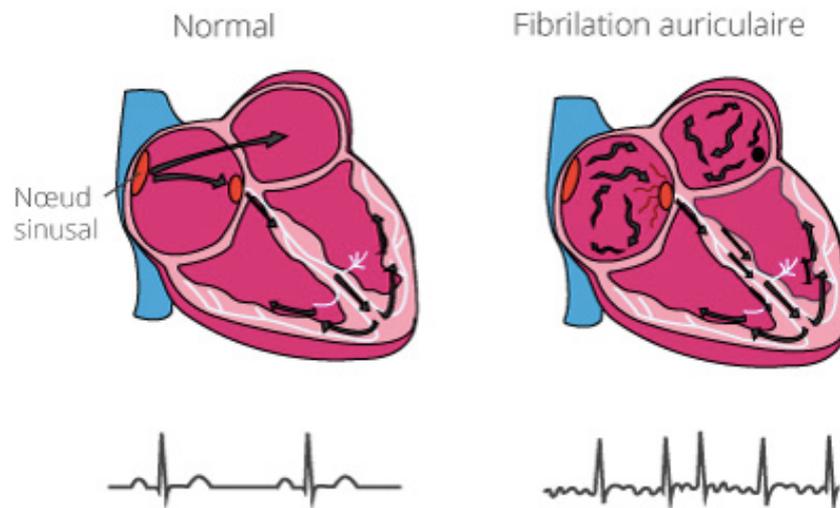


Figure 3 : Activité électrique en situation normale et en cas de fibrillation auriculaire (33)

Les AVK sont alors prescrits pour prévenir la formation de ces caillots et donc prévenir un éventuel AVC. On estime que 20 à 30 % des AVC sont secondaires à une FA. Pour cette indication, le service médical rendu (SMR) est important pour la warfarine (Coumadine® 2 et 5mg) et l'acénocoumarol (Sintrom® 4mg et Mini-sintrom® 1mg) et modéré pour la fluindione (Previscan® 20mg) (30,31).

b) Pathologies thromboemboliques veineuses

Les AVK sont également indiqués dans le traitement des MTEV, à savoir les TVP et leur complication potentiellement mortelle, l'EP (2,26–29).

La MTEV est la conséquence de la formation d'un thrombus endoluminal pouvant causer une obstruction veineuse partielle ou totale dans l'ensemble de l'arbre veineux, même si cela est plus fréquent au niveau des membres inférieurs car le débit sanguin y est plus faible (34,35). Le thrombus formé peut alors se détacher et migrer, via la circulation sanguine, dans une artère pulmonaire, entraînant alors une EP (35). Cette dernière est une urgence médicale. De ce fait, les AVK, en raison d'un délai d'action long (2 à 3 jours), ne pourront être utilisés qu'en relai d'un autre traitement anticoagulant, qu'il soit oral avec les anticoagulants oraux directs, ou parentéral avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), une héparine non fractionnée (HNF) ou le fondaparinux (Arixtra®) (30,36). Il est important d'être sensible aux signes évocateurs de l'EP tels que la douleur thoracique exacerbée à l'inspiration, la dyspnée ou encore la toux avec hémoptysie, même si ces derniers sont variables d'un individu à un autre, surtout en ce qui concerne l'intensité (37). Néanmoins, comme la symptomatologie est peu spécifique, l'EP est sous-diagnostiquée. Selon une étude, 15,9% des décès au cours d'une hospitalisation sont causées par une EP mais moins de la moitié d'entre elles ont été diagnostiquées avant le décès (38).

La TVP présente plusieurs étiologies possibles. En effet, cela peut être due à une stase veineuse (alitement, immobilisation,...), une hypercoagulabilité ou encore une altération de la paroi vasculaire, notamment en cas de pathologies inflammatoires ou de cathétérismes (34).

La MTEV est une pathologie fréquente en France avec une incidence annuelle de 183 cas pour 100 000 personnes (38). Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique puisque selon Santé publique France, la MTEV cause chaque année près de 130 000 hospitalisations et 12 000 décès par EP (35).

Après un épisode de MTEV, il est possible de faire des récives. De ce fait, les AVK sont aussi importants pour la prévention des récives (2,26–29). Que ce soit en traitement curatif

ou en prévention d'éventuelles récurrences, le SMR est également important pour la warfarine et l'acénocoumarol et modéré pour la fluindione (30).

c) Prévention des complications thromboemboliques d'un infarctus du myocarde compliqué

Comme pour la prise en charge des MTEV, les AVK sont utilisés pour prévenir les complications thromboemboliques d'un infarctus du myocarde (IDM) compliqué, en relai de l'héparine. Le SMR est important pour la warfarine et l'acénocoumarol et modéré pour la fluindione (26–30).

d) Nouvelles recommandations pour la fluindione (Previscan®)

Depuis le 1^{er} décembre 2018, la spécialité Previscan® ne peut plus faire l'objet d'une initiation de traitement. Seul le renouvellement du traitement pour des patients équilibrés sous fluindione est autorisé (39).

Pour cause, la survenue de réaction immuno-allergique avec la fluindione, notamment dans les 6 premiers mois de traitement. En 2010, la revue prescrire signalait déjà de nombreux effets indésirables immuno-allergiques avec la fluindione. Plusieurs réactions d'hypersensibilité ont ainsi été signalées notamment des atteintes cutanées, hépatiques ou rénales souvent associées à de la fièvre (40).

Plusieurs cas ont été décrits dans la littérature. Par exemple, le cas d'un homme de 44 ans présentant le syndrome DRESS (Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) après 5 jours de traitement par fluindione. La situation s'est améliorée suite à l'arrêt du médicament et la prise de corticoïdes, confirmant l'imputabilité de la fluindione. (41). Des néphropathies interstitielles ont également été décrites, toutes réversibles à l'arrêt du traitement et l'instauration d'une corticothérapie, ainsi que de rares cas de pustulose exanthématique aiguë (42–44).

6. Interactions

a) Interactions médicamenteuses

Les AVK, médicaments à marge thérapeutique étroite, présentent beaucoup d'interactions médicamenteuses. Ainsi, le pharmacien se doit d'être vigilant lors de la délivrance de médicaments chez un patient sous AVK. Elles peuvent être d'ordre pharmacocinétique ou d'ordre pharmacodynamique.

(1) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique

Plusieurs médicaments peuvent impacter la pharmacocinétique des AVK. Tout d'abord, comme ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, s'il y a une prise concomitante d'autres médicaments à forte fixation aux protéines plasmatiques, cela pourrait par compétition, augmenter la fraction libre d'AVK (forme active), et donc augmenter leur effet. Il y aura donc une augmentation du risque hémorragique. Des exemples de médicaments à fortes fixations aux protéines plasmatiques sont par exemple les sulfamides hypoglycémifiants, les fibrates, ou encore les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (2,16,27–30).

Comme les AVK sont fortement métabolisés par le cytochrome P450, nous retrouvons des interactions médicamenteuses avec les médicaments inducteur ou inhibiteur du CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2, ... Les inhibiteurs enzymatiques, comme les antifongiques azolés, les macrolides ou les antiprotéases peuvent donc augmenter l'effet des AVK alors que les inducteurs enzymatiques, peuvent diminuer leur effet. Les inducteurs enzymatiques sont notamment représentés par la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et autres anticonvulsivants (16,27–30).

La prise associée d'AVK et de statines est très fréquente (1 patient sur 3), notamment chez les patients avec un risque cardiovasculaire élevé. L'initiation d'une statine au cours du traitement par AVK entraîne une augmentation mineure de l'effet anticoagulant, avec une augmentation de l'INR de + 0,15 à + 0,65, nécessitant un contrôle individuel et une éventuelle adaptation de posologie (45). Ce résultat s'explique tout d'abord par le fait que les statines

présentent un léger effet inhibiteur du CYP3A4 et que certaines d'entre elles comme la simvastatine, la fluvastatine ou l'atorvastatine sont métabolisés par les CYP3A4 et CYP2C9, perturbant le métabolisme des AVK. Ce potentiel d'interactions est néanmoins moindre avec la pravastatine ou la rosuvastatine (46).

L'activité des AVK semble également être augmentée suite à la prise d'antibiotiques, comme les fluoroquinolones, cyclines ou certaines céphalosporines. Néanmoins, dans un contexte inflammatoire, infectieux et en fonction de l'âge et de l'état du patient, il est difficile de déterminer la cause du déséquilibre de l'INR. Il est donc conseillé de réaliser des contrôles de l'INR plus fréquent dans ces situations (16,30).

(2) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique

D'autres molécules, de par leur mécanisme d'action, impactent la pharmacodynamie des AVK et augmentent le risque hémorragique. C'est le cas des médicaments antiagrégants plaquettaires mais aussi des médicaments avec un effet antiagrégant plaquettaire comme les AINS, dont l'aspirine (46). Ces derniers sont fréquemment utilisés et particulièrement en automédication. Il est important de rappeler aux patients sous AVK que l'automédication est à proscrire et qu'il est primordial de demander conseil à son médecin ou son pharmacien avant la prise de tout médicament d'automédication (2).

Les antidépresseurs de la famille des ISRS (Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) ou encore IRSNa (Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de noradrénaline) sont des antidépresseurs associés à un risque hémorragique plus important en cas de prise concomitante d'AVK. Pour cause, l'altération de l'agrégation plaquettaire qu'ils peuvent induire. De plus, la fluoxétine et la fluvoxamine sont reconnus comme étant des inhibiteurs enzymatiques faibles à modérés, pouvant ainsi augmenter l'effet des AVK (47).

(3) Tableau récapitulatif

Tableau IV - Principales interactions médicamenteuses des AVK d'après Di Minno et al (46)

Médicaments	Type d'interaction	Mécanisme	Risque
Macrolides (érythromycine, clarithromycine...)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4	Hémorragique
Antifongiques azolés (itraconazole, voriconazole, fluconazole, kétoconazole, posaconazole, ...)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2	Hémorragique
Antiprotéases (ritonavir, saquinavir)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4	Hémorragique
Hypocholestérolémiants (simvastatine, atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, pravastatine)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4	Hémorragique
Antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...)	Pharmacocinétique	Inducteur CYP3A4	Thrombotique
Antituberculeux (rifampicine)	Pharmacocinétique	Inducteur CYP3A4, CYP2C9	Thrombotique
Antirétroviraux (névirapine, étravirine)	Pharmacocinétique	Inducteur CYP3A4	Thrombotique
Antiagrégants plaquettaires (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	Pharmacodynamique	Inhibition de l'agrégation plaquettaire	Hémorragique
AINS (aspirine, ibuprofène...)	Pharmacocinétique et Pharmacodynamique	Forte fixation aux protéines plasmatiques (déplacement des AVK) + Effet antiagrégant plaquettaire par inhibition de l'activation plaquettaire	Hémorragique
ISRS et IRSNa (fluoxétine, citalopram, escitalopram, paroxétine, fluvoxamine, venlafaxine...)	Pharmacodynamique et pharmacocinétique	Atteinte de l'agrégation plaquettaire + Inhibiteur CYP3A4 (fluoxétine et fluvoxamine)	Hémorragique

b) Interactions avec les plantes médicinales et l'alimentation

Un autre élément pouvant impacter l'activité des AVK est l'alimentation et notamment l'apport en vitamine K. Ainsi, l'apport élevé de vitamine K diminue l'effet des AVK et l'INR alors qu'à l'inverse, une diminution de l'apport en vitamine K augmente l'effet des AVK et l'INR.

Certains aliments sont riches en vitamine K. Il s'agit des choux, navets, asperges, brocolis, épinards, laitue et autres abats comme le foie de veau (2,16). Néanmoins, l'apport de vitamine K par l'alimentation est primordial. La consommation suffisante de vitamine K permet de réduire le risque d'INR infra-thérapeutique et diminue l'influence de la consommation accidentelle d'aliments riches en vitamine K sur l'INR. En effet, selon une étude hollandaise, les patients consommant une faible quantité de vitamine K ont trois fois plus de risque d'avoir un INR infra-thérapeutique en cas d'apport brutal de vitamine K au-delà de 100 µg/jour par rapport aux patients qui ont une consommation régulière normale ou élevée en vitamine K. Les patients sous AVK doivent donc avoir les mêmes recommandations diététiques que le reste de la population, à savoir une alimentation variée, équilibrée et régulière, riche en fruits et en légumes et ne surtout pas supprimer les aliments contenant de la vitamine K (48).

Le jeûne et la dénutrition doivent être évités chez les patients traités par AVK. En effet, l'hypoalbuminémie qui en résulte diminue la fixation des AVK aux protéines plasmatiques, ce qui augmente leur effet anticoagulant (2).

Le jus de pamplemousse, puissant inhibiteur enzymatique, perturbe le métabolisme hépatique des AVK. La consommation doit alors être limitée pour éviter des risques de surdosage et donc d'hémorragies. De même, le millepertuis, puissant inducteur enzymatique, utilisé en phytothérapie pour les manifestations dépressives transitoires et légères, doit également être proscrit pour éviter cette fois-ci un risque de sous-dosage, c'est-à-dire un risque thrombotique (2).

Il est important de garder à l'esprit que de nombreuses plantes peuvent potentialiser l'effet des AVK. Il faut donc toujours être attentif à la consommation de compléments

alimentaires chez les patients sous anticoagulants oraux et plus particulièrement avec les AVK, pour lesquels les interactions sont plus nombreuses. Par exemple, l'ail, le boldo, le bouleau, le marronnier d'inde, le ginkgo, ou encore la lécithine de soja perturbent l'action des AVK. Des cas d'accidents hémorragiques sous AVK ont aussi été détectés avec des compléments alimentaires à base d'huile de poisson, riches en oméga 3 (2,49,50).

7. Contre-indications absolues

a) Physiopathologiques

Chez la femme enceinte, mis à part de rares cas où la prise est nécessaire, comme dans le cas de port d'une prothèse valvulaire cardiaque, les AVK ne doivent pas être utilisés. Il faut alors préférer l'utilisation d'une HNF ou d'une HBPM. En effet, selon le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), les AVK augmentent le risque de morts fœtales *in utero* et doublent le nombre de fausses couches spontanées. Ils sont aussi responsables d'un effet malformatif sur le fœtus, principalement entre la 6^{ème} et la 9^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque est alors estimé entre 4 et 7% en cas d'exposition aux AVK durant cette période. Après la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, ils sont responsables de troubles du système nerveux central (SNC) dans 1 à 2% des cas (27–29,51).

La warfarine et l'acénocoumarol passent très peu dans le lait maternel. Les quantités ingérées par le lait sont négligeables. Ainsi, ces deux molécules peuvent être utilisées au cours de l'allaitement. Par contre, la fluindione est fortement retrouvée dans le lait maternel. Elle est donc contre-indiquée en cas d'allaitement (28,52–54).

La métabolisation des AVK est fortement dépendante de la fonction hépatique puisqu'elle se fait par l'intermédiaire des cytochromes P450. Les AVK sont alors contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère. Ils le sont aussi en cas d'hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients retrouvés (27–29).

b) Médicamenteuses

Concernant les contre-indications absolues avec d'autres médicaments, les AVK sont tout d'abord contre-indiqués avec le miconazole, antifongique azolé, que ce soit *per os* ou sous forme buccale (Daktarin®, Loramyc®). En effet, il s'agit d'un puissant inhibiteur

enzymatique, responsable d'une diminution du métabolisme hépatique des AVK, qui augmente leur effet anticoagulant.

Nous retrouvons également une contre-indication absolue avec le Millepertuis (*Hypericum perforatum*), puissant inducteur enzymatique, qui augmente le métabolisme hépatique des AVK et diminue leur effet anticoagulant.

Enfin, la dernière contre-indication absolue concerne l'association des AVK avec les AINS pyrazolés comme la phénylbutazone ou avec l'acide acétylsalicylique en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal ou si elle est utilisée à des doses antalgiques/antipyrétiques ($\geq 500\text{mg}$ par prise et/ou $< 3\text{g}$ par jour) ou anti-inflammatoires ($\geq 1\text{g}$ par prise et/ou $\geq 3\text{g}$ par jour). En effet, cette association augmenterait considérablement le risque hémorragique (2,27–30).

8. Modalités de prise

a) Modalités d'administration

Au moment de l'initiation du traitement, l'acénocoumarol et la warfarine sont généralement instaurés aux doses respectives de 4 mg/jour et de 5 mg/jour, l'instauration de fluindione n'étant plus recommandée depuis 2018. La posologie sera ensuite adaptée, par quart ou demi comprimé en plus ou en moins, en fonction de la valeur de l'INR (2).

Les comprimés peuvent être pris de façon indifférenciée pendant ou en dehors des repas. La prise se fait le soir, à heure fixe. Cela permet d'éviter toute fluctuation d'efficacité et d'adapter, si nécessaire, la posologie le jour même du contrôle de l'INR (réalisé le matin) (2).

b) Conduite à tenir en cas d'oubli

En cas d'oubli, la prise peut être rattrapée jusqu'à 8 heures après l'heure habituelle. Au-delà de ce délai, il est recommandé de ne pas reprendre la dose oubliée et de poursuivre le traitement le lendemain à l'heure habituelle. La dose suivante ne doit en aucun cas être doublée pour compenser l'oubli (26).

9. Surveillance biologique

Au cours d'un traitement par AVK, le suivi repose sur l'INR. L'INR dérive du temps de Quick (TQ), c'est-à-dire le temps de coagulation d'un plasma en présence d'un réactif, la thromboplastine. Il est exprimé en secondes et explore la voie extrinsèque de la coagulation (2,16).

Nous retrouvons la formule suivante :

$$\text{INR} = (\text{TQ}_{\text{patient}} / \text{TQ}_{\text{témoin}})^{\text{ISI}}$$

L'indice de standardisation internationale (ISI) dépend de la thromboplastine utilisée. Il permet de normaliser les résultats de l'INR et donc de réduire la variabilité inter-laboratoire, permettant un meilleur suivi. En l'absence de traitements ou d'autres pathologies, l'INR est de 1. Plus la valeur de l'INR augmente et plus l'effet de l'AVK est présent (16).

Après l'initiation du traitement, le premier contrôle de l'INR doit se faire en général après la 3^{ème} prise d'AVK, soit le 4^{ème} jour au matin (27–29).

Le second contrôle dépend du résultat du premier. Selon les cas, il peut se faire entre 3 et 6 jours après le premier INR. Ensuite, il est mesuré 1 à 2 fois par semaine jusqu'à ce qu'il atteigne l'intervalle thérapeutique. Une fois stabilisé, il sera contrôlé une fois par mois minimum (27–29).

A chaque introduction, modification ou suppression d'un autre traitement ou après chaque modification de posologie, l'INR doit être contrôlé au bout de 3 jours, puis 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation (27–29).

La valeur cible de l'INR varie selon l'indication. Que ce soit en cas de MTEV, de FA, de prévention des complications thromboemboliques d'un IDM voir même en cas de prothèses valvulaires tissulaires, l'INR doit se situer entre 2 et 3, soit un INR cible de 2,5. Néanmoins, en cas de prévention des complications thromboemboliques veineuses et artérielles des cardiopathies emboligènes avec prothèses valvulaires mécaniques, l'INR cible est plus élevé. Il est variable selon le type de prothèse et les facteurs de risque du patient (tableau V) (26).

Tableau V - Valeur cible de l'INR en prévention des complications thromboemboliques veineuses et artérielles des cardiopathies emboligènes avec prothèses valvulaires mécaniques (26)

Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse	Facteurs de risque du patient*	
	Aucun	≥ 1
Faible : prothèse ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2,5	3
Élevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille	3,5	4
Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3,5

*Facteurs de risque : prothèse en position mitrale, tricuspide ou pulmonaire ; antécédents thromboemboliques ; sténose mitrale quel que soit le degré ; troubles du rythme cardiaque tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale ; fraction d'éjection < 35% ; oreillette gauche de plus de 50 mm

Un INR inférieur à la valeur cible indique que l'effet anticoagulant est insuffisant. Il y a donc un risque thrombotique. Inversement, si l'INR est supérieur à la valeur cible, l'anticoagulation est trop importante, ce qui reflète un risque hémorragique (2).

B. Anticoagulants oraux directs (AOD)

1. Histoire des AOD

Pendant très longtemps, les seuls anticoagulants oraux sur le marché étaient les AVK. Ce sont des médicaments anciens, très bien connus, mais dont on connaît les inconvénients et les limites, comme une marge thérapeutique étroite, de nombreuses interactions, que ce soit avec d'autres médicaments ou avec l'alimentation, ainsi qu'une surveillance biologique régulière. C'est pour l'ensemble de ces raisons que la volonté de développer de nouveaux anticoagulants, d'action directe, avec moins d'inconvénients, s'est manifestée.

Même si cette nouvelle classe médicamenteuse n'a qu'une dizaine d'années en France, leur histoire est en fait très ancienne. La thrombine correspond au facteur de coagulation IIa dans la cascade de coagulation. Elle permet notamment de transformer le fibrinogène en fibrine insoluble et donc de permettre la coagulation. La première molécule connue pour avoir une action directe anti-IIa (antithrombine) est l'hirudine. Elle a été découverte par Haycraft en 1884 dans la salive de sangsue médicinale, *Hirudo medicinalis*. L'utilisation en médecine de cette sangsue remonte à la plus haute antiquité, mais c'est au XIX^{ème} siècle qu'elle connaît son apogée. C'est au milieu de ce même siècle que l'animal sera de moins en moins utilisé, en

raison du nombre important de décès par hémorragies, problème important posé par l'hirudine, d'autant plus qu'il n'y avait pas d'antidote (1,6).

C'est par la connaissance de l'hirudine que de nouveaux anticoagulants oraux directs se sont développés. Parmi eux, nous retrouvons deux classes distinctes. Tout d'abord, la classe des -GATRANs, anti-IIa (figure 4), représentée par le dabigatran, molécule commercialisée sous le nom commercial de Pradaxa® par le laboratoire Boehringer Ingelheim International en 2008. Le dabigatran est retrouvé en 3 dosages : 75 mg, 110 mg et 150 mg (1,55).

La seconde classe médicamenteuse correspond aux -XABANs, anti-Xa, représentée par le rivaroxaban et l'apixaban notamment. Le rivaroxaban a été commercialisé en 2009 par le laboratoire Bayer sous le nom commercial de Xarelto®. Trois dosages sont disponibles : 10 mg, 15 mg et 20 mg. L'apixaban a lui été commercialisé en 2012 par le laboratoire Bristol-Myers Squibb Pharma sous le nom commercial Eliquis®. Deux dosages sont disponibles : 2,5 mg et 5 mg (1,56,57).

2. Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action des AOD diffère de celui des AVK. En effet, contrairement aux AVK qui empêchent la γ -carboxylation et donc l'activation de facteurs de coagulation dits vitamine K dépendants, les AOD vont inhiber de façon directe certains facteurs de coagulation, sans intervention de l'antithrombine, contrairement aux héparines ou au fondaparinux.

Le rivaroxaban et l'apixaban vont inhiber de façon directe, spécifique et réversible le facteur Xa (figure 4). Ils permettent donc d'inhiber en amont, un acteur central de l'hémostase et ainsi de bloquer les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de coagulation. Quant au dabigatran, il s'agit d'un inhibiteur direct, compétitif et réversible du facteur IIa (figure 4), c'est-à-dire de la thrombine. Il empêche notamment la transformation du fibrinogène en fibrine (1,2,16,58–60).

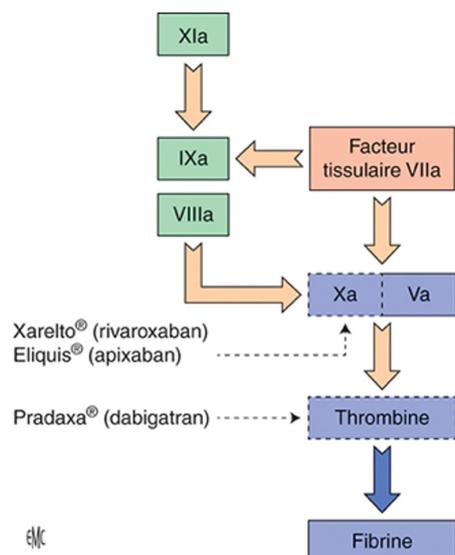


Figure 4 : Cibles pharmacologiques des AOD d'après Parent et al (1)

3. Pharmacocinétique

a) Absorption

Les AOD sont rapidement absorbés par voie orale. Ils sont des substrats de la glycoprotéine-P (P-gP). La P-gP est un transporteur d'efflux retrouvé au niveau des membranes plasmiques de nombreuses cellules dans l'ensemble de l'organisme, mais plus particulièrement au niveau des hépatocytes, entérocytes, cellules tubulaires rénales, barrière hémato-encéphalique, hémato-testiculaire et hémato-placentaire. Elle empêche le passage de nombreux principes actifs au sein de ces cellules ou à l'inverse elle en favorise l'élimination. Par exemple, au niveau intestinal, elle limite l'absorption des médicaments administrés *per os*. La P-gp sera donc source de nombreuses interactions médicamenteuses (61).

Dans la spécialité Pradaxa®, le dabigatran se trouve sous la forme d'une prodrogue, à savoir le dabigatran étéxilate. En effet, seule la forme étéxilate peut se fixer à la P-gp. Après administration orale, le dabigatran étéxilate est donc absorbé au niveau intestinal puis complètement hydrolysé par des estérases dans le foie et le plasma sous sa forme active, le dabigatran. Ce dernier possède une biodisponibilité faible, d'environ 6,5%, ce qui nécessite l'administration de doses plus importantes pour avoir une concentration suffisante en principe actif. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est rapidement obtenue, entre 0,5 et 2 heures (1,2,16,60).

Le rivaroxaban est rapidement absorbé, avec une C_{max} obtenue entre 2 et 4 heures. Son absorption orale est très bonne puisque la biodisponibilité est d'environ 80% (1,16,58).

Enfin, l'apixaban présente également une absorption digestive rapide, avec une C_{max} obtenue entre 3 et 4 heures. La biodisponibilité est d'environ 50% (1,16,59).

b) Distribution

Le rivaroxaban et l'apixaban présentent une fixation aux protéines plasmatiques assez importante, respectivement entre 92% et 95% et de 87% environ. A l'inverse, le dabigatran présente une faible fixation aux protéines plasmatiques, estimée entre 34 et 35% (1,58–60).

En ce qui concerne le passage de ces molécules à travers la barrière foeto placentaire, un effet potentiellement tératogène ou encore un passage dans le lait maternel, très peu d'études et de données sont disponibles. Il faut donc rester prudent en cas de grossesse ou d'allaitement et d'utilisation conjointe d'AOD. Dans ce cas, il serait également intéressant de contacter le CRAT dans le but d'enrichir ces connaissances (2).

c) Métabolisme

Le métabolisme de l'apixaban et du rivaroxaban est essentiellement hépatique par l'intermédiaire des cytochromes P450 et principalement les CYP3A4 et CYP2J2, contrairement au dabigatran qui n'est pas du tout métabolisé par les cytochromes P450 (1,2,16,58–60).

d) Élimination

La demi-vie du dabigatran est de 12 à 14 heures. Son élimination est majoritairement rénale, par voie urinaire, sous forme inchangée (80%). Les 20% restants seront glucuron-conjugués et éliminés par voie biliaire (1,2,16,60).

Le rivaroxaban présente une demi-vie de 5 à 13 heures. Les 2/3 de la dose administrée sont métabolisés par le foie. La moitié sera ensuite éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale. Le 1/3 restant correspond à une élimination rénale sous forme inchangée (1,2,16,58).

Les voies d'élimination de l'apixaban sont nombreuses, à savoir rénale, fécale et biliaire. Ainsi, 25% de la dose administrée est retrouvée sous forme de métabolites, issus de la métabolisation hépatique, dans les selles majoritairement. Le reste sera éliminé sous forme inchangée, à hauteur de 30%, par voie rénale principalement. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 12 heures (1,2,16,59).

En raison de leur demi-vie courte, les AOD nécessitent une très bonne observance. Un oubli de prise pourrait effectivement impacter considérablement le traitement (2).

e) Tableau récapitulatif

Tableau VI - Données pharmacocinétiques des AOD (1,2,16,58-60)

Molécule	Absorption	Biodisponibilité	C _{max}	Fixation aux protéines plasmatiques	Métabolisation	Demi-vie	Élimination
Dabigatran	Digestive (dépendante de la P-gP)	6,5%	0,5 à 2h	34-35%	/	12 à 14h	Majoritairement rénale
Rivaroxaban	Digestive (dépendante de la P-gP)	80%	2 à 4h	92-95%	Hépatique (CYP3A4)	5 à 13h	Métabolisation (2/3) Rénale (1/3)
Apixaban	Digestive (dépendante de la P-gP)	50%	3 à 4h	87%	Hépatique (CYP3A4)	12h	Métabolisation (2/3) Rénale (1/3)

4. Structure moléculaire

Tableau VII - Structure moléculaire des AOD (25)

Principaux AOD	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Structure moléculaire			

5. Indications

a) Prévention des accidents thromboemboliques veineux en cas de chirurgie de la hanche ou du genou

A la fin des années 2000, lorsque les AOD ont commencé à être commercialisés, leurs indications étaient essentiellement orthopédiques, dans la prévention d'accidents thrombotiques chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée totale de la hanche ou du genou (2,16,30). En France, chaque année, pas moins de 200 000 arthroplasties de la hanche ou de genou sont réalisées (62). Après chaque intervention chirurgicale, il existe un risque thrombotique pour le patient. Ce risque est accru en cas de chirurgie orthopédique. Un thrombus peut ainsi se former dans les veines et causer une TVP voire une EP (63). Depuis 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS), mesure les événements thromboemboliques survenant après la pose d'une prothèse totale de hanche (PTH) ou du genou (PTG). Par exemple, entre 2015 et 2017 ce sont plus de 700 établissements de santé qui ont été évalués, avec une incidence d'évènements thromboemboliques veineux à la baisse sur cette période (64). Les AOD sont donc utilisés pour prévenir ces complications graves mais néanmoins évitables. D'après les recommandations actuelles, en cas de chirurgie de la hanche, l'anticoagulation doit être poursuivie au moins jusqu'au 35^{ème} jour post-opératoire avec le rivaroxaban et le dabigatran et durant 32 à 38 jours avec l'apixaban (30,63,65). Après une chirurgie du genou, l'anticoagulation préventive doit être poursuivie pendant 10 à 14 jours (tableau VIII) (30). Selon la commission de la transparence de la HAS, les HBPM, le fondaparinux (Arixtra®) ou les AOD peuvent être utilisés en première intention dans cette indication. Les AOD tels que le rivaroxaban et l'apixaban présentent, d'après des études pivots, une efficacité supérieure à l'énoxaparine, une HBPM, pour cette indication. Le dabigatran est lui beaucoup plus dépendant des caractéristiques du patient, notamment sur le plan rénal, bien que son efficacité ne soit pas inférieure à l'énoxaparine. C'est pour cela que le dabigatran présente un SMR de niveau modéré pour cette indication, alors qu'il est de niveau important pour l'apixaban et le rivaroxaban (30,66).

Tableau VIII - Posologie des AOD en prévention d'évènements thromboemboliques veineux après prothèse totale de la hanche ou du genou (2,30,58-60)

Molécule	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)	
			Initiation (J0) le jour de l'intervention (1 à 4 heures après la fin de l'intervention)	Dose d'entretien à partir de J1
Posologie	•10 mg par jour	•2,5 mg 2 fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> •Une gélule de 110mg •Ou une gélule de 75 mg si insuffisance rénale modérée, âge \geq 75 ans ou association au vérapamil, à l'amiodarone ou à la quinidine* 	<ul style="list-style-type: none"> •2 gélules de 110 mg en une seule prise par jour •Ou 2 gélules de 75 mg en une seule prise par jour si insuffisance rénale modérée, âge \geq 75 ans ou association au vérapamil, à l'amiodarone ou à la quinidine*
Durée du traitement	<ul style="list-style-type: none"> •35 jours Si chirurgie de la hanche •14 jours Si chirurgie du genou 	<ul style="list-style-type: none"> •32 à 38 jours Si chirurgie de la hanche •10 à 14 jours Si chirurgie du genou 		<ul style="list-style-type: none"> •28 à 35 jours Si chirurgie de la hanche •10 jours Si chirurgie du genou

*Voir paragraphe « interactions médicamenteuses »

b) Prévention de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)

Depuis que les AOD sont sur le marché, leurs indications n'ont cessé d'évoluer. Mis à part leur utilisation à la suite d'une pose de prothèse totale de la hanche ou du genou, ils sont également indiqués, comme les AVK, en prévention d'un AVC ou d'embolie systémique en cas de FANV. Pour cette indication, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, sont au moins aussi efficaces que les AVK, ce qui a été confirmé par les études RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE. Selon ces mêmes études, il faut néanmoins rester prudent quant à l'utilisation des AOD chez des patients à risques (personnes âgées de plus de 75 ans, insuffisants rénaux / hépatiques, faible poids corporel) (2,67,68). Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau IX. Le SMR de l'indication pour les 3 molécules est important (30). Il est nécessaire de rappeler

que ces médicaments n'ont pas montré une bonne efficacité en cas de pathologies valvulaires. Dans cette situation, les AVK restent le traitement de référence (2,16).

Tableau IX - Posologie des AOD en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FANV (2,30,58–60)

Molécule	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> •20 mg par jour •Ou 15 mg par jour si insuffisance rénale sévère ou modérée 	<ul style="list-style-type: none"> •5 mg 2 fois par jour •Ou 2,5 mg 2 fois par jour si âge ≥ 80 ans +/- ≤ 60 kg +/- créatininémie ≥ 133 µmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> •150 mg 2 fois par jour •Ou 110 mg 2 fois par jour si âge ≥ 80 ans ou association au vérapamil*
Durée du traitement	<ul style="list-style-type: none"> •Longue durée, adapter selon balance bénéfique/risque 	<ul style="list-style-type: none"> •Longue durée, adapter selon balance bénéfique/risque 	<ul style="list-style-type: none"> •Longue durée, adapter selon balance bénéfique/risque

*Voir paragraphe interaction médicamenteuse

c) Pathologies thromboemboliques veineuses

Contrairement aux AVK qui présentent un délai d'action de 2 ou 3 jours, empêchant alors leur utilisation en phase aiguë de TVP ou d'EP, les AOD ont un délai d'action rapide (2 heures environ). Ainsi, deux d'entre eux, l'apixaban et le rivaroxaban, peuvent être utilisés dans des situations aiguës sans avoir besoin d'une héparine au préalable. Néanmoins, pour le dabigatran, il est nécessaire d'avoir au moins 5 jours de couverture par une HBPM avant son instauration, sans chevauchement (2,34). Pour la suite, de façon analogique aux AVK, les AOD sont également indiqués en prévention des récives suite à une phase aiguë de TVP ou d'EP (2). L'efficacité est jugée comme équivalente entre les deux classes médicamenteuses (69,70). Le choix doit alors se faire en fonction du patient et en l'absence de certaines contre-indications (insuffisance rénale notamment). A l'heure actuelle, les AOD sont à favoriser par rapport aux AVK pour les patients souffrant d'une TVP ou d'une EP (34).

Le médecin prescripteur doit, selon les facteurs de risque du patient, déterminer la durée de l'anticoagulation nécessaire pour prévenir d'éventuelles récives. Les facteurs de risque à prendre en compte sont par exemple l'âge, les comorbidités (cancers, maladies inflammatoires) ou encore des antécédents de MTEV. De manière générale, la durée de l'anticoagulation est de 3 mois. En fonction de ces facteurs de risque, une prise prolongée

peut être envisagée (34). La MTEV associée à un cancer augmente considérablement la morbi-mortalité des patients. Dans cette situation, une anticoagulation de 6 mois minimum est recommandée et il est préférable de la poursuivre tant que le cancer est actif (71,72). Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau X.

Dans tous les cas, la poursuite d'un traitement anticoagulant doit se faire au cas par cas selon le bénéfice apporté par l'anticoagulation et le risque de saignement induit (34,71).

En raison de leur place importante, la commission de la transparence de la HAS a attribué aux AOD un SMR important pour cette indication (30).

Tableau X - Posologie des AOD pour le traitement et la prévention d'événements thromboemboliques veineux (2,58–60)

Molécule	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> •15 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines Puis à partir de J22 : <ul style="list-style-type: none"> •20 mg par jour •Ou 15 mg par jour si insuffisance rénale sévère ou modérée Si traitement prolongé de plus de 6 mois : <ul style="list-style-type: none"> •10 mg par jour •Ou 20 mg par jour si risque élevé de TVP ou EP 	<ul style="list-style-type: none"> •2 comprimés de 5mg 2 fois par jour pendant 7 jours Puis à partir de J8 : <ul style="list-style-type: none"> •5 mg 2 fois par jour Si traitement prolongé de plus de 6 mois : <ul style="list-style-type: none"> •2,5 mg 2 fois par jour 	<ul style="list-style-type: none"> Après 5 jours d'anticoagulation parentérale : •150 mg 2 fois par jour •Ou 110 mg 2 fois par jour si âge ≥ 80 ans ou association au vérapamil*

*Voir paragraphe interactions médicamenteuses

6. Interactions

a) Interactions médicamenteuses

Bien qu'ils présentent certains avantages par rapport aux AVK, les AOD ne sont pas dépourvus d'interactions médicamenteuses (73).

Comme nous avons pu le voir au cours de l'étude de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, les AOD sont des substrats de la P-gP et du CYP3A4 (sauf le dabigatran).

De ce fait, la prise concomitante d'AOD et d'inhibiteurs de la P-gP et / ou du CYP3A4 augmente leur biodisponibilité et majore le risque hémorragique. C'est le cas des antifongiques azolés, des macrolides, des antiprotéases comme le ritonavir, ou encore de la quinidine. Cette activité inhibitrice est également retrouvée avec le vérapamil et le diltiazem, des inhibiteurs calciques bradycardisants, ou encore des anti-arythmiques tels que l'amiodarone ou la dronedarone, des médicaments prescrits en cas de fibrillation auriculaire notamment. Les AOD ont une AMM pour cette indication, en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. Il s'agit donc d'une association médicamenteuse qui peut être retrouvée en routine. La connaissance de cette interaction demeure donc primordiale pour le médecin et le pharmacien (16,73,74).

Après une greffe d'organe solide, de nombreux patients développent une MTEV ou une FANV. L'incidence de thromboembolie veineuse est par exemple de 7 à 9,1% après une transplantation rénale avec un risque de récurrence élevé. En comparaison, l'incidence de FANV est de 3,6 à 7,3% après une greffe rénale, 33 à 39% après une transplantation pulmonaire et de 0,3 à 24% après une transplantation cardiaque. Les AOD sont donc une alternative aux AVK pour ces patients. Néanmoins, il y a très peu d'études cliniques concernant l'impact des principaux médicaments immunosuppresseurs utilisés pour prévenir le rejet du greffon, à savoir la ciclosporine ou le tacrolimus, des anticalcineurines. Ce sont des inhibiteurs à la fois du CYP3A4 et de la P-gP et eux-mêmes métabolisés par cette isoenzyme du cytochrome P450, pouvant ainsi entrer en compétition avec les AOD. Une étude menée sur 12 patients, recevant une co-administration de 10 mg d'apixaban et 100 mg de ciclosporine ou 10 mg d'apixaban et 5 mg de tacrolimus, n'a pas montré de modification pharmacocinétique cliniquement significative de l'apixaban. Cette enquête ne permet pas de tirer des conclusions puisqu'elle doit être confirmée sur un échantillon plus important de volontaires, mais elle permet d'apporter une première approche sur une interaction médicamenteuse peu étudiée jusqu'alors (75–77).

Nous retrouvons également une interaction des AOD avec les médicaments inducteurs de la P-gP et / ou du CYP3A4 comme les antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), la rifampicine ou encore certains antirétroviraux comme l'étravirine ou la névirapine, des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (78–80). A

l'inverse de ce que nous venons de développer, ces médicaments diminuent la biodisponibilité et donc l'efficacité des AOD et augmentent le risque thrombotique (16,73,74).

Bien que l'attention soit surtout portée sur les interactions pharmacocinétiques, les interactions d'ordre pharmacodynamique sont autant, voire même plus à risque de causer des saignements. Il faut rester prudent lors de la co-administration d'AOD avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter ce risque, comme les antiagrégants plaquettaires ou autres anticoagulants (45). Par exemple, un antiagrégant plaquettaire, comme le clopidogrel, augmente la C_{max} du dabigatran de 40% et allonge le temps de saignement avec le rivaroxaban (46). L'interaction avec les AINS, les ISRS ou les IRSNa, en raison de leur impact sur l'agrégation plaquettaire, ne doit pas non plus être négligée, en sachant que les AINS sont également très agressifs pour la muqueuse gastroduodénale et peuvent favoriser les saignements digestifs (45,58–60,73).

Le patient sous AOD doit être informé de ce risque et doit éviter par conséquent la prise d'aspirine (acide acétylsalicylique) ou d'autres AINS en automédication. Le traitement antalgique/antipyrétique de première intention étant le paracétamol (2).

Ces différentes interactions, lorsqu'elles ne sont pas contre-indiquées, nécessitent une importante surveillance clinique, surtout quand elles majorent le risque hémorragique (16). Dans certaines situations, une adaptation de la posologie des AOD est même nécessaire (tableau VIII, IX et X).

Tableau XI - Principales interactions médicamenteuses des AOD (47,58–60,73,74,78–81)

Médicaments	Type d'interaction	Mécanisme	Risque
Macrolides (érythromycine, clarithromycine, ...)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4 et P-gP	Hémorragique
Antifongiques azolés (itraconazole, voriconazole, fluconazole, kétoconazole, posaconazole, ...)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4 et P-gP	Hémorragique
Inhibiteurs calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4 et P-gP	Hémorragique
Anti-arythmiques (amiodarone, dronédarone)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4 et P-gP	Hémorragique
Antiprotéases (ritonavir, saquinavir, ...)	Pharmacocinétique	Inhibiteur CYP3A4 et P-gP	Hémorragique
Quinidine (antipaludique)	Pharmacocinétique	Inhibiteur P-gP	Hémorragique
Antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, ...)	Pharmacocinétique	Inducteur CYP3A4 et P-gP	Thrombotique
Antituberculeux (rifampicine)	Pharmacocinétique	Inducteur CYP3A4 et P-gP	Thrombotique
Antirétroviraux (étravirine, névirapine)	Pharmacocinétique	Inducteur CYP3A4	Thrombotique
Antiagrégants-plaquettaires (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	Pharmacodynamique et Pharmacocinétique (ticagrelor)	Inhibition de l'agrégation plaquettaire + Inhibiteur CYP3A4 et P-gP (ticagrelor)	Hémorragique
AINS (aspirine, ibuprofène...)	Pharmacodynamique	Effet antiagrégant plaquettaire par inhibition de l'activation plaquettaire	Hémorragique
ISRS et IRSNa (fluoxétine, paroxétine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, venlafaxine...)	Pharmacodynamique et Pharmacocinétique	Atteinte de l'agrégation plaquettaire + Inhibiteur CYP3A4 (fluoxétine et fluvoxamine)	Hémorragique

b) Interactions avec les plantes médicinales et l'alimentation

Au cours de notre démonstration, nous avons vu que les AVK présentait d'importantes interactions alimentaires. Les AOD, au contraire, ne sont pas impactés par l'alimentation, ce qui est un avantage (1).

On estime que 40% des patients sous traitement anticoagulant oral ont déjà eu recours à de la médecine alternative, comme la prise de plantes médicinales. Néanmoins, beaucoup de patients n'ont pas connaissance du risque d'interaction avec leur traitement. De plus, rares sont ceux qui en informent leur médecin. Or, en phytothérapie, les interactions médicamenteuses existent, comme c'est le cas avec le Millepertuis (*Hypericum perforatum*), puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gP, qui doit donc être évité avec les AOD car il peut diminuer leur activité (74).

Certaines plantes médicinales ou autres aliments ont une action *in vitro* sur l'activité de la P-gP (tableau XII) et pourraient ainsi impacter la pharmacocinétique des AOD. Cependant, il n'existe pas d'étude démontrant cette potentielle interaction (46).

Tableau XII - Aliments, plantes médicinales et molécules issues du monde végétal modulant l'activité de la P-gP, d'après Di Minno et al (46)

Inhibiteur	Inducteur
Apigénine (persil, romarin, passiflore, camomille...)	Génipine (fruit de <i>Genipa americana</i> / <i>Gardenia jasminoides</i>)
Berbérine (<i>Berberis aristata</i>)	Lait de soja
Capsaïcine (Piment (<i>Capsicum annuum</i>))	Mangue
Curcuma (<i>Curcuma longa</i>)	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
Fisétine (Fustet commun (<i>Cotinus coggygria</i>))	Quercétine (sarrasin, oignons rouges, câpres...)
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Racine de réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
Honokiol (Magnolia (<i>Magnolia officinalis</i>))	Scutellaire (<i>Scutellaria sp</i>)
Jus de raisin	Sucralose
Poivre noir	
Rutine (câpre, olive noire, framboise, cassis, asperge, sarrasin...)	
Soja (<i>Glycine max</i>)	
Thé vert (<i>Camellia sinensis</i>)	

D'autres plantes médicinales, de par leur action pharmacodynamique, pourraient augmenter le risque hémorragique avec les AOD. C'est le cas par exemple du ginkgo (*Ginkgo biloba*), du soja (*Glycine max*), du thé vert (*Camellia sinensis*) ou encore du curcuma (*Curcuma longa*), bien qu'aucune interaction cliniquement significative n'ait été décrite jusqu'alors (49).

7. Contre-indications absolues

a) Physiopathologiques

Les AOD présentent différentes contre-indications. Certaines seront communes à l'ensemble de la classe médicamenteuse et d'autres sont spécifiques à certaines molécules. Une première contre-indication que l'on retrouve pour l'ensemble des AOD est l'insuffisance hépatique et autres atteintes hépatiques puisque leur pharmacocinétique est très fortement dépendante du foie (2,58–60).

Le dabigatran, majoritairement éliminé par voie rénale (80%), est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Concernant l'apixaban et le rivaroxaban, leur élimination rénale étant moins importante, ils doivent être utilisés avec précaution et à faible dose dans cette situation. Ils sont déconseillés en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min) (2,58–60).

Mis à part l'insuffisance hépatique ou rénale, les AOD sont également contre-indiqués dans l'ensemble des situations qui présentent un risque majeur d'hémorragie comme un ulcère gastroduodéal, des néoplasies malignes, une lésion cérébrale ou rachidienne, une intervention chirurgicale, une hémorragie intracrânienne, des varices œsophagiennes, des malformations artérioveineuses, un anévrisme vasculaire ou une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale (16,30,58–60).

Une hypersensibilité à une des substances actives voire à l'un des excipients ou le port d'une prothèse valvulaire cardiaque sont aussi des contre-indications aux AOD. En effet, dans cette dernière situation, ce sont les AVK qui doivent être utilisés (58–60).

Selon le CRAT, peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des AOD au cours de la grossesse ou en cas d'allaitement. Ils sont donc déconseillés dans ces situations.

Chez la femme enceinte, un traitement anticoagulant par voie parentérale (HNF ou HBPM) sera préféré (2,16,82,83).

En 2019, l'ANSM a indiqué que les AOD ne sont plus recommandés chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) (84). Le SAPL est une maladie systémique auto-immune rare caractérisée par la présence d'anticorps antiphospholipides. Ce syndrome entraîne un risque important de thrombose veineuse et artérielle (85). Les anticoagulants oraux sont donc prescrits en prévention du risque thrombotique. Des études comparatives ont démontré que le risque de récurrence de thrombose est plus élevé chez les patients sous rivaroxaban par rapport aux patients sous AVK (respectivement 9,5% contre 2,8%) (86). L'hypothèse que les autres AOD pourraient aussi majorer ce risque a été émise. Ainsi, un traitement par AVK est préférable (84).

b) Médicamenteuses

La principale interaction médicamenteuse qui doit être évitée correspond à la co-administration d'AOD à d'autres médicaments anticoagulants. Hormis dans une situation de relais, l'association d'un AOD à un AVK, une héparine (HBPM, HNF), au fondaparinux voire même à un autre AOD est contre-indiquée en raison d'un risque hémorragique trop important (16,30).

De par leur effet antiagrégant plaquettaire et le risque d'ulcère digestif qu'ils induisent, les AINS et notamment l'aspirine, sont contre-indiqués avec les AOD à des doses anti-inflammatoires ou à des doses antalgiques / antipyrétiques en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal (2).

Des contre-indications concernent plus particulièrement le dabigatran. En effet, il ne devra pas être associé à des inhibiteurs puissants de la P-gP par voie systémique tels que le kétoconazole, l'itraconazole, la ciclosporine, le tacrolimus ou encore la dronédarone qui pourraient majorer le risque hémorragique par augmentation de la concentration du dabigatran (2,60).

8. Modalités de prise

a) Modalités d'administration

En fonction de l'indication et de la molécule, il peut y avoir une à deux prises par jour pour les anticoagulants oraux directs, ce qui peut ainsi compliquer la bonne observance du patient (2).

Les AOD sont retrouvés sous forme de gélules comme pour le dabigatran ou sous forme de comprimés pour l'apixaban et le rivaroxaban (30). Les comprimés d'Eliquis® et de Xarelto® peuvent être écrasés et mélangés dans de l'eau ou de la compote de pomme pour les patients qui présentent des difficultés à avaler les comprimés entiers. Ils peuvent aussi, si nécessaire, être administrés par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique (2,58,59,76). Par contre, les gélules de Pradaxa® ne doivent pas être ouvertes, car cela entraînerait une augmentation de la biodisponibilité de 75% et augmenterait ainsi le risque hémorragique (2,60,76). De plus, il ne faut pas sortir les gélules à l'avance du blister, pour préparer un pilulier par exemple, car les gélules sont sensibles à l'humidité. Cela pourrait alors diminuer la biodisponibilité et donc l'efficacité du médicament (2,87).

Pour ce qui est de l'impact de l'alimentation, le rivaroxaban dosé à 15 ou 20 mg doit être administré au cours d'un repas, puisque l'alimentation permet d'avoir une biodisponibilité très élevée, proche de 100% (2,58,76). Pour le dosage de 10 mg, les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas car les aliments n'ont pas d'impact sur la C_{max} du rivaroxaban à ce dosage (88). Pour les autres AOD, l'absorption d'aliments n'a pas d'effet sur leur efficacité. L'apixaban et le dabigatran peuvent donc être pris de façon indifférenciée, pendant ou en dehors du repas (2,59,60,76).

Les modalités de prise des anticoagulants oraux directs sont résumées par le tableau XIII.

Tableau XIII - Modalités de prise des anticoagulants oraux directs (2,30,58–60,76,87,88)

AOD	Dosage	Moment de prise	Modalités d'administration
Xarelto®	10 mg	Pendant ou en dehors d'un repas	Comprimés à avaler : si besoin, écraser et mélanger les comprimés dans de l'eau ou de la compote de pomme (possibilité de les administrer via une sonde nasogastrique)
	15 mg	Au cours d'un repas	
	20 mg	Au cours d'un repas	
Eliquis®	2,5 mg	Pendant ou en dehors d'un repas	Comprimés à avaler : si besoin, écraser et mélanger les comprimés dans de l'eau ou de la compote de pomme (possibilité de les administrer via une sonde nasogastrique)
	5 mg		
Pradaxa®	75 mg	Pendant ou en dehors d'un repas	Gélules à avaler : ne pas retirer les gélules à l'avance du blister et ne pas les ouvrir
	110 mg		
	150 mg		

b) Conduite à tenir en cas d'oubli

En raison de leur demi-vie plus courte que celle des AVK, l'efficacité des AOD est très sensible à un oubli de prise et la conduite à tenir va dépendre du nombre de prise journalière (89).

D'après l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDIT) Centre – Val de Loire, dans le cas d'un schéma avec une seule prise par jour, c'est-à-dire avec le dabigatran en prévention des évènements thromboemboliques veineux après PTH ou PTG ou avec le rivaroxaban, hormis dans les trois premières semaines de traitement d'une TVP ou d'une EP (2), le délai d'oubli à prendre en compte est de 12 heures (90). Si l'oubli est détecté dans les 12 heures après l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre immédiatement la prise oubliée et poursuivre le traitement à l'heure habituelle le lendemain (figure 5). Au-delà de ces 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et poursuivre le lendemain à l'heure habituelle (figure 5) (90).

La conduite à tenir est différente s'il y a deux prises par jour. Cela concerne le dabigatran en cas de FA, de TVP ou d'EP, l'apixaban quelle que soit l'indication ou le rivaroxaban en phase aiguë du traitement d'une EP ou d'une TVP (2). Dans ce cas, le délai à prendre en compte par rapport à l'heure de prise habituelle est de 6 heures. Selon l'OMÉDIT Centre – Val de Loire, si le patient se rend compte de l'oubli dans les 6 heures après l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée et poursuivre le traitement normalement

(figure 5). Inversement, au-delà des 6 heures, le patient ne doit pas prendre la prise oubliée et poursuivre le traitement à l'heure habituelle (figure 5) (90).

De manière générale, le patient ne doit jamais doubler la prise suivante pour essayer de rattraper l'oubli (89). La seule exception concerne le rivaroxaban dosé à 15 mg en situation aiguë (dans les trois premières semaines) de TVP ou d'EP. Dans cette situation exceptionnelle, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) préconise, si nécessaire, la prise simultanée de deux comprimés de 15 mg de rivaroxaban pour assurer une prise journalière de 30 mg. Dès le lendemain, le patient poursuit normalement le traitement avec deux prises journalières (58).

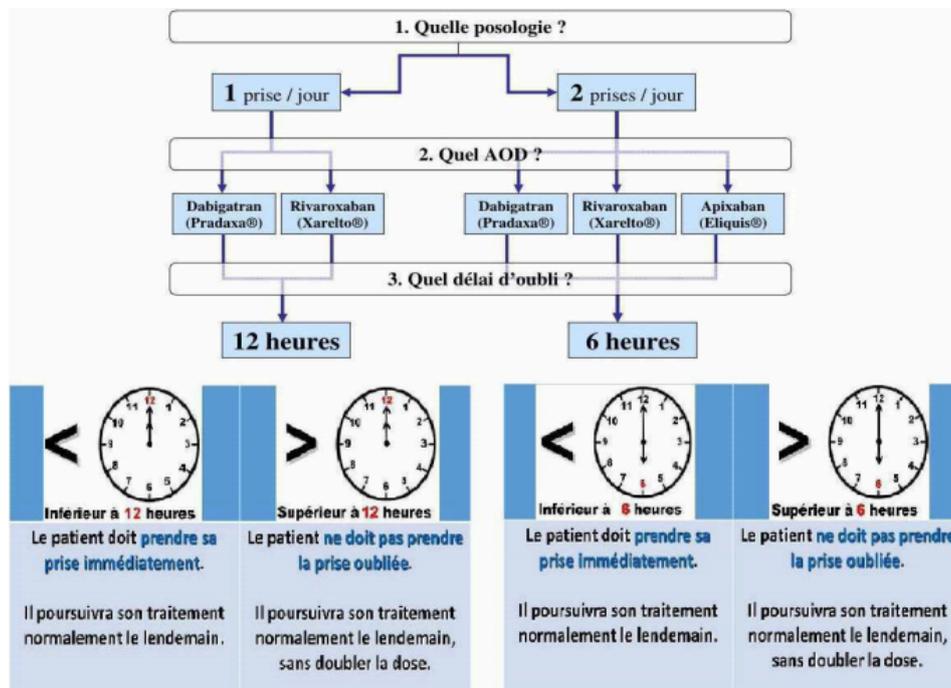


Figure 5 : Logigramme de la conduite à tenir en cas d'oubli de prise d'un AOD (90)

9. Surveillance biologique

a) Surveillance de l'hémostase

Contrairement aux AVK, la mesure de l'INR n'est pas adaptée aux AOD pour déterminer leur activité anticoagulante. Leur activité n'est donc pas mesurée en routine, ce qui présente un avantage par rapport aux AVK (2). Néanmoins, cela peut s'avérer nécessaire dans certaines situations particulières, comme dans le cas d'un syndrome hémorragique grave, dans certains contextes chirurgicaux ou encore en cas de suspicion de surdosage (1). En raison de leur

activité anti-IIa ou anti-Xa directe, les AOD vont perturber de nombreux tests de coagulation dits de « routine » comme le temps de céphaline activée (TCA), le temps de prothrombine (TP), le temps de thrombine (TT) ou encore le dosage du fibrinogène (91–93). Il n’y a donc aucune corrélation entre l’activité anticoagulante des AOD et les résultats de ces tests (91). Ainsi, pour déterminer l’activité anticoagulante des AOD, il est possible de réaliser un dosage de leur concentration plasmatique (91,93). Les techniques de dosage qui ont été développées, notamment par chromatographie liquide haute performance, sont facilement réalisées en milieu hospitalier, avec un rendu rapide des résultats, généralement en moins d’une heure (91). Le dosage des concentrations plasmatiques des AOD est donc particulièrement intéressant dans des situations d’urgence afin d’orienter le médecin sur la prise en charge à mettre en place (91,93). D’après *Dubois et al*, des taux plasmatiques de référence sont proposés afin d’administrer, si nécessaire, l’antidote spécifique de l’AOD concerné. Ces valeurs sont de 50 ng/mL chez un patient qui présente une hémorragie grave et 30 ng/mL chez un patient qui nécessite une intervention chirurgicale urgente avec un risque hémorragique élevé (94).

b) Surveillance de la fonction rénale et hépatique

Mis à part la surveillance de l’hémostase qui peut s’avérer nécessaire de façon exceptionnelle, notamment en situation d’urgence, la HAS préconise la surveillance de la fonction rénale et hépatique (89).

Avant même d’initier le traitement, il est nécessaire d’évaluer la fonction rénale pour choisir la molécule et déterminer la posologie. Il faut aussi déceler une éventuelle insuffisance hépatique puisqu’il s’agit d’une contre-indication à l’ensemble des AOD (1,89).

Par ailleurs, il faudra surveiller régulièrement ces paramètres. La HAS conseille d’évaluer la fonction rénale et hépatique ainsi que de réaliser un dosage de l’hémoglobine, nécessaire pour détecter une anémie et donc un saignement, au moins une fois par an et en cas d’évènements intercurrents si besoin (diarrhées prolongées, déshydratation, ...) (1,2,89).

Dans des situations particulières, la surveillance doit être plus régulière. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, les personnes de moins de 60 kg ou avec une clairance de la créatinine

de départ entre 30 et 60 mL/min, la surveillance de la fonction rénale doit se faire tous les 6 mois. Elle se fera même tous les 3 mois si la clairance de la créatinine de départ était inférieure à 30 mL/min (89).

C. Relai des anticoagulants

Lorsqu'un patient présente un traitement efficace et bien toléré, la HAS ne recommande pas de le modifier en passant d'un AOD vers un AVK ou inversement. Dans certaines situations (personnes âgées, hémorragies, insuffisance rénale...) le relai peut s'avérer nécessaire (89). De plus, les anticoagulants injectables sont toujours utilisés pour des durées limitées afin d'éviter une thrombopénie induite par héparine (TIH). Ils nécessitent donc un relai rapidement, soit avec un AOD, soit avec un AVK (2).

a) Relai d'un AVK vers un AOD

Lors d'un relai d'un AVK vers un AOD, il n'y aura pas de chevauchement. En effet, comme les AVK ont une demi-vie assez longue et qu'à l'inverse les AOD présentent un délai d'action rapide, de l'ordre de quelques heures, il n'y aura pas d'administration conjointe pour éviter tout risque hémorragique. Lorsqu'une transition est souhaitée, l'AVK doit être arrêté et l'AOD sera initié en fonction de la valeur de l'INR, dont la cible varie en fonction de l'AOD et de l'indication (figure 6) (2,95).

La réalisation très fréquente d'une prise de sang pour surveiller l'INR est donc indispensable. L'apixaban et le dabigatran seront introduits quand la valeur de l'INR sera inférieure à 2 (2,59,60,89). En ce qui concerne le rivaroxaban, il sera introduit quand l'INR sera inférieur à 3 dans le cas d'une FANV ou inférieur à 2,5 en cas de TVP ou d'EP (2,58,89).

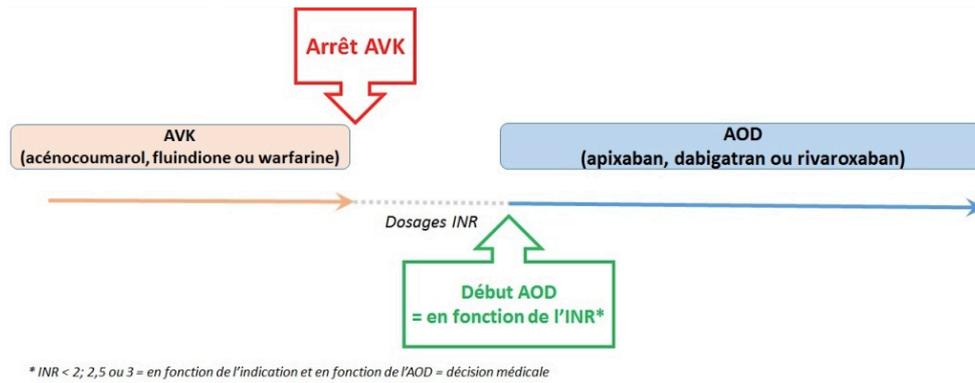


Figure 6 : Relai AVK / AOD (95)

b) Relai d'un AOD vers un AVK

La principale différence lors de cette transition est qu'il y aura un chevauchement, puisque les AVK ont un délai d'action de l'ordre de 2 à 3 jours. Cette administration concomitante reste malgré tout transitoire (2,95).

L'AVK est alors instauré et la prise de l'AOD continue normalement. Pour le rivaroxaban et l'apixaban, l'INR sera contrôlé au bout de 2 jours de co-administration et ils seront arrêtés uniquement lorsque la valeur de l'INR sera supérieure ou égale à 2 (figure 7). Le prélèvement pour l'INR doit se faire avant la prise de l'AOD puisqu'elle pourrait perturber la valeur obtenue (2,58,59,89,95).

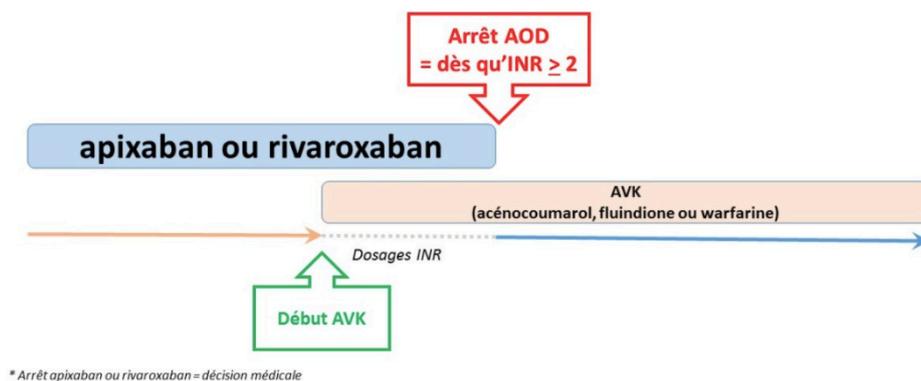


Figure 7 : Relai Apixaban / AVK ou Rivaroxaban / AVK (95)

Pour le dabigatran, la transition va dépendre de la fonction rénale du patient. En effet, si la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 50 mL/min, le Pradaxa® sera arrêté

après 3 jours de co-administration avec l'AVK et au bout de 2 jours si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min (figure 8) (2,60,89,95).

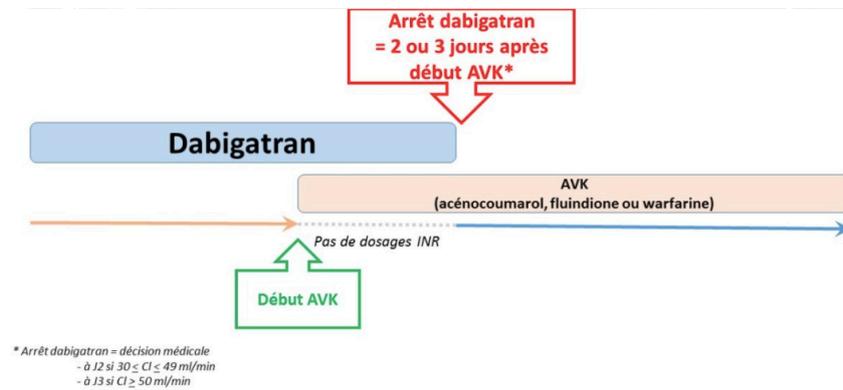


Figure 8 : Relai Dabigatran / AVK (95)

c) Relai d'un AOD vers un autre AOD

Il est important de rappeler que l'association de deux AOD est contre-indiquée (95). Ainsi, le relai d'un AOD vers une autre molécule de la même classe thérapeutique ne nécessitera pas de chevauchement. La molécule remplacée est arrêtée et la nouvelle sera alors introduite au moment habituel de prise de l'ancienne (figure 9) (2,95).

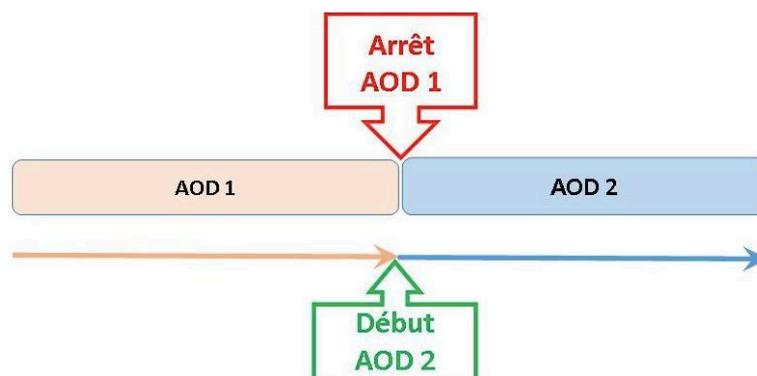


Figure 9 : Relai AOD / AOD (95)

d) Relai AVK / anticoagulant injectable

(1) Relai d'un anticoagulant injectable vers un AVK

Lors du passage d'une héparine vers un AVK, il est préconisé d'entamer la prise de l'AVK le premier ou le deuxième jour de traitement par héparine. La durée minimale

recommandée de traitement par anticoagulant parentéral est de 5 jours, en raison du délai d'action de 2 à 3 jours des AVK. Un contrôle régulier de l'INR a alors lieu. Le traitement injectable sera alors arrêté lorsque deux INR consécutifs, à 24 heures d'intervalle, seront supérieurs à 2 (2,27–29).

(2) Relai d'un AVK vers un anticoagulant injectable

En cas d'acte chirurgical programmé chez un patient sous AVK, le relai vers une héparine est essentiel. L'AVK est arrêté 4 jours avant l'intervention chirurgicale et 3 jours avant, une HBPM ou une HNF est introduite. L'anticoagulant injectable est alors administré jusqu'à la veille de l'opération. L'AVK pourra être réintroduit 1 ou 2 jours après l'intervention avec, si nécessaire, l'administration d'une héparine tant que l'INR est inférieur à 2 (2,96).

e) Relai AOD / anticoagulant injectable

Que ce soit pour le relai d'un AOD vers un anticoagulant injectable ou l'inverse, il n'y aura pas de chevauchement (2,95).

En effet, lorsque l'on souhaite passer d'un AOD vers une héparine, l'AOD est arrêté et l'administration de l'héparine se fait à l'heure de prise habituelle de l'AOD (figure 10) (2,58–60,95).

Enfin, dans la situation inverse, l'AOD sera initié une fois l'héparine arrêtée, 0 à 2 heures avant l'heure d'administration habituelle (figure 10) (2,58–60,95).

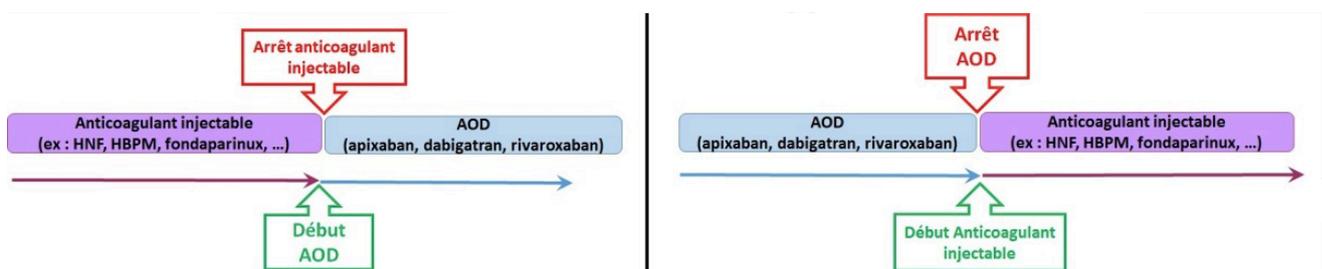


Figure 10 : Relai anticoagulant injectable / AOD - AOD / anticoagulant injectable (95)

II. Les risques hémorragiques

A. Introduction

Les anticoagulants sont des médicaments très fréquemment prescrits et leurs indications sont variables. Néanmoins, ce ne sont pas des traitements anodins et ils nécessitent une attention toute particulière. Leur risque principal, en raison de leur mécanisme d'action, correspond au risque hémorragique. Les enquêtes ENEIS 1 et 2 ont démontré que les anticoagulants sont, en France, les principaux médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves. En 2004, 37% des événements indésirables graves étaient liés à la prise d'anticoagulants et ce chiffre était de 31% en 2009 (3). De plus, on estime qu'entre 5 000 et 6 000 personnes décèdent tous les ans à la suite d'hémorragies sous AVK (3).

En ce sens, l'étude IATROSTAT a été publiée en 2022. Cette dernière a été réalisée en 2018 par le réseau de pharmacovigilance français et avait pour objectif de mettre en évidence la proportion d'hospitalisation suite à un effet indésirable médicamenteux (EIM) et d'examiner leur caractère évitable, plus de 10 ans après la dernière étude française du genre, l'étude EMIR (2007). Cette étude prospective multicentrique a été réalisée sur un échantillon de 141 services de courts séjours dans 69 centres hospitaliers publics de France métropolitaine. Les patients admis en hospitalisation pendant au moins 14 jours consécutifs étaient alors inclus dans l'étude. Au total, cela concerne 3648 patients. Sur cette population totale, 309 patients ont été hospitalisés à la suite d'un EIM, soit une proportion de 8,5% [IC95% : 7,6% - 9,4%], avec un taux de mortalité de 1,3% [IC95% : 0,4% - 3,1%], ce qui pourrait représenter environ 2 760 [IC95% : 850 – 6 587] décès par an en France. D'après les résultats de l'étude, les antithrombotiques sont, derrière les antinéoplasiques (15,1%), les médicaments les plus impliqués avec une proportion de 11,6%. Parmi les antithrombotiques, nous retrouvons les antiagrégants plaquettaires, les AVK et les AOD avec une proportion respective de 43,6%, 29,6% et 22,5%. Enfin, les EIM ont été jugés évitables dans 16,1% des cas puisque les médicaments n'étaient pas utilisés de façon conforme au RCP ou à d'autres recommandations thérapeutiques de sociétés savantes. Dans la plupart des situations, il s'agissait d'un non-respect de la dose, de la durée d'utilisation, d'une mise en garde ou encore d'une précaution d'emploi (97).

Concernant les hémorragies, les localisations peuvent être nombreuses et ainsi entraîner une grande diversité de symptômes et de signes cliniques. La sévérité dépendra donc de l'intensité, de la zone et de l'étendue de l'hémorragie. Pour comparer de façon adéquate les taux de saignement entre les AVK et les AOD, il est nécessaire de se baser sur les mêmes définitions des hémorragies, ce qui n'a pas toujours été le cas et a donc été à l'origine d'une hétérogénéité dans les différentes études disponibles dans la littérature (98). Des termes tels que « excessif », « mortel », « trivial » ont parfois été utilisés (98). Finalement, le point le plus important reste le résultat et l'impact clinique de l'hémorragie sur le patient (98). C'est ainsi que la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (ISTH) a proposé une définition commune et universelle des hémorragies majeures (tableau XIV) (98).

Tableau XIV - Définition d'une hémorragie majeure selon l'ISTH (98)

Hémorragie majeure
<p>Hémorragie mortelle et/ou</p> <p>Hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique (intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique, intramusculaire) et/ou</p> <p>Hémorragie provoquant une baisse du taux d'hémoglobine de 20 g/L ou plus ou entraînant la transfusion de deux unités ou plus de sang total ou de globules rouges</p>

Par opposition, si le saignement ne répond pas à cette définition, on parlera soit d'hémorragie mineure soit d'hémorragie non majeure cliniquement pertinente si elle nécessite l'intervention d'un professionnel de santé ou une hospitalisation (98).

Le Groupe Français d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT), avec la participation de la HAS, a également donné une définition d'une hémorragie grave dans des recommandations de 2008 (tableau XV) (99).

Tableau XV - Définition d'une hémorragie grave selon le GFHT et la HAS (99)

Hémorragie grave
Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
PAS < 90 mmHg ou une baisse de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, PAM < 65 mmHg ou tout signe de choc
Besoin d'un geste hémostatique urgent (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie...)
Besoin de transfusion de culots globulaires
Localisation menaçant le pronostic vital (intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétro-orbitaire, hémothorax, rétropéritonéale, péricardique, intramusculaire, intra-articulaire ou hémorragie digestive aigüe)

Ainsi, dans le cas où elle ne répond à aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de « non grave » (99).

En fonction des études, les définitions utilisées peuvent varier. De ce fait, le meilleur moyen d'avoir une comparaison fiable est d'analyser les fréquences des différents saignements d'une même étude et de ne pas les comparer les unes aux autres (98).

B. Épidémiologie

1. Hémorragies majeures

Les principales hémorragies majeures constatées avec l'utilisation des anticoagulants oraux sont les hémorragies intracrâniennes (HIC) et les hémorragies gastro-intestinales (HGI). Pour la première citée, la prise de warfarine rend ce risque 7 à 10 fois plus important (100).

Les HIC représentent la principale cause de décès due à des saignements chez des patients sous anticoagulants oraux. En effet, selon une étude de 2007, 76% des patients traités par warfarine et souffrant d'HIC présentaient une invalidité grave ou décédaient, contre 3% de ceux qui souffraient d'une hémorragie extra crânienne majeure, telle qu'une HGI (101). Enfin, sur l'ensemble des décès observés au cours de l'expérimentation, 88% étaient dus à une HIC (101).

L'HGI constitue l'hémorragie extra crânienne majoritaire. Elle représente 30 à 40% des cas d'hémorragies majeures chez les patients traités par AOD (102).

Avec les AVK, et notamment la warfarine, molécule la plus étudiée au sein de cette classe médicamenteuse, le risque d'hémorragie majeure rapporté dans les essais cliniques varie entre 1 et 3% et entraîne un décès dans environ 10% des cas de ces 1 à 3% (98). Le risque d'HIC est quant à lui estimé à 0,2% (104).

Pour ce qui est des AOD, ces risques hémorragiques ont été étudiés lors d'essais cliniques, avant leur commercialisation, en comparaison avec la warfarine, utilisée en référence.

Une méta-analyse de l'ensemble des patients inclus dans les essais RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48 a été publiée fin 2013 dans la célèbre revue scientifique médicale britannique « The Lancet » (105).

Ces études avaient pour objectif de comparer respectivement l'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'edoxaban à celle de la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de FANV (106). Cette étude a permis de démontrer que les AOD ne réduisent pas la survenue d'hémorragies majeures par rapport aux AVK (tableau XVI). Néanmoins, le profil d'effets indésirables est différent (105). En effet, les AOD sont responsables de moins d'HIC mais augmentent le risque d'HGI par rapport à la warfarine (105). Le risque d'HGI chez un patient traité par AOD serait à peu près 1,45 fois plus élevé qu'un patient traité par AVK (107). Malgré tout, une HIC peut survenir chez un patient traité par un AOD. On estime ce risque à 0,7% (105).

Le taux plus faible de survenue d'HIC pour les AOD par rapport aux AVK pourrait s'expliquer par la grande affinité que les AOD ont avec la glycoprotéine P. En effet, comme cette dernière élimine les AOD du système nerveux, on peut supposer qu'il s'agit d'une raison à l'origine de tels résultats (108).

Tableau XVI - Taux d'hémorragies majeures dans les différents essais cliniques (109)

	AOD	Warfarine	Hazard Ratio (IC à 95%)
RE-LY (Dabigatran 150mg)	3,11%/an	3,36%/an	0,93 (0,81-1,07)
ROCKET AF (Rivaroxaban)	5,6%/an	5,4%/an	1,04 (0,9-1,2)
ARISTOTLE (Apixaban)	2,13%/an	3,09%/an	0,69 (0,6-0,8)

Des résultats similaires ont été retrouvés au cours d'une étude réalisée au sein du service des urgences de l'hôpital Bel Air du CHR de Metz-Thionville. Cent-onze patients ont été inclus dans l'étude dont 40 sous AOD et 71 sous AVK. Le taux d'HIC était à peu près similaire dans les deux groupes (17% vs 18%) alors qu'il y avait plus d'HGI dans le groupe AOD (35% vs 20%) (110).

Des données obtenues lors d'une étude rétrospective, ont montré un profil d'effets indésirables quelque peu différent. D'après cette étude, le risque d'HGI était plus faible chez les patients de moins de 65 ans sous AOD par rapport à ceux traités par warfarine (111). Avec l'âge, le risque d'HGI augmentait et c'est à partir de 75 ans que le risque d'HGI est devenu plus important dans le groupe traité par AOD que dans le groupe traité par warfarine (111).

2. Hémorragies mineures

Fort heureusement, dans la grande majorité des cas, les saignements que l'on peut constater avec la prise d'anticoagulants oraux sont sans gravité et n'engagent pas le pronostic vital des patients.

L'ensemble des anticoagulants oraux expose fréquemment à des saignements mineurs (tableau XVII) (27,28,58–60).

Tableau XVII - Exemples de saignements mineurs retrouvés avec les anticoagulants oraux (27,28,58–60)

Saignements mineurs*
Épistaxis
Gingivorragies
Hématomes
Hémorragies conjonctivales
Hémoptysies
Hématuries
Ménorragies

**Sont qualifiés de mineurs les saignements qui ne répondent pas à la définition d'hémorragie majeure de l'ISTH et qui ne nécessitent ni l'intervention d'un professionnel de santé ni une hospitalisation.*

Pour le rivaroxaban, les saignements les plus fréquents rapportés au cours des essais cliniques ont été l'épistaxis, avec une fréquence de survenue de 4,5% (56). Néanmoins, ces saignements dits « mineurs » font rarement l'objet d'un signalement de la part des patients ou des professionnels de santé. De ce fait, il est difficile d'avoir une représentation exacte de la proportion de ces derniers en « vie réelle ».

Les saignements précédemment cités sont visibles et peuvent ainsi alerter le patient. Toutefois, il faudra être également attentif à d'autres symptômes tels que la pâleur, la fatigue, la dyspnée, des sensations de malaise ou encore des céphalées inhabituelles, qui peuvent être le signe de saignements occultes (2).

C. Facteurs de risque de saignements

Bien que le risque de saignements soit inéluctable avec les anticoagulants oraux, surtout dans les 30 premiers jours du traitement (risque de 11,8% dans les 30 premiers jours puis de 3,4% après 30 jours) (112), il peut être accru par la présence de certains facteurs. Le prescripteur doit, au moment d'instaurer une anticoagulation, évaluer ce risque.

Dans un premier temps, il est nécessaire de tenir compte de l'âge et du poids du patient, pour une éventuelle adaptation de dose (113). Le risque d'hémorragies majeures et leur sévérité dépendent de l'âge. Plus l'individu est âgé, plus le risque d'hémorragies majeures est important (114,115). Les poids extrêmes et notamment les faibles poids sont plus à risque

de complications hémorragiques car cela peut modifier le volume de distribution ainsi que la clairance des anticoagulants et plus particulièrement des AOD (116).

Les antécédents et les comorbidités du patient sont des éléments prédictifs du risque de saignements. En effet, la fonction rénale est un critère de choix important pour l'ensemble des AOD et plus particulièrement pour le dabigatran, majoritairement éliminé par voie rénale (113). Une insuffisance rénale, qu'elle soit modérée ou sévère, augmente à peu près de 2,5 le risque de saignements (117). Ce sera également le cas avec d'autres comorbidités comme une insuffisance hépatique ou un diabète (117). L'insuffisance rénale est la cause d'accident hémorragique évitable la plus importante avec les AOD car elle peut facilement être détectée (118). Au cours des essais cliniques, et notamment lors des études RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min pour la première et 25 mL/min pour les deux autres, étaient exclus (118). Au cours de ces 3 essais cliniques, il a été observé que la survenue de complications hémorragiques était beaucoup plus importante chez les patients souffrant d'insuffisance rénale par rapport à ceux dont la fonction rénale était préservée (118). Comme nous avons pu le voir précédemment, les AOD sont contre-indiqués en France lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min pour le dabigatran et 15 mL/min pour le rivaroxaban et l'apixaban. Néanmoins, d'après Etienne Aliot et Vladimir Manenti, membres du département de cardiologie de l'institut lorrain du cœur et des vaisseaux, il est préférable d'éviter l'utilisation des AOD dès lors que la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, en accord avec la société européenne de cardiologie (ESC) (118).

De la même façon, les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'hémorragies présentent un risque majoré de complications hémorragiques et notamment d'HIC (108,119). Un autre facteur de risque important de saignements est l'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux avec des antiagrégants plaquettaires tels que l'aspirine ou le clopidogrel (120). Ces derniers sont souvent associés pour prévenir les complications cardiovasculaires après un syndrome coronarien aigu (120). L'association d'un anticoagulant oral avec un antiagrégant plaquettaire augmente de manière significative le risque d'hémorragies majeures (120). Lorsque l'aspirine, ou acide acétylsalicylique, un AINS, est associé à un anticoagulant, le risque d'HGI est 11,5 fois plus élevé (121).

L'ensemble de ces facteurs détermine un score, dit « HAS-BLED », qui permet d'évaluer le risque hémorragique à un an lors d'un traitement par AVK (122). Malgré le fait que son utilisation soit recommandée par la Société Européenne de Cardiologie, il est peu performant et sa valeur prédictive reste faible (statistique de 0,54 à 0,61) (112). Cela a été confirmé par une méta-analyse récente, datant de 2021. Cette dernière a en effet conclu que le score HAS-BLED avait une capacité prédictive des risques hémorragiques modérée, quel que soit l'anticoagulant oral utilisé et notamment chez les patients atteints de FA (123). Ce score ne doit donc en aucun cas substituer le jugement subjectif des prescripteurs, beaucoup plus performant (112).

Néanmoins, mis à part ceux précédemment cités, il peut exister d'autres facteurs de risque d'hémorragies. Nous pouvons ainsi en déterminer une liste plus exhaustive (tableau XVIII) (124).

Tableau XVIII - Facteurs de risque de saignements (124)

Facteurs de risque généraux	Facteurs de risque liés au patient
Cancer actif ou métastatique	Âge
Âge > 65 ans	Cancer actif
Anémie	Anémie et autres dyscrasies sanguines
Comorbidité et capacité fonctionnelle réduite	Maladie hépatique actuelle
Médicaments concomitants tels que les AINS, les antiagrégants plaquettaires ou d'autres anticoagulants administrés éventuellement dans une période de transition	Placement d'un cathéter veineux central
Diabète	Antécédents de saignements
Abus d'alcool	Séjour à l'hôpital d'au moins 3 jours
Chutes fréquentes	Séjour en USI (unité de soins intensifs) / UCC (unité cognitivo-comportementale)
Dysfonctionnement hépatique ou rénal	Sexe masculin
Antécédents de complications hémorragiques ou d'AVC	Ulcère gastroduodéal antérieur ou actif
Chirurgie récente	AVC thromboembolique
Thrombocytopénie	Ré hospitalisation récente
	Insuffisance rénale
	Maladie rhumatismale

D. Gestion des hémorragies

La prise en charge d'accidents hémorragiques chez des patients sous anticoagulants oraux dépend de l'anticoagulant utilisé et de la sévérité du saignement. L'objectif consiste à neutraliser l'effet de la molécule puis de gérer le saignement. Il conviendra dans un premier temps de déterminer quel anticoagulant oral est concerné et d'évaluer la gravité de l'hémorragie (116). Si possible, d'autres critères sont importants pour guider la stratégie mise en place pour prendre en charge le patient. Ces critères sont notamment l'heure et la dose de la dernière prise d'anticoagulant, la concentration de ce dernier ou encore la fonction rénale du patient (116).

Dans la majorité des cas, lorsqu'il n'y a pas d'atteinte d'un organe critique, le traitement reposera sur des mesures non pharmacologiques (tableau XIX) (116,125). Dans le cas contraire, en l'absence d'antidotes spécifiques, des agents pro-hémostatiques généraux, comme un concentré de complexe prothrombinique (CCP), peuvent s'avérer utiles (tableau XX) (116,125).

Tableau XIX - Exemples de mesures non pharmacologiques (125)

Mesures non pharmacologiques
Arrêter le médicament incriminé
Documenter le moment et la quantité de la dernière dose de médicament ainsi que la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique préexistante
Estimer la demi-vie et la durée du défaut fonctionnel induit par le médicament
Évaluer la source du saignement
Demander une formule sanguine complète, le temps de prothrombine, le temps de thromboplastine partielle activée, le temps de thrombine, la concentration de fibrinogène, la concentration de créatinine
Demander un test de laboratoire spécifique pour mesurer l'effet anti thrombotique du médicament
Transfusion de globules rouges
Appliquer une pression mécanique si possible

Tableau XX - Exemples d'agents hémostatiques (125)

Agents hémostatiques généraux
Acide tranexamique (Exacyl®)
Desmopressine
Plasma frais congelé
Cryoprécipité
Transfusion de plaquettes
Concentré de fibrinogène
Concentré de complexe prothrombinique (CCP)
Concentré de complexe prothrombinique activé (CCPA)
Facteur VIIa recombinant

1. Prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK

Les recommandations sur la prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK ont été définies par le Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) en partenariat avec la HAS (99).

a) Saignements mineurs

Dans le cas d'une hémorragie non grave, la prise en charge en ambulatoire par le médecin traitant est à favoriser si le type d'hémorragie le permet (épistaxis, ...) (99). La mesure de l'INR est alors recommandée (99). En cas de surdosage, des mesures de correction de l'INR (tableau XXI) sont à mettre en place (99).

Tableau XXI - Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, selon l'INR mesuré et l'INR cible (99)

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5	INR cible ≥ 3
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	Saut d'une prise Avis du spécialiste (cardiologue) recommandé pour discuter d'un traitement éventuel par 1 ou 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	Arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte)	Avis du spécialiste sans délai ou hospitalisation recommandée

b) Saignements majeurs

A l'inverse, une hémorragie majeure va nécessiter une prise en charge hospitalière. L'objectif étant d'obtenir un INR inférieur à 1,5 afin de restaurer une hémostase normale (99). La conduite à tenir est résumée dans la figure 11.

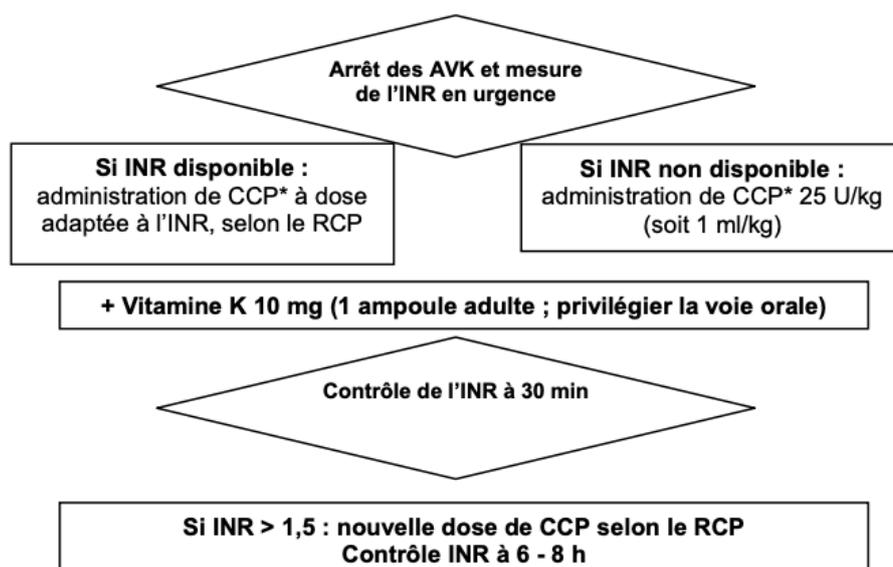


Figure 11 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie majeure sous AVK (99)

Le concentré de complexe prothrombinique, commercialisé en France sous le nom d'OCTAPLEX®, correspond à un complexe des facteurs de coagulation II, VII, IX et X ainsi que des protéines C et S (126). Son activité est exprimée en activité du facteur IX (126). Son administration peut être accéléré en cas d'extrême urgence (99). La dose approximative à administrer sera à adapter en fonction de l'INR initial et de l'INR cible (tableau XXII) (126).

Tableau XXII - Dose approximative (mL de produit reconstitué/kg de poids corporel) nécessaire pour normaliser l'INR en fonction de l'INR initial (126)

INR initial	2 - 2,5	2,5 - 3	3 – 3,5	>3,5
Dose approximative (mL d'Octaplex®/kg de poids corporel)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	>1,9

2. Prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AOD

D'après l'association européenne du rythme cardiaque (EHRA), les modalités de prise en charge des accidents hémorragiques nécessitent une analyse complète de la situation puisque les recommandations seront fonction de la gravité des saignements (figure 12) (127).

a) Saignements mineurs

En raison de leur demi-vie courte, la prise en charge des hémorragies mineures consiste essentiellement à suspendre une dose ou à retarder la prise de l'AOD (125). Des mesures standards, telles que la pression mécanique directe peuvent être utiles (125).

b) Saignements majeurs sous dabigatran

En cas d'hémorragie majeure, mettant en jeu le pronostic vital du patient, une neutralisation de l'anticoagulant par son antidote est nécessaire.

Aujourd'hui, seul le dabigatran a un antidote commercialisé en France, sous le nom commercial de PRAXBIND® (116,128). Il s'agit de l'idarucizumab, un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement au dabigatran (116,127). Son affinité pour le dabigatran est environ 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine

(128). Il doit être utilisé conformément au RCP, à savoir 5g d'idarucizumab, c'est à dire 2 flacons de 2,5g/50mL administrés en perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune ou alors sous forme de bolus (128,129). L'étude RE-VERSE-AD ainsi que le registre observationnel RE-VECTO confirment l'intérêt de l'idarucizumab chez les patients traités par dabigatran présentant des saignements majeurs ou potentiellement mortels, ou nécessitant une intervention chirurgicale rapidement (127). En effet, l'idarucizumab permet d'inverser complètement l'activité du dabigatran en seulement quelques minutes chez presque tous les patients (127). Une surveillance clinique et biologique reste néanmoins nécessaire car il est possible que l'idarucizumab ne neutralise pas la totalité du dabigatran en cas de concentration exceptionnellement élevée de ce dernier (127).

Dans le cas où l'idarucizumab n'est pas disponible, l'administration de CCP ou de CCPA (FEIBA®) doit être réalisée pour essayer de contrer l'action anticoagulante du dabigatran (116,129). La spécialité FEIBA® (50 à 100 U/kg) correspond à un complexe comprenant les facteurs de coagulation II, IX et X principalement sous forme non activée, le facteur VII principalement sous forme activée ainsi que le facteur VIII (130).

En cas d'hémorragie très importante, comme le dabigatran présente une fixation aux protéines plasmatiques relativement faible, une hémodialyse peut être réalisée pour éliminer la molécule de la circulation sanguine (116,125,127). Selon les situations, la mise en place de l'hémodialyse peut s'avérer compliquée. Elle doit se limiter à des cas exceptionnels, notamment lorsque l'idarucizumab n'est pas disponible (127).

c) Saignements majeurs sous -XABANs

Contrairement au dabigatran, les inhibiteurs directs du facteur de coagulation Xa n'ont pas d'antidote disponible en France (116). Ainsi, la prise en charge d'une hémorragie majeure repose actuellement sur l'administration d'agents hémostatiques généraux et non spécifiques (CCP, CCPA) pour lesquels l'efficacité n'a pas clairement pu être démontrée pour cette indication, même s'ils permettent de soutenir l'hémostase (125,127). L'hémodialyse n'est dans ce cas pas une solution en raison de la forte fixation aux protéines plasmatiques des -XABANs (125).

Depuis 2018, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé un antidote pour les -XABANs, l'andexanet alpha (116,127,131). L'andexanet alpha est une protéine recombinante humaine, inactive, analogue du facteur Xa humain (FXa) (127,132). Cette protéine se lie de façon non spécifique aux inhibiteurs directs du FXa ce qui permet de diminuer leur activité anticoagulante. L'activité du FXa humain est donc rétablie (127,132). L'intérêt de l'andexanet alpha pour les hémorragies majeures ou potentiellement mortelles a été démontré au cours de deux essais cliniques de phase III (ANNEXA-A, ANNEXA-R), ce qui semble se confirmer au cours de l'étude ANNEXA-4. Néanmoins, il s'agit d'une solution particulièrement onéreuse (127,131).

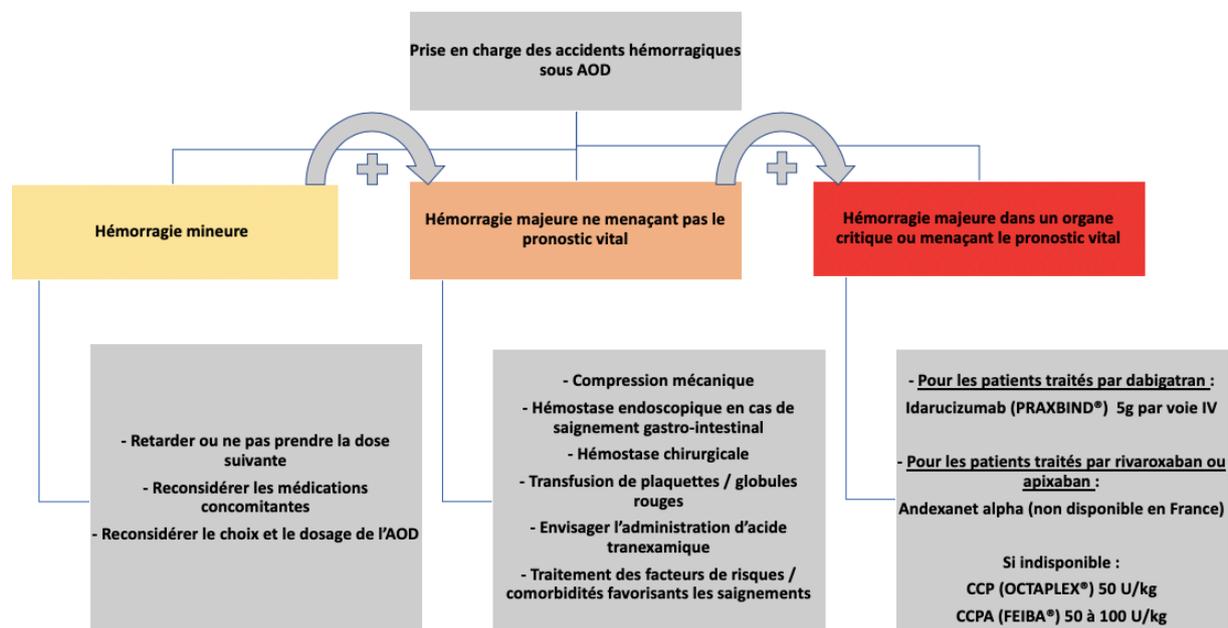


Figure 12 : Prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AOD (127)

3. Réintroduction de l'anticoagulation post-hémorragie

Après une hémorragie, la réintroduction de l'anticoagulant oral est à discuter au cas par cas. Elle va notamment dépendre du risque de récurrence en cas de reprise du traitement et du risque thrombotique qui a amené à la prescription initiale de l'anticoagulant. Il est important de rappeler que le risque thromboembolique est plus important dans la période immédiate post-hémorragie et surtout en cas d'inversion de l'anticoagulant oral (133).

Les scores CHA₂DS₂-VASc et HASBLED sont les plus fréquemment utilisés en pratique (133). Le premier cité est utilisé pour évaluer le risque thromboembolique chez des patients

atteints de FANV et le second pour estimer le risque hémorragique (133). L'avantage de reprendre le traitement anticoagulant est notamment supérieur en cas de risque élevé d'AVC ou de thromboembolie veineuse ou en présence d'une valve mécanique (133).

Dans la grande majorité des cas, lors de saignements mineurs, le traitement anti thrombotique peut être repris rapidement (127). Dans ce cas, retarder ou sauter une seule prise se révèle généralement suffisant (127). Lorsque la cause du saignement est identifiée et corrigée, la reprise de l'anticoagulant est également plus simple (133).

A l'inverse, pour des saignements majeurs ou engageant le pronostic vital, le risque d'une récurrence peut l'emporter sur les avantages apportés par l'anticoagulation (127). C'est alors au clinicien de décider si la réintroduction doit avoir lieu et à quel moment (133). En l'absence de consensus général, d'après la littérature, la reprise du traitement pourrait avoir lieu entre 1 et 30 semaines après une hémorragie majeure telle qu'une HIC (134). Dans ce cas, les deux facteurs clés pour déterminer la balance bénéfice/risque sont la localisation du saignement et le risque d'AVC ischémique (135). Les patients souffrant d'HIC lobaire iatrogène sont exposés à un risque plus important de récurrence (135). Dans cette situation, la réintroduction de l'anticoagulant n'est pas justifiée (135). Au contraire, lors d'HIC hémisphérique profonde ou de fort risque d'AVC ischémique avec un score $CHA_2DS_2-VASc \geq 4$, la reprise de l'anticoagulation représente un net bénéfice (133).

D'après la méta-analyse de Chai-Adisaksotha *et al* (136), la reprise de l'anticoagulation après une HIC est associée à une réduction significative du risque d'AVC ischémique et de thromboembolie veineuse sans augmenter le risque de récurrence (136).

Quoi qu'il en soit, un accident hémorragique doit toujours amener le praticien à évaluer le risque pour le patient d'hémorragies répétées, réévaluer les facteurs de risque de saignements et revoir le choix ainsi que le dosage de l'anticoagulant (127).

4. Conduite à tenir lors d'un acte chirurgical ou invasif

a) Intervention planifiée

La réalisation de certains actes entraînant des saignements mineurs et facilement contrôlés ne nécessitent pas forcément l'arrêt des anticoagulants. En effet, chez les patients traités par AVK, si l'INR est bien contrôlé ($2 < \text{INR} < 3$) et s'il n'y a pas d'autre risque médical associé, son arrêt n'est pas nécessaire (99). Cela concerne la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, les actes de rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire ou d'endoscopie digestive (99). Pour les AOD, il est préférable d'interrompre le traitement 24 heures avant l'intervention (137).

Si le risque d'hémorragie au cours de l'opération est important, l'arrêt des anticoagulants est de mise. Les AOD devront être stoppés au moins 48 heures avant l'opération voire plus en cas de haut risque hémorragique, par exemple lors d'une neurochirurgie (137). Dans cette situation, les AVK doivent également être arrêtés afin d'obtenir un INR inférieur à 1,5 au moment de l'opération (1,2 en cas de neurochirurgie) (99). L'arrêt de l'AVK pourra s'accompagner d'un relai préopératoire avec une héparine à dose curative si le patient est porteur d'une valve mécanique ou s'il présente un risque thromboembolique élevé (fibrillation auriculaire avec antécédents emboliques ou maladie thromboembolique veineuse à haut risque) (99).

b) Intervention non planifiée

En situation d'urgence, les AOD doivent être interrompus. Si possible, il est préférable d'attendre un délai d'au moins 12 heures pour réaliser l'opération afin de limiter le risque hémorragique (137). Dans le cas où il est impossible d'attendre ce délai, un dosage de la concentration plasmatique du médicament doit être réalisé. Ainsi, que ce soit pour le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban, des concentrations plasmatiques inférieures ou égales à 30 ng/mL et 50 ng/mL permettent respectivement la réalisation d'une intervention chirurgicale urgente à risque hémorragique très élevé et élevé (138–140). A l'inverse, une concentration supérieure à 400 ng/mL augmenterait considérablement le risque d'une hémorragie majeure (141). Lorsque le patient est traité par dabigatran, l'administration de

son antidote, l'idarucizumab (PRAXBIND®), peut être envisagée si le risque de saignement est élevé (137).

Pour les patients sous AVK, la prise en charge consiste à faire une mesure de l'INR lors de l'admission et à administrer 5mg de vitamine K rapidement (99). Malgré cela, si les valeurs cibles d'INR (< 1,5 ou < 1,2 en cas de neurochirurgie) ne sont pas atteintes au moment de l'intervention, il est recommandé d'administrer un CCP (OCTAPLEX®) selon les recommandations du RCP et de reconstrôler l'INR (99).

c) Tableau récapitulatif

Tableau XXIII - Conduite à tenir en cas d'acte chirurgical ou invasif chez un patient traité par anticoagulant oral, qu'il soit planifié ou non (99,137)

	Intervention planifiée		Intervention en urgence
	Risque de saignement de faible intensité	Risque de saignement d'intensité modérée à élevée	
AVK	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas interrompre le traitement (si $2 < \text{INR} < 3$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement afin d'obtenir un INR cible* <p><u>Si valve mécanique ou risque thromboembolique élevé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relai préopératoire avec une héparine à dose curative 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesurer l'INR à l'admission • Administrer 5mg de vitamine K <p><u>Si valeurs cibles d'INR* non atteintes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administration de CCP • Contrôler l'INR avant l'intervention
AOD	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement 24 heures avant 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement au moins 48 heures avant (plus si neurochirurgie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement • Attendre si possible un délai de 12 heures <p><u>Si dabigatran et risque hémorragique élevé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer 5g d'Idarucizumab par voie IV

*INR < 1,5 au moment de l'intervention ou INR < 1,2 en cas de neurochirurgie

III. Étude

A. Introduction

Comme nous avons pu le démontrer au cours de l'étude bibliographique, les anticoagulants oraux exposent à un risque d'hémorragies. Au cours des essais cliniques, les AOD ont été comparés à la warfarine afin de s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité vis-à-vis des AVK. Ces études ont permis de démontrer que les AOD sont au moins aussi efficaces que les AVK sans réduire pour autant le risque de saignements et notamment de saignements majeurs. Commercialisés depuis plus d'une dizaine d'années, il est important de s'assurer que la sécurité des AOD se confirme en vie réelle, sur une grande population de patient. L'objectif de cette étude est donc d'établir un comparatif AVK/AOD sur la proportion ainsi que le type d'effets indésirables constatés en vie réelle avec ces traitements. L'étude s'intéresse à l'ensemble des saignements que l'on peut retrouver avec les anticoagulants oraux, qu'ils soient majeurs ou mineurs. En effet, les hémorragies majeures, de par leur impact beaucoup plus important, font généralement l'objet d'un signalement auprès de la pharmacovigilance. A l'inverse, les hémorragies mineures, souvent considérées comme anodines, sont très peu signalées. Il est donc difficile d'avoir une proportion exacte de ces effets indésirables en vie réelle.

Après avoir comparé le profil d'effets secondaires des AVK et des AOD, cette étude a pour finalité d'évaluer la qualité de vie des patients et de déterminer leur ressenti vis-à-vis du traitement.

B. Matériels et méthodes

1. Description de l'étude

Dans le cadre de cette étude clinique, nous avons élaboré un questionnaire avec la participation du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) du CHRU de Nancy. Ce dernier est composé de plusieurs questions regroupées en 4 grandes parties :

La première partie permet de recueillir des informations générales sur le patient :

- Identification du patient (âge, sexe)
- Situation professionnelle et personnelle du patient (retraité, salarié, seul ou vivant entouré, ...)
- Nom et classe thérapeutique de l'anticoagulant oral prescrit
- Année d'initiation du traitement actuel
- Indication du traitement (fibrillation auriculaire (valvulaire ou non), port d'une valve cardiaque, maladie thromboembolique veineuse, prothèse totale de la hanche ou du genou)
- Antécédents médicaux
- Traitements associés (que ce soit sur prescription ou en automédication, y compris les compléments alimentaires, la phytothérapie ou l'aromathérapie)
- Informations sur une éventuelle modification du traitement anticoagulant dans le passé et, le cas échéant, les raisons de celle-ci
- Régime alimentaire particulier suivi par le patient (végétarien, végétalien, pauvre ou riche en fruits et légumes)

La seconde partie consiste à évaluer l'observance du patient. Il s'agit ici d'une mesure subjective de l'observance puisqu'elle est évaluée sur la base d'un auto-questionnaire. Ce dernier a été réalisé à partir du questionnaire de Girerd X *et al*, utilisé comme référence par l'Assurance Maladie et disponible directement sur leur site internet (142). Il est également proposé au patient d'attribuer à leur observance un score sur 10, sachant que 0 signifie « peu observant » et 10 « très observant ». Dans ce questionnaire, nous retrouvons des questions plus spécifiques notamment en ce qui concerne la prise des AVK. En effet, dans cette classe médicamenteuse, les comprimés étant quadrisécables, cela peut parfois être compliqué pour

des personnes âgées de prendre des quarts de comprimés notamment en cas de perte de dextérité.

La troisième partie de ce questionnaire concerne les effets secondaires et plus particulièrement les hémorragies constatées par le patient au cours de son traitement par anticoagulant oral. La grande majorité des saignements, plus ou moins graves, que l'on peut retrouver avec ces traitements sont proposés. Ainsi le patient n'a plus qu'à indiquer s'il a déjà eu ce genre d'effets indésirables et si oui, lesquels. Cette partie du questionnaire correspond au cœur de l'étude puisque son objectif premier est d'avoir une représentation de la proportion de survenue d'accidents hémorragiques, qu'ils soient mineurs ou majeurs, en situation réelle. De plus, le patient peut indiquer le moment (à l'initiation, au moment d'un relai ou au cours du traitement) et la fréquence de survenue de ces saignements (rares/exceptionnels, ponctuels/occasionnels, réguliers ou permanents). S'il est en mesure de le faire, le patient peut aussi notifier dans cette partie, s'il y en a une, la cause des accidents hémorragiques, ainsi que les mesures qui ont été prises en conséquence.

Enfin, la dernière partie consiste à évaluer la qualité de vie du patient. En effet, un traitement anticoagulant est un traitement qui impacte la vie des patients et surtout leurs habitudes de vie. L'objectif est donc d'avoir une vision globale des patients sur leur traitement ainsi que la confiance qu'ils peuvent avoir envers ce dernier.

Pour terminer le questionnaire, quelques questions sur les entretiens pharmaceutiques sont posées afin de savoir si les patients ont connaissance (ou ont déjà bénéficié) de cette pratique.

Le questionnaire complet distribué aux patients au cours de cette étude est disponible en annexe.

2. Critères de jugement

Les deux critères de jugement principaux sont l'analyse comparative de la fréquence des saignements chez les patients traités par AVK et par AOD ainsi que la qualité de vie des patients et leur ressenti par rapport au traitement.

Les critères de jugements secondaires correspondent à l'analyse des antécédents médicaux, des interactions médicamenteuses et l'évaluation de l'observance.

3. Population

a) Critères d'inclusion

La population ciblée par cette étude correspond aux patients majeurs traités par un anticoagulant oral, que ce soit un AVK ou un AOD, qui se présentent à l'officine dans le cadre d'une dispensation d'ordonnance et qui, après avoir été informés, ne s'opposent pas à participer à cette étude.

b) Critères de non inclusion

Les patients présentant des troubles cognitifs ou une affection psychiatrique, rendant impossible la réalisation du questionnaire par eux-mêmes n'ont pas été inclus dans l'étude. De la même manière, les personnes majeures sous tutelle ont été exclues de l'étude.

4. Recueil de données

Ce questionnaire a été directement proposé aux patients éligibles se présentant dans trois pharmacies d'officine : la pharmacie de Noisseville à Noisseville (57645), la pharmacie Saint Martin-Tartare à Fameck (57290) et la pharmacie Picasso à Ennery (57365). Sur l'ensemble de ces trois pharmacies, 577 patients sont habituellement traités par un anticoagulant oral, AVK ou AOD, toutes spécialités et tous dosages confondus. Ce sont alors près de 200 questionnaires qui ont été distribués. La durée de l'inclusion a été d'environ 6 mois. Néanmoins, nous pouvons signaler qu'une dizaine de patients ont refusé de participer à cette étude.

L'ensemble de l'équipe officinale a été impliquée dans la distribution de ces questionnaires (pharmaciens et préparateurs en pharmacie). Pour aider l'équipe à cibler les patients au comptoir, une alerte indiquant le message « Proposer le questionnaire sur les anticoagulants oraux » a été mise en place dans la fiche produit de chaque anticoagulant oral dans le logiciel de gestion d'officine (LGO). Ainsi, lors d'une dispensation, quand le produit

était scanné, ce message apparaissait. Ce dernier étant bloquant, le message devait obligatoirement être lu pour continuer à réaliser la dispensation.

Une fois le patient ciblé, le membre de l'équipe officinale informait oralement le patient sur les objectifs de l'étude et recherchait systématiquement sa non-opposition. Une fois le questionnaire distribué au patient, un message bloquant était rédigé dans la fiche du patient dans le LGO pour indiquer que le questionnaire lui avait été remis et à quelle date. Cette démarche permettait de ne pas proposer le questionnaire deux fois au même patient et d'avoir un rappel afin de pouvoir redemander le questionnaire au patient lors d'une dispensation ultérieure. En cas de refus, un message était inscrit dans la fiche du patient dans le LGO afin que le questionnaire ne lui soit pas proposé une nouvelle fois.

Pour remplir le questionnaire, le patient avait deux possibilités : il pouvait soit le remplir directement au comptoir, soit le récupérer et le remplir à son domicile. Dans le premier cas, le pharmacien ou le préparateur en pharmacie restait à disposition du patient pour répondre à d'éventuelles questions tandis que dans le second cas, il était demandé au patient de ramener le questionnaire ultérieurement une fois complété (figure 13).

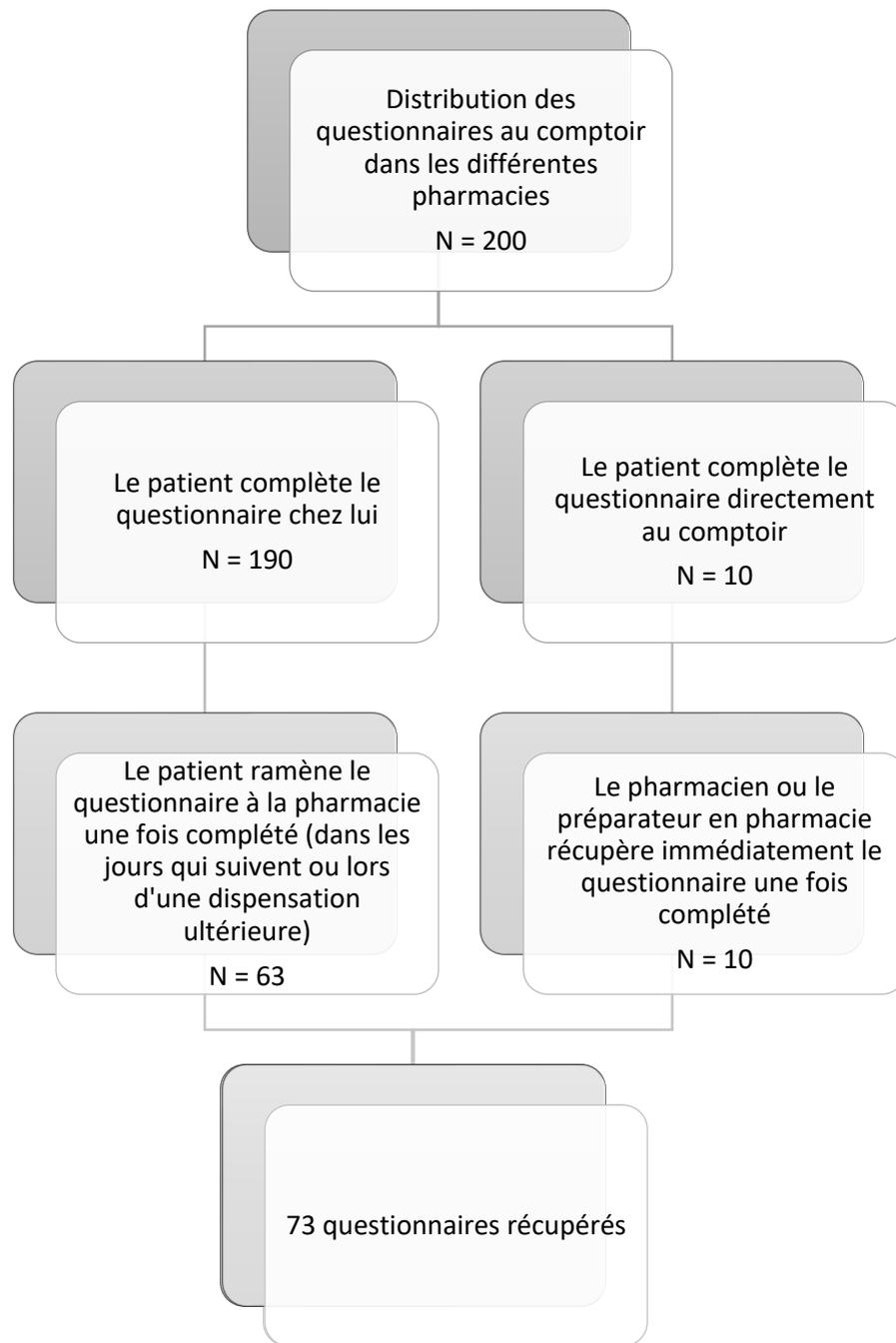


Figure 13 : Protocole mis en place au cours de l'étude pour le remplissage et la remise des questionnaires distribués

5. Analyse statistique

Les données obtenues suite à cette étude ont été étudiées à l'aide d'un tableur Microsoft Excel®.

C. Résultats

1. Informations générales

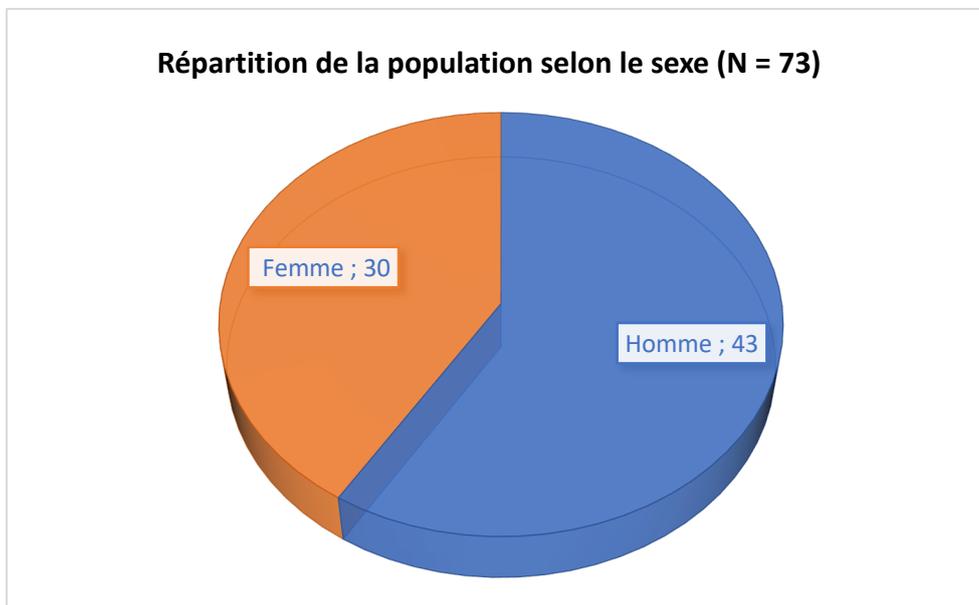


Figure 14 : Répartition de la population selon le sexe

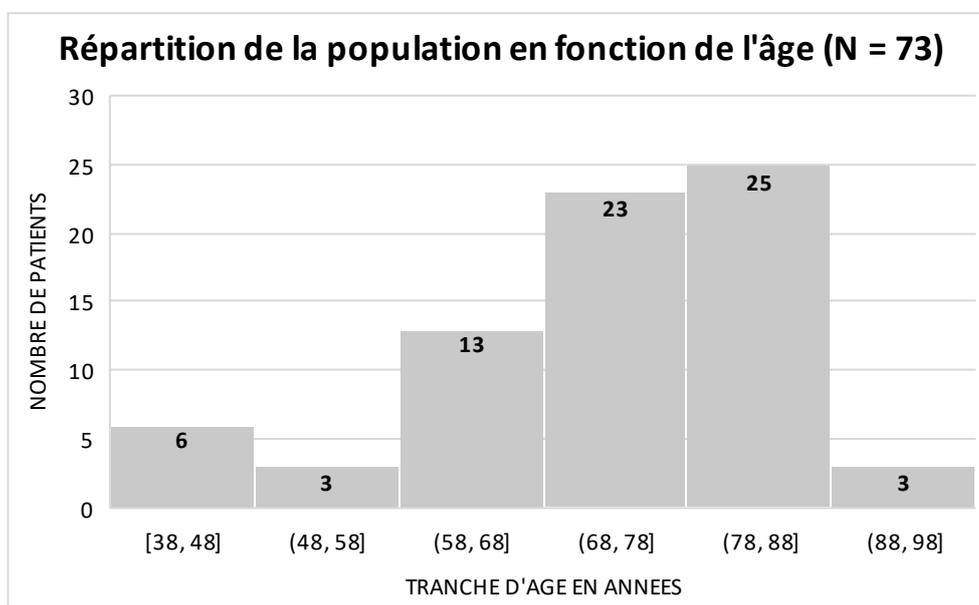


Figure 15 : Répartition de la population en fonction de la tranche d'âge

Pour la réalisation de cette étude, nous avons obtenu 73 questionnaires correctement complétés par les patients dans les différentes pharmacies. Parmi les 73 personnes qui ont ramené leur questionnaire, nous retrouvons 43 hommes, soit 59% de la population étudiée, et 30 femmes, soit 41% de la population étudiée (figure 14).

L'âge moyen de la population étudiée est de 73,1 ans [min : 38 ans / max : 92 ans]. De ce fait, les personnes ayant participé à cette étude sont dans la grande majorité des cas à la retraite (figure 16). Si l'on regarde plus spécifiquement l'âge moyen par classe médicamenteuse, nous pouvons constater que l'âge moyen d'un patient sous AVK est de 73,3 ans et celui d'un patient sous AOD est de 73,0 ans. La répartition de la population par tranche d'âge est représentée par la figure 15.

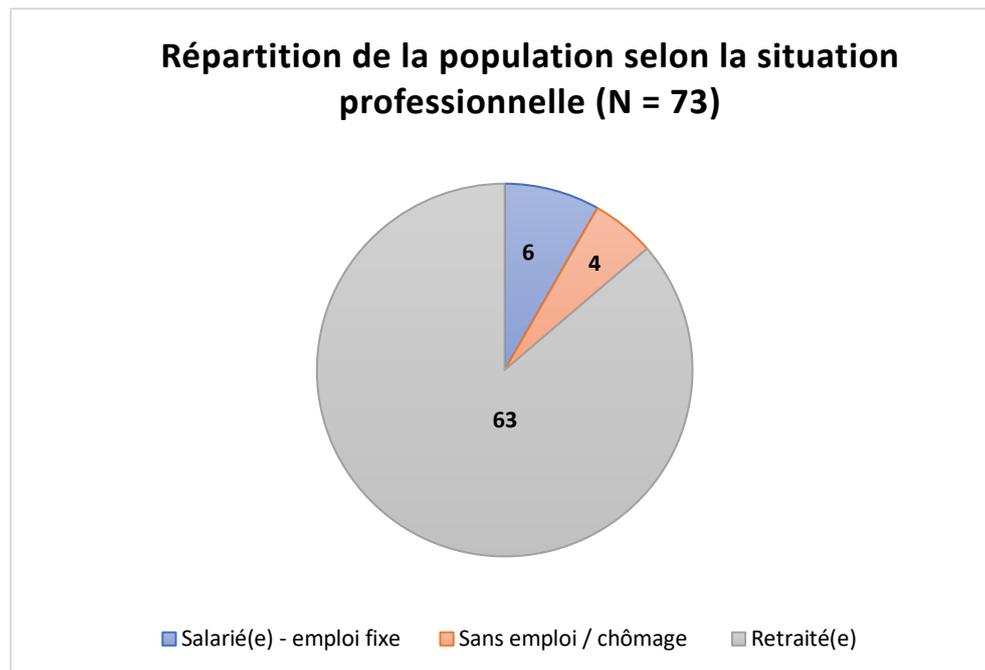


Figure 16 : Répartition de la population selon la situation professionnelle

Parmi les 73 réponses obtenues, nous pouvons constater que 54 personnes sont traitées par un AOD contre 19 par un AVK. Ainsi, 74% des personnes qui ont participé à cette étude prennent quotidiennement un AOD et 26% un AVK. De plus, au sein du groupe de patients prenant un AOD, nous retrouvons 28 personnes sous Eliquis®, 23 sous Xarelto® et 3 sous Pradaxa® (figure 17). Le détail de chaque anticoagulant oral prescrit par spécialité est représenté par la figure 18.

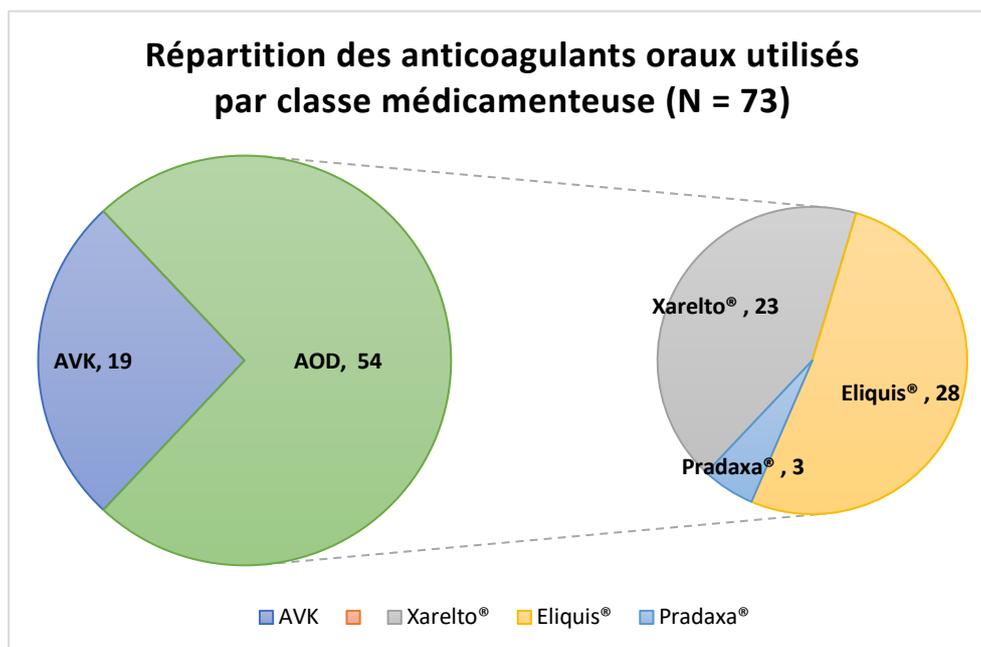


Figure 17 : Répartition des anticoagulants oraux utilisés selon la classe médicamenteuse

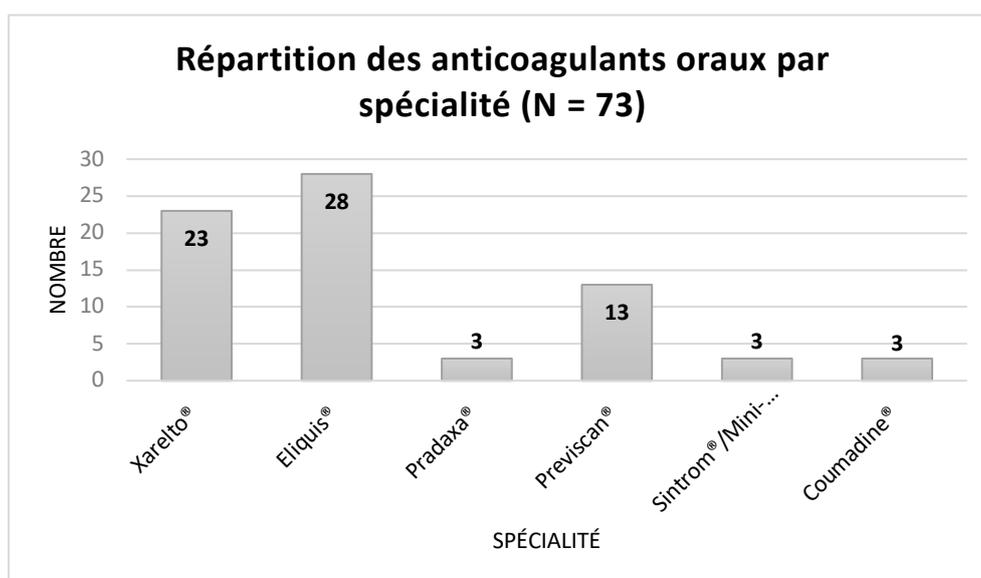


Figure 18 : Répartition des anticoagulants oraux utilisés en fonction de la spécialité

a) Indication (N = 68)

La suite du questionnaire correspondait à préciser l'indication pour laquelle l'anticoagulant oral était prescrit. Sur les 73 questionnaires obtenus, 68 patients ont répondu à cette question. Cinq patients ne connaissent donc pas l'indication de leur traitement. D'après les résultats de l'étude, la principale indication des anticoagulants oraux est le traitement ou la prévention d'une maladie thromboembolique veineuse, hors contexte chirurgical, avec 29 réponses. Pour les autres résultats, 23 patients sont traités afin de

prévenir le risque d'AVC en cas de fibrillation auriculaire, 15 sont traités pour limiter le risque thromboembolique suite à la mise en place d'une valve mécanique et seulement un patient est sous anticoagulant oral à la suite d'une prothèse totale de la hanche (figure 19).

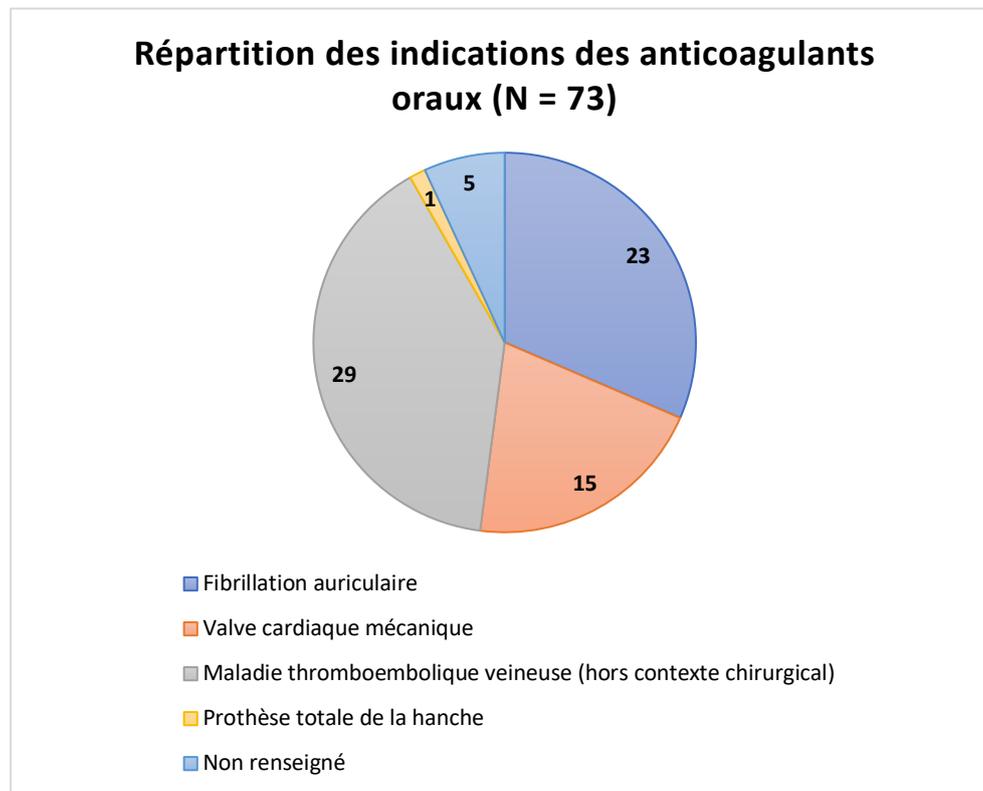


Figure 19 : Répartition des différentes indications des anticoagulants oraux

Parmi les 15 patients ayant une valve mécanique, 10 sont traités par un AVK. Ainsi, près de 53% des patients sous AVK ont une valve mécanique. Dans notre population, il s'agit donc de l'indication principale des AVK. Pour les 5 patients sous AOD, pour cette même indication, 3 étaient initialement sous AVK et ont changé de classe médicamenteuse par la suite. Néanmoins, parmi eux, 2 ne savent pas pour quelle raison le traitement a été changé et un des deux avoue ne pas demander d'informations complémentaires au médecin ou au pharmacien concernant son traitement. Pour le dernier, l'AVK a été arrêté car l'INR n'était pas stable.

b) Année d'initiation de l'anticoagulant oral (N = 69)

La prévention du risque thromboembolique avec les prothèses valvulaires est la seule indication pour laquelle nous retrouvons une instauration récente d'une anticoagulation par

un AVK. Effectivement, il y a eu 4 initiations, en 2014, 2016, 2018 et 2021. Dans les autres cas, les initiations de traitement par un AVK ont eu lieu avant l'année 2008.

En ce qui concerne les 9 autres patients traités par un AVK pour d'autres indications, nous retrouvons des données similaires. En effet, parmi ces 9 patients, seulement deux d'entre eux sont traités par un AVK depuis peu, dont notamment une initiation en 2021 avec la spécialité Coumadine®. Dans le second cas, il s'agit d'une modification de traitement, qui a eu lieu en 2021, avec l'arrêt d'un AOD et la mise en place d'un AVK (Previscan®). Cette dernière a fait suite à une hépatite médicamenteuse, apparue lorsque le patient était sous AOD.

Si nous regardons plus dans le détail les années d'initiation de l'anticoagulation, en prenant l'année 2022 comme année de référence, nous pouvons constater que les patients sous AVK sont traités en moyenne depuis plus de 14 ans contre 3,3 ans pour les patients sous AOD. Il est nécessaire de préciser que 3 patients sous AOD et un patient sous AVK n'ont pas répondu à cette question. Si nous poussons l'analyse un peu plus loin en comparant les deux principaux AOD, à savoir le Xarelto® et l'Eliquis®, nous pouvons constater que les patients sous Xarelto® prennent le médicament depuis 4,3 ans en moyenne contre 2,4 ans pour ceux sous Eliquis®.

c) Modification du traitement anticoagulant (N = 73)

Dans le questionnaire, les participants devaient également indiquer si le traitement anticoagulant avait déjà été modifié. Sur les 73 réponses obtenues, ce fut le cas 15 fois. Sur ces 15 fois, il s'agissait à 14 reprises d'un changement d'un AVK par un AOD. Parmi ces 14 personnes, 6 ont changé de traitement car les AOD sont plus pratiques (sans prise de sang car pas de suivi régulier de l'INR), 5 avaient un INR trop instable lorsqu'ils étaient sous AVK et 3 ne savent pas pourquoi le traitement a été modifié. Au sein du groupe des 5 patients qui présentaient un INR instable, nous retrouvons essentiellement des personnes plus âgées. En effet, leur âge était respectivement de 67, 86, 80, 75 et 77 ans. De plus, ces personnes étaient toutes largement polymédiquées et 2 personnes sur 5 ont indiqué avoir un régime alimentaire particulièrement riche en fruits et en légumes. Or, les AVK sont des médicaments particulièrement sensibles aux interactions, qu'elles soient médicamenteuses ou alimentaires, ce qui pourrait ainsi expliquer l'instabilité de l'INR et le choix de passer à un AOD.

Ainsi, un seul patient a indiqué avoir eu une modification de traitement avec remplacement d'un AOD par un AVK. Il s'agit d'une femme de 83 ans chez qui un AOD (elle n'a pas indiqué lequel) a été instauré en 2017 afin de prévenir un risque d'AVC en raison d'une fibrillation auriculaire. L'AOD a été suspendu en 2021 à la suite d'une hépatite médicamenteuse. Depuis, la patiente est traitée par fluindione (spécialité Previscan®). L'initiation du Previscan® a donc été faite après 2018, date à partir de laquelle une initiation de traitement par fluindione n'était normalement plus autorisée.

Nous pouvons également présenter le cas plus particulier d'un autre patient. Il s'agit d'un homme de 86 ans traité depuis 2008 par Previscan® afin de prévenir les risques de récurrence de thromboembolie veineuse. Dans l'objectif de simplifier le traitement, le médecin a décidé de remplacer le Previscan® par un AOD en 2014. Néanmoins, en 2016, l'AOD a dû être arrêté et le médecin a réintroduit le Previscan®. En effet, en 2016, il a été diagnostiqué chez le patient une insuffisance rénale, dont on ne connaît pas le stade, contre-indiquant par la même occasion la prise de l'AOD. Ce cas concret reflète particulièrement bien les difficultés d'utilisation des AOD chez les personnes âgées, chez qui la fonction rénale est souvent altérée.

d) Traitements associés (N = 46) / Antécédents médicaux (N = 58)

Ce questionnaire permettait également aux patients d'indiquer librement leurs antécédents médicaux ainsi que leurs traitements habituels. Néanmoins, cette partie n'était pas toujours complétée. Ainsi, 46 patients ont indiqué leurs traitements habituels, autres que l'anticoagulant oral, et 58 ont précisé leurs antécédents médicaux. L'objectif recherché avec cette partie était surtout de détecter de potentielles associations anticoagulant-antiagrégant plaquettaire afin de mettre en évidence une éventuelle augmentation du risque de saignements en cas d'association, comme nous avons pu le voir dans la littérature. Finalement, cette situation est apparue 4 fois. Nous retrouvons deux patients avec une association Kardegic® – Xarelto®, un patient avec une association Plavix® (Clopidogrel) – Xarelto® et enfin, un patient avec une association Kardegic® – Previscan®. Ces 4 patients, deux hommes et deux femmes, âgés de 66 à 80 ans, présentent tous des antécédents médicaux qui expliquent cette association. Tout d'abord, ces patients présentent tous une hypertension artérielle (HTA), ce qui est un facteur de risque cardiovasculaire. De plus, un des patients

souffre également d'un diabète de type 2 (DT2), pathologie à risque de complications cardiovasculaires. Ce même patient a également eu, dans le passé, un IDM. Parmi les 3 autres patients, un d'eux présente des antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT) et un autre des antécédents d'AVC. Néanmoins, il n'est pas précisé s'il s'agissait d'un AVC ischémique ou hémorragique. Ainsi, en tenant compte de ces informations, l'association anticoagulant – antiagrégant plaquettaire semble être justifiée dans chacune de ces situations.

e) Automédication (N = 71)

Afin de détecter de possibles interactions avec le traitement anticoagulant, le patient pouvait indiquer s'il prenait, en automédication, d'autres produits. Cela concernait notamment d'autres thérapeutiques comme l'aromathérapie, la phytothérapie ou encore les compléments alimentaires. Il était bien sûr possible d'en mentionner plusieurs. Deux personnes n'ont pas répondu à cette question. Sur les 71 réponses exploitables, 21 patients indiquent prendre d'autres produits en automédication, soit près de 30%. La plupart du temps, cette automédication se limite à la prise de paracétamol (cité 12 fois). Les produits suivants ont été cités une seule fois : **Novanuit**[®] (composé de mélatonine, pavot de Californie, mélisse et passiflore) pour favoriser l'endormissement, **Oftamac**[®] + (composé de vitamines, de minéraux, d'oméga 3 et d'antioxydants) afin de maintenir une vision normale, **Physiomance Flexifluid**[®] (composé de chondroïtine, silicium, cuivre, vitamines) pour maintenir une bonne mobilité articulaire, **tisane à base de mélisse**, **Euphytose nuit**[®] (composé de mélatonine et de passiflore) afin d'améliorer le sommeil, **Omezelis**[®] (composé de mélisse, aubépine, magnésium, calcium) pour lutter contre la nervosité ou les troubles légers du sommeil, **Spasfon**[®] (antispasmodique). De plus, 2 personnes indiquent prendre régulièrement de l'homéopathie, ce qui ne pose aucun problème avec le traitement anticoagulant.

Quatre autres patients ont mentionné prendre en automédication de l'ibuprofène, un AINS, et des plantes, telles que la prêle ou encore l'harpagophyton, connues pour leur propriété anti-inflammatoire. Alors que le mécanisme d'action de la prêle est mal connu, l'action anti-inflammatoire de l'harpagophyton serait liée à l'inhibition de la synthèse des cyclo-oxygénases 1 et 2 (143).

Afin de mettre en évidence le rôle important du médecin ou du pharmacien sur la sensibilisation à l'automédication du patient sous anticoagulant, le patient devait indiquer, par oui ou par non, s'il pensait systématiquement à consulter son médecin ou son pharmacien avant de prendre un autre médicament. Parmi les 71 réponses obtenues, 12 patients indiquent ne pas prendre conseil à leur médecin ou leur pharmacien avant de prendre un médicament alors que 59 le font. Si l'on regarde plus précisément, sur les 21 patients indiquant prendre des produits en automédication, 17 admettent consulter leur médecin ou leur pharmacien avant de prendre un nouveau médicament ou un autre produit. Néanmoins, les 4 patients concernés par la prise d'ibuprofène, de prêle et d'harpagophyton ont également répondu « oui » à cette question, ce qui semble pour le moins contradictoire.

2. Évaluation de l'observance (N = 73)

Après avoir donné des informations générales sur son traitement et lui-même, le patient avait la possibilité, avec la deuxième partie du questionnaire, d'évaluer sa propre observance médicamenteuse. Cette dernière se définit comme étant le respect des conditions d'utilisation du médicament telles qu'elles ont été prescrites par le médecin ou indiquées par le pharmacien. Pour cette évaluation, nous nous sommes inspirés du questionnaire proposé par l'Assurance Maladie. Comme il s'agit d'une auto-évaluation, nous parlons alors d'une évaluation subjective de l'observance.

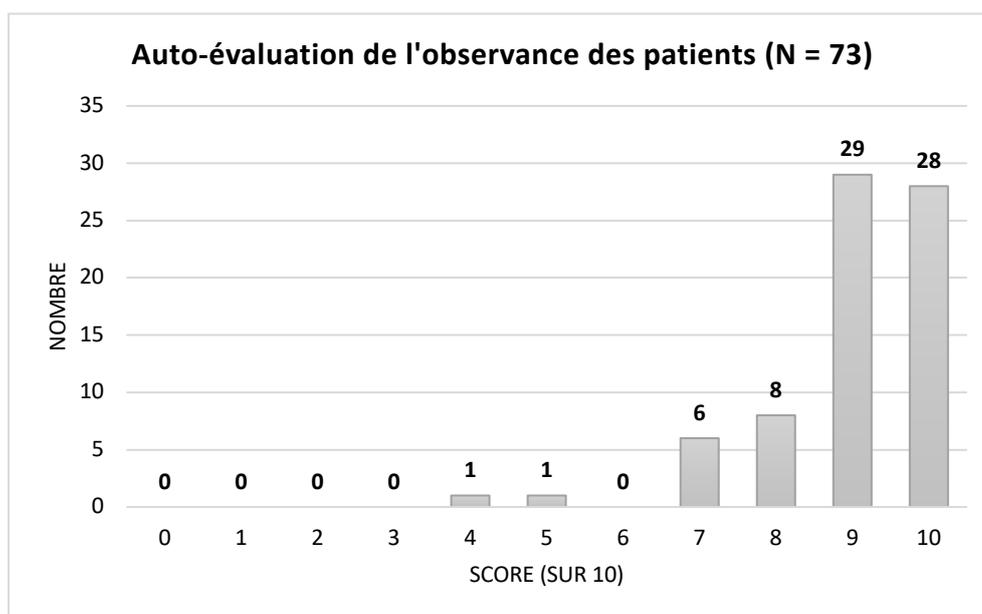


Figure 20 : Auto-évaluation de l'observance des patients par l'attribution d'une note sur 10

Avant de répondre à la moindre question, le patient devait évaluer l'observance de son traitement médicamenteux. Cette note pouvait aller de 0 à 10, sachant que 0 signifiait « peu observant » et 10 « très observant ». Sur l'ensemble des questionnaires récupérés, tous les patients ont indiqué une note (figure 20). Au final, nous obtenons une note moyenne d'environ 9 sur 10. Globalement, nous pouvons donc constater que les patients considèrent leur observance comme étant très bonne. Sur les 73 patients, 36 précisent utiliser un pilulier, que ce dernier soit quotidien ou hebdomadaire, préparé par le patient lui-même ou par une tierce personne. Dans ce groupe, la note d'observance est en moyenne de 9,1 sur 10 alors que dans le groupe de patients sans pilulier (N = 37), cette note est de 8,8 sur 10. Ces premiers résultats semblent indiquer que l'utilisation d'un pilulier améliore l'observance des patients.

Si nous regardons plus dans le détail, 11 personnes indiquent avoir déjà oublié de prendre leur traitement. La fréquence d'oubli est estimée à moins d'une fois par mois (N = 2), 1 fois par mois (N = 3), 1 à 2 fois par mois (N = 3) et 4 fois par mois (N = 1). Deux patients n'ont pas précisé de fréquence. Parmi eux, la grande majorité (N = 8) n'utilise pas de pilulier au quotidien. Ces résultats pourraient donc confirmer que l'utilisation d'un pilulier permettrait d'améliorer l'observance. Mis à part le patient avec environ 4 oublis par mois, qui a évalué son observance avec une note de 5, tous les autres ont attribué une note supérieure ou égale à 7 sur 10 (tableau XXIV).

Tableau XXIV : Evaluation de l'observance au sein de la population de patients avec des oublis de prise

Population (N = 11)	Score d'observance (sur 10)	Nombre d'oublis de prise (par mois)
1	5	4
2	7	1
3	8	< 1
4	9	NR
5	9	NR
6	9	1 à 2
7	9	1 à 2
8	9	1
9	10	1 à 2
10	10	< 1
11	10	1

De plus, 23 personnes avouent avoir déjà pris leur traitement en retard par rapport à l'heure habituelle, dont 7 patients parmi ceux ayant indiqué oublier de temps en temps leur traitement. De la même façon que précédemment, un seul patient a évalué son observance à 4. Tous les autres ont attribué une note supérieure ou égale à 7 sur 10 malgré les retards de prise (figure 21).

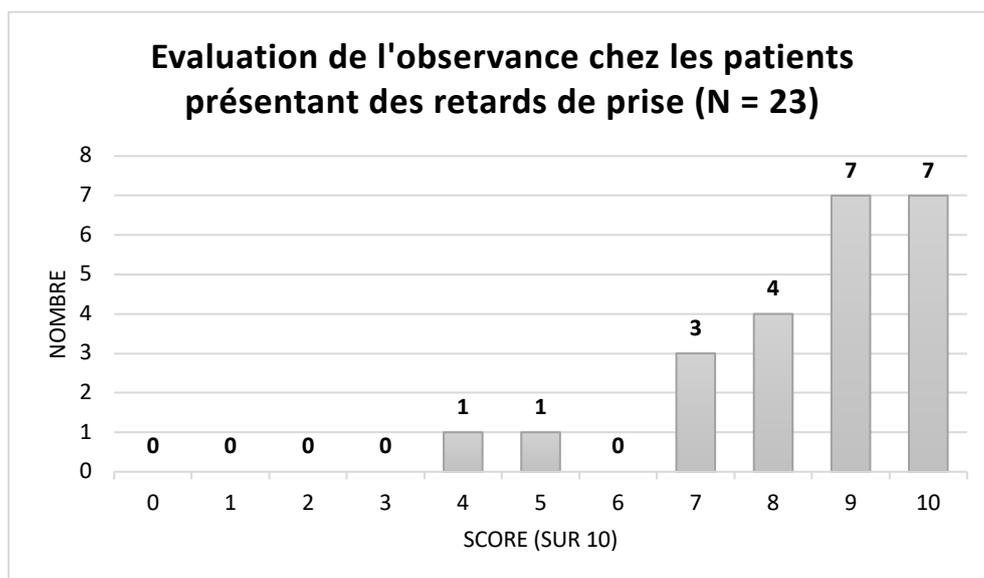


Figure 21 : Evaluation de l'observance au sein de la population de patients avec des retards de prise

La troisième question de cette partie consistait à indiquer s'il était déjà arrivé au patient d'oublier de prendre son médicament parce que sa mémoire lui a fait défaut. Cela concerne 4 patients, qui avaient déjà indiqué avoir des oublis ou des retards de prise, voire les deux.

Lors de l'évaluation de l'observance, un patient a précisé avoir déjà omis volontairement de prendre son traitement car, certains jours, il a l'impression que son médicament lui fait plus de mal que de bien. Il s'agit d'une femme de 72 ans, traitée par Eliquis® depuis 2021. Néanmoins, elle ne connaît pas l'indication de son traitement. D'après les données recueillies, elle n'a pas présenté de saignements au cours du traitement depuis son initiation mais elle n'est que « légèrement » satisfaite du médicament. Pourtant, elle ne considère pas son traitement comme un frein dans sa vie quotidienne et cela n'a pas impacté ses habitudes de vie. Cette patiente a évalué son observance avec un score de 4/10 puisqu'il lui arrive de prendre parfois son médicament en retard par rapport à l'heure de prise habituelle.

Enfin, pour la dernière question, le patient devait préciser s'il lui arrivait de prendre, parfois, plus ou moins que la dose prescrite. Sur les 73 réponses obtenues, il n'y a que 4 patients qui admettent le faire. Ces 4 personnes sont toutes traitées par AVK et indiquent prendre un quart de comprimé en plus ou en moins selon les résultats de l'INR. Cela signifie, pour faire cela, que les patients connaissent leur INR cible et ont une parfaite maîtrise de leur traitement. De plus, ils ont chacun évalué leur observance avec une note de 10/10.

Deux autres questions étaient proposées uniquement aux patients sous AVK. L'objectif était de savoir si les patients avec cette classe thérapeutique font bien régulièrement une prise de sang afin de contrôler leur INR mais également de savoir s'ils éprouvent une difficulté à couper les comprimés, ces derniers étant quadrisécables afin d'adapter au mieux la posologie lorsque c'est nécessaire. Sur les 19 patients traités avec un AVK, 18 effectuent une prise de sang régulière. Deux d'entre eux précisent effectuer une prise de sang tous les 15 jours, alors que pour tous les autres patients, le rythme de surveillance de l'INR est d'une fois par mois, comme cela est préconisé lorsque le traitement est stabilisé.

Le dernier patient indique surveiller son INR une fois par semaine à l'aide d'un appareil d'automesure de l'INR appelé CoaguCheck® INRange (figure 22). Cet appareil est commercialisé par le laboratoire Roche et permet aux patients de suivre leur INR n'importe où et n'importe quand. Il fournit une valeur d'INR en moins d'une minute à partir d'une simple goutte de sang capillaire et son fonctionnement est identique à celui d'un lecteur de glycémie. En effet, à l'aide d'un stylo auto piqueur, le patient doit prélever une goutte de sang au niveau de la pulpe du doigt, puis la déposer sur une bandelette préalablement insérée dans le lecteur. L'objectif de cet appareil est d'obtenir plus souvent un INR dans l'intervalle cible et ainsi de réduire le risque thromboembolique (en cas de sous-dosage) ou hémorragique (en cas de surdosage). De plus, cela permet d'impliquer le patient dans le traitement de sa pathologie et donc d'avoir un effet bénéfique sur l'observance. Néanmoins, cet appareil ne fait l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie que pour les patients adultes porteurs de valves mécaniques, ce qui est le cas pour notre patient (144). L'utilisation d'un tel appareil d'automesure impose, au préalable, une parfaite éducation thérapeutique du patient, afin qu'il connaisse l'INR cible mais aussi la conduite à tenir en cas d'INR trop bas ou trop élevé. Cette technique de surveillance de l'INR ne s'adapte donc pas à tous les patients et à toutes les situations.



Figure 22 : Coagucheck® INRange

Concernant la deuxième question spécifique aux patients traités par un AVK, un seul patient sur les 19 a indiqué avoir du mal à couper les comprimés. Ainsi, ce détail ne semble donc pas poser particulièrement de problèmes ou être un frein à l'utilisation des AVK, y compris chez des personnes âgées.

3. Effets indésirables (N = 73)

Une fois l'observance évaluée, le patient devait remplir un paragraphe correspondant au cœur de cette étude, à savoir s'il a déjà présenté ou non des effets secondaires avec son traitement anticoagulant. L'ensemble des participants a complété cette partie. Ainsi, nos résultats pourront se baser sur 73 réponses.

Sur ces 73 réponses, 30 patients ont indiqué avoir déjà eu des effets secondaires avec leur traitement anticoagulant contre 43 réponses négatives, soit un pourcentage de 41,1%.

Grâce à ces premiers résultats, nous pouvons déterminer, à partir du nombre de fois où ils sont cités et de la population totale dans chaque groupe d'anticoagulant, le pourcentage d'effets secondaires pour chacune des spécialités (tableau XXV). Pour cela, nous allons nous baser sur 27 résultats car 3 patients ont présenté des effets secondaires au cours d'un traitement antérieur, que nous ne prendrons pas en compte ici afin d'avoir des résultats actuels. En effet, dans le questionnaire, le patient avait la possibilité, si le traitement avait été changé dans le passé, d'indiquer quel anticoagulant oral était concerné (traitement actuel ou traitement précédent). Les situations sont les suivantes :

- ⇒ Dans le premier cas, il s'agit d'un patient sous Eliquis® depuis 2021 qui a déclaré avoir eu des effets secondaires lorsqu'il était traité par Previscan® (initié en 2014).
- ⇒ Le second patient a mentionné avoir eu un AVC lorsqu'il était traité par Previscan® (initié en 2000). Depuis 2021, le traitement a été remplacé par la spécialité Pradaxa®. Néanmoins nous n'avons pas d'informations supplémentaires sur le type d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou encore sur le lien de causalité avec la prise du médicament.

⇒ Enfin, la dernière situation correspond à une patiente de 83 ans, sous anticoagulant depuis 2017 suite à un trouble du rythme cardiaque. Initialement, la patiente était traitée par un AOD. Toutefois, elle n'a pas précisé lequel. L'AOD a été remplacé par du Previscan® en 2021 suite à une hépatite médicamenteuse, causée par l'AOD.

Tableau XXV - Pourcentage d'effets indésirables pour chacune des spécialités

	Population ayant mentionné des effets secondaires (N = 27)	Population totale (N = 73)	Résultat
Eliquis®	8	28	28,6%
Xarelto®	8	23	34,8%
Pradaxa®	1	3	33,3%
Previscan®	6	13	46,2%
Coumadine®	2	3	66,7%
Sintrom®	2	3	66,7%

D'après ces résultats, les AOD sont moins responsables d'effets secondaires que les AVK. Néanmoins, comme nous avons pu le constater dans le paragraphe « informations générales », les patients sous AVK sont traités en moyenne depuis beaucoup plus longtemps que les patients sous AOD. Or, les patients qui présentent des effets secondaires sont traités par leur anticoagulant actuel depuis 7,1 ans en moyenne contre 5,5 ans pour le groupe de patients sans effets secondaires. Ainsi, plus la durée de l'anticoagulation est longue, plus le risque de saignements augmente, ce qui est à prendre en compte dans cette situation. Nous pouvons également nous intéresser aux indications qui ont amené à la prescription des anticoagulants oraux impliqués dans l'apparition de saignements. Ces résultats sont résumés dans le tableau XXVI.

Tableau XXVI : Indication des anticoagulants oraux au sein de la population avec saignements

	Patients avec saignements traités par AVK (N = 10)	Patients avec saignements traités par AOD (N = 17)
Maladie thromboembolique veineuse (hors contexte chirurgical)	4 (40%)	4 (23,5%)
Fibrillation auriculaire	1 (10%)	11 (64,7%)
Valve cardiaque mécanique	5 (50%)	2 (11,8%)
Prothèse totale de la hanche / du genou	0	0

Le groupe de patients avec effets secondaires est assez homogène avec 11 femmes et 19 hommes pour un âge moyen de 73,1 ans [min : 44 ans / max : 89 ans]. La grande majorité de ces patients sont polymédiqués et deux d'entre eux présentent une association anticoagulant - antiagrégant plaquettaire (spécialité Kardegic® dans les deux cas). Pour rappel, d'après les informations recueillies au cours de cette étude, seulement quatre patients présentent ce type d'association au sein de la population totale étudiée, ce qui signifie que 2 patients sur 4 avec une telle association présentent des saignements. Concernant d'autres types d'interactions médicamenteuses, 8 patients sur 30 ont indiqué avoir recours à l'automédication. Même si cela ne concerne que du paracétamol dans la plupart des situations, nous retrouvons notamment les 4 patients ayant précisé prendre des AINS, de la prêle ou de l'harpagophyton en phytothérapie.

Afin de rechercher une cause éventuelle à ces effets secondaires, nous pouvons évaluer l'observance de ces 30 patients pour déterminer s'il existe un lien entre une mauvaise observance et la présence de saignements. D'après l'auto-évaluation, le score d'observance du groupe de patients présentant des effets secondaires est en moyenne de 9,2/10 (score allant de 7 à 10) et 2/3 d'entre eux utilisent un pilulier (soit 66,7%). Sur 30 patients, 5 déclarent avoir déjà oublié de prendre leur traitement (soit 16,7%), 9 avoir déjà pris leur traitement en retard par rapport à l'heure habituelle (soit 30%) et 2 avoir déjà manqué une prise suite à un défaut de mémoire (soit 6,7%). Par contre, aucun patient n'a déjà volontairement omis une prise et deux patients (sous AVK) indiquent pouvoir modifier le traitement en adaptant la posologie en fonction du résultat de l'INR.

En comparaison, dans le groupe de patients ne présentant pas de saignements, le score moyen d'observance est de 8,8/10 et 16 d'entre eux utilisent un pilulier (soit 37,2%). Sur 43 patients, 5 déclarent avoir déjà oublié de prendre leur traitement (soit 11,6%), 14 avoir déjà pris leur traitement en retard par rapport à l'heure habituelle (soit 32,6%) et 2 avoir déjà manqué une prise suite à un défaut de mémoire (soit 4,7%). De plus, un patient a déjà volontairement omis une prise par peur que le traitement ne lui fasse plus de mal que de bien et deux patients (sous AVK) indiquent pouvoir modifier le traitement en adaptant la posologie en fonction du résultat de l'INR.

Ces résultats sont résumés dans le tableau XXVII.

Tableau XXVII - Comparaison des résultats d'observance entre les groupes de patients avec et sans saignements

	Groupe de patients avec saignements	Groupe de patients sans saignements
Population totale	30	43
Score moyen d'observance	9,2/10	8,8/10
Nombre de patients utilisant un pilulier	20 (66,7%)	16 (37,2%)
Nombre de patients ayant déjà oublié le traitement	5 (16,7%)	5 (11,6%)
Nombre de patients ayant déjà pris le traitement en retard par rapport à l'heure habituelle	9 (30%)	14 (32,6%)
Nombre de patients ayant déjà manqué une prise suite à un défaut de mémoire	2 (6,7%)	2 (4,7%)
Nombre de patients ayant déjà volontairement omis une prise du médicament	0	1 (2,3%)

Après avoir étudié plus spécifiquement la population de patients présentant des saignements et après avoir essayé de mettre en évidence un lien de causalité entre une mauvaise observance et la survenue de ces effets indésirables, nous allons nous intéresser plus précisément aux différents types de saignements qui ont été décrits dans l'étude, leur moment de survenue, leur fréquence, leur(s) cause(s) ou encore les mesures qui ont été prises.

Au cours de cette étude, le patient pouvait signaler plusieurs types de saignements. L'effet indésirable le plus cité correspond à l'épistaxis, devant les gingivorragies et les hématomes inexplicables. Les différents types de saignements et leur proportion obtenue lors de cette étude sont représentés par la figure 23.

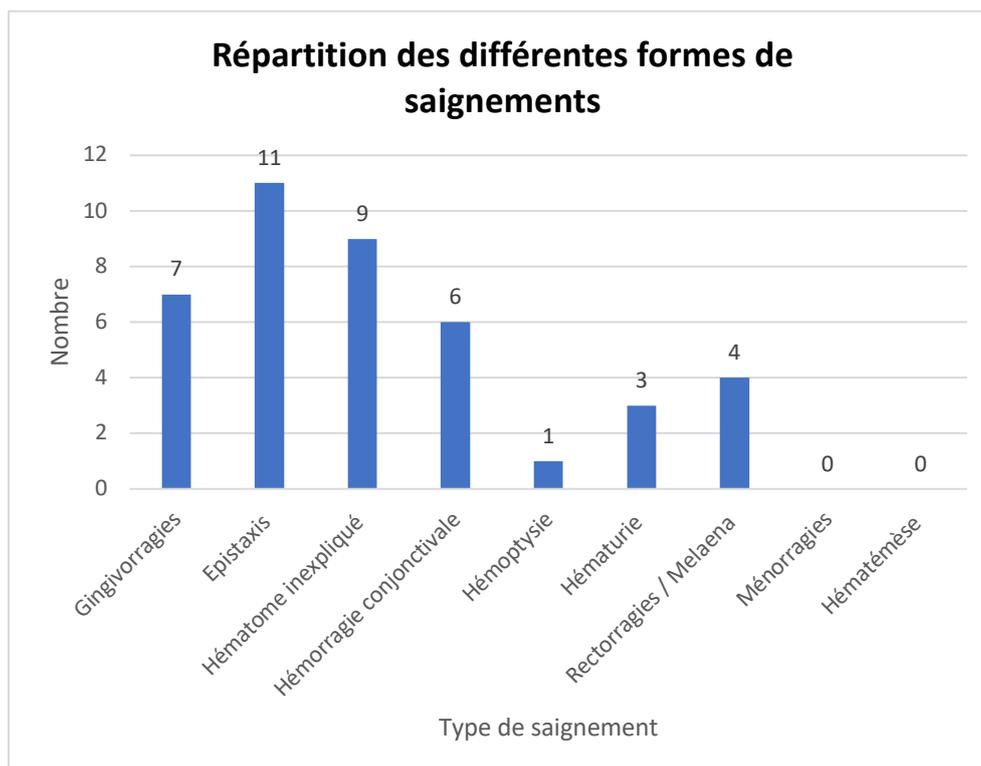


Figure 23 : Répartition des différentes formes de saignements

Nous pouvons ainsi constater que les saignements les plus fréquemment rencontrés sont essentiellement des saignements mineurs. Après avoir déterminé la proportion de chaque effet secondaire de façon générale, il est nécessaire, pour chaque type de saignement, d'avoir la répartition par spécialité médicamenteuse. Cette répartition est représentée par la figure 24.

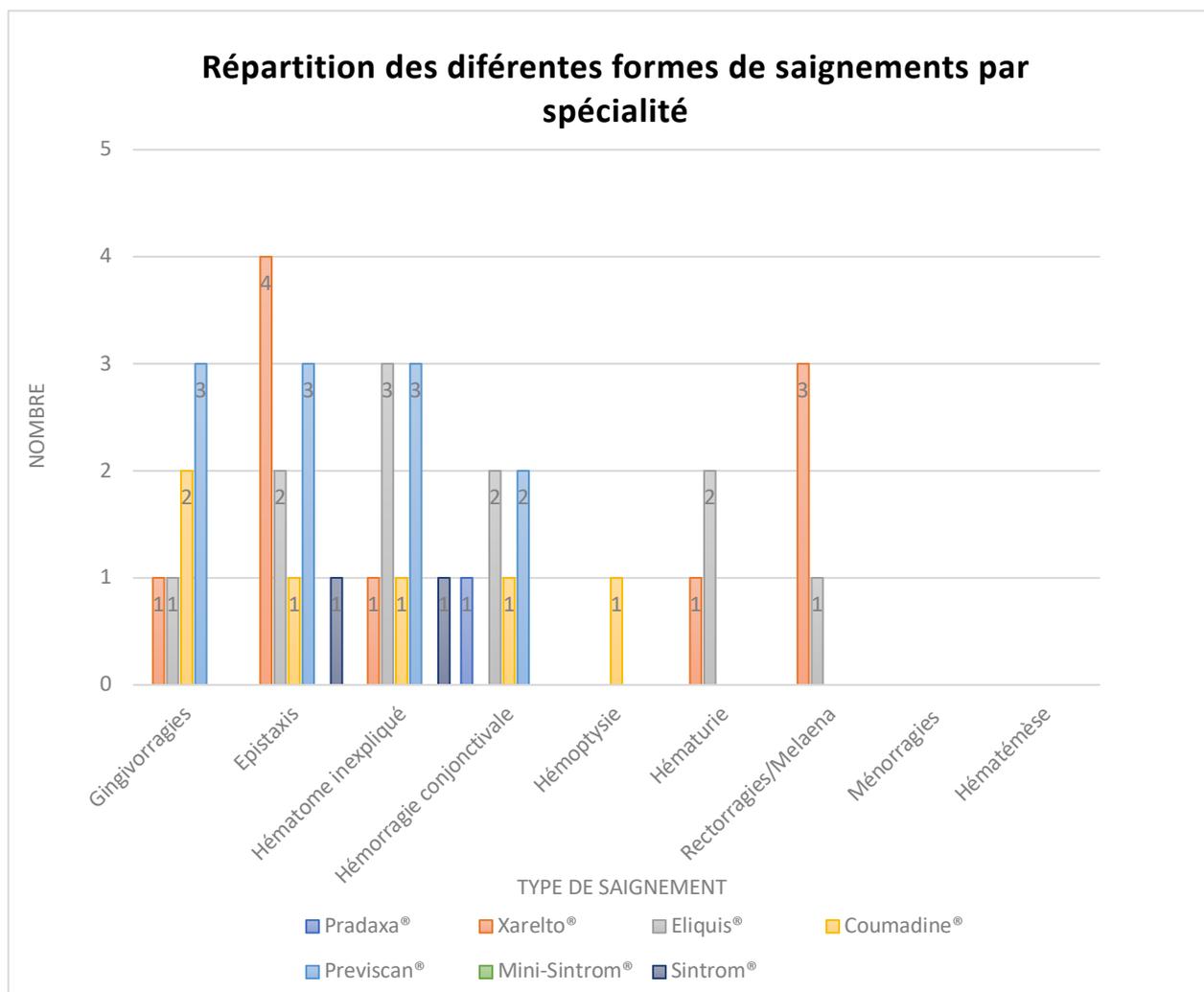


Figure 24 : Répartition des différentes formes de saignements par spécialité médicamenteuse

Pour les 4 premières formes de saignements (gingivorragies, épistaxis, hématome inexpliqué et hémorragie conjonctivale), nous retrouvons une répartition assez homogène entre les AOD et les AVK. Nous pouvons tout de même signaler la part importante d'épistaxis sous Xarelto®. En effet, pour la spécialité Xarelto®, près d'un saignement sur deux constaté correspond à un saignement de nez. De plus, nous pouvons remarquer que les hématuries et les rectorragies, qui peuvent être le signe de saignements des voies urinaires ou de saignements digestifs, sont, dans cette étude, uniquement causés par des AOD (Eliquis® et Xarelto®).

A partir de ces résultats, nous pouvons alors déterminer, pour chaque saignement, la proportion de chacune des spécialités impliquées (tableau XXVIII), et inversement, pour chaque spécialité la proportion des différents saignements (tableau XXIX).

Tableau XXVIII - Proportion des différentes spécialités par types de saignements

	Eliquis®	Xarelto®	Pradaxa®	Previscan®	Coumadine®	Sintrom®	Mini-Sintrom®	Total
Gingivorragies	14,3%	14,3%	0	42,8%	28,6%	0	0	100%
Épistaxis	18,2%	36,4%	0	27,2%	9,1%	9,1%	0	100%
Hématome inexpliqué	33,3%	11,1%	0	33,3%	11,1%	11,2%	0	100%
Hémorragie conjonctivale	33,3%	0	16,7%	33,3%	16,7%	0	0	100%
Hémoptysie	0	0	0	0	100%	0	0	100%
Hématurie	66,7%	33,3%	0	0	0	0	0	100%
Rectorragies/Melaena	25%	75%	0	0	0	0	0	100%

Tableau XXIX - Proportion des différents types de saignements pour chacune des spécialités

	Eliquis®	Xarelto®	Pradaxa®	Previscan®	Coumadine®	Sintrom®	Mini-Sintrom®
Gingivorragies	9,1%	10%	0	27,3%	33,2%	0	0
Épistaxis	18,2%	40%	0	27,3%	16,7%	50%	0
Hématome inexpliqué	27,2%	10%	0	27,3%	16,7%	50%	0
Hémorragie conjonctivale	18,2%	0	100%	18,1%	16,7%	0	0
Hémoptysie	0	0	0	0	16,7%	0	0
Hématurie	18,2%	10%	0	0	0	0	0
Rectorragies/Melaena	9,1%	30%	0	0	0	0	0
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0

Enfin, à ces résultats, il est nécessaire de rappeler la survenue d'une hépatite médicamenteuse, effet indésirable majeur, lorsqu'une des patientes était sous AOD. Cette hépatite a alors entraîné l'arrêt de l'AOD et le relais par un AVK, à savoir le Previscan®. Néanmoins, la patiente n'ayant pas mentionné l'AOD concerné, cet effet indésirable n'a pas été considéré dans les tableaux précédents.

Lors du remplissage du questionnaire, les patients devaient également préciser le moment de survenue de ces effets indésirables. Sur les 30 patients qui présentent des saignements ou autres effets secondaires, 28 patients ont répondu à cette question. Parmi les résultats obtenus, pour la suite de l'analyse, nous devons retirer la réponse du patient qui a déclaré un AVC comme effet secondaire lorsqu'il était traité par Previscan®. En effet, nous n'avons pas les informations nécessaires pour affirmer que le traitement anticoagulant en était réellement la cause. Ces saignements sont survenus à l'initiation du traitement pour 3

d'entre eux et dans la grande majorité des cas (23 patients), les effets secondaires ont eu lieu au cours du traitement anticoagulant. Un patient a indiqué avoir eu des saignements suite à une opération au moment de la reprise du traitement anticoagulant (figure 25).

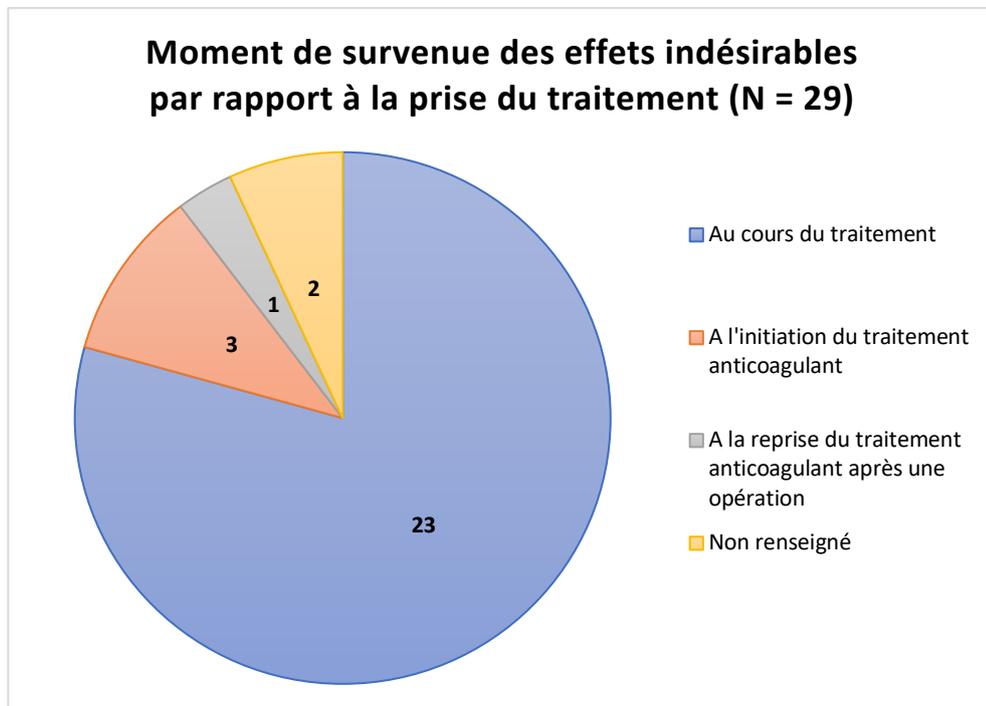


Figure 25 : Moment de survenue des effets indésirables par rapport à la prise du traitement anticoagulant

Pour compléter ces informations, les patients devaient également estimer la fréquence de survenue de ces effets indésirables. Pour cela, ils avaient le choix entre 4 réponses : rares / exceptionnels, ponctuels / occasionnels, réguliers ou encore permanents. Comme pour la question précédente, nous avons obtenu 27 réponses viables. Les deux patients n'ayant pas répondu sont les mêmes que ceux qui n'ont pas indiqué le moment de survenue des saignements. A cette question nous avons pu récupérer les résultats suivants : les effets indésirables sont rares / exceptionnels pour 13 patients, ponctuels / occasionnels pour 8 d'entre eux et réguliers pour 5 autres (figure 26).

Enfin, un patient indique souffrir de saignements et notamment d'hématuries de façon permanente. Cette information est néanmoins à nuancer car au moment de la réponse au questionnaire, l'anticoagulant (Eliquis®) venait d'être initié seulement quelques mois auparavant. Suite à cela, le traitement anticoagulant a été temporairement interrompu.

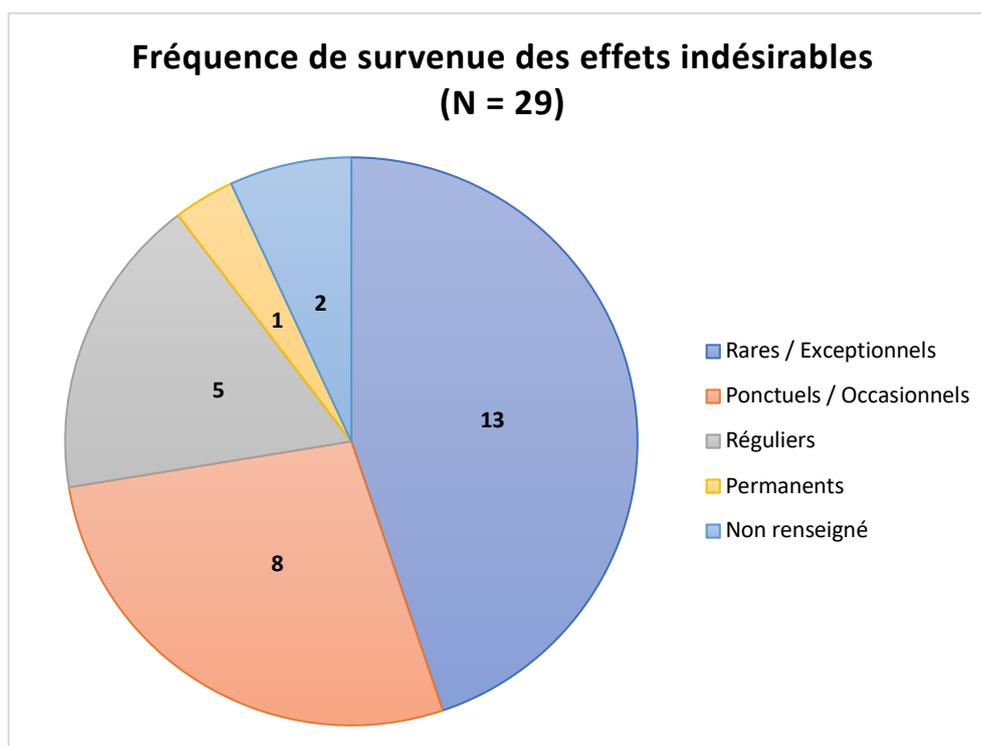


Figure 26 : Fréquence de survenue des différents effets indésirables

La répartition des fréquences de survenue des effets indésirables par spécialité médicamenteuse est représentée dans le tableau XXX.

Tableau XXX - Répartition des fréquences de survenue des effets indésirables en fonction de la spécialité médicamenteuse

	Rares / exceptionnels	Ponctuels / Occasionnels	Réguliers	Permanents
Eliquis®	3	2	1	1
Xarelto®	2	3	2	/
Pradaxa®	/	1	/	/
Previscan®	5	1	1	/
Coumadine®	1	1	/	/
Sintrom®	1	/	1	/
AOD (non précisé)	1	/	/	/

D'après ces résultats, nous ne pouvons pas mettre en évidence une réelle différence entre les AOD et les AVK concernant la fréquence de survenue des effets indésirables. Néanmoins, nous pouvons tout de même constater que la spécialité Xarelto® semble entraîner des saignements à un rythme plus important que les autres anticoagulants.

Afin de prévenir les récurrences, il est important de rechercher la cause à ces saignements. Pour cela, les patients pouvaient préciser, si elle avait été identifiée, la cause de leur(s) saignement(s). Sur les 30 patients qui composent le groupe avec des effets secondaires, nous avons obtenu 100% de réponse. De la même façon que pour les questions précédentes, afin d'avoir des résultats comparables les uns aux autres, nous devons retirer la réponse du patient ayant déclaré avoir eu un AVC sous Previscan®. Nos résultats se basent donc sur 29 réponses. Sur ces 29 réponses, 19 patients déclarent avoir eu des saignements idiopathiques, dont ils ne connaissent pas l'origine, soit 65,5% des cas. Parmi ces 19 réponses nous retrouvons la répartition par spécialité suivante : 7 patients sous Xarelto® (sur 8), 5 patients sous Eliquis® (sur 8), 4 patients sous Previscan® (sur 7), 1 patient sous Coumadine® (sur 2), 1 patient sous Pradaxa® (sur 1), et enfin un patient sous AOD (non précisé). Ainsi, nous pouvons constater que la quasi-totalité des saignements sous Xarelto® n'ont pas de cause identifiable. Si l'on exclut la spécialité Pradaxa® parce qu'il n'y a qu'un seul patient concerné, la spécialité Xarelto® est la plus concernée par cette situation. Plus globalement, nous remarquons par l'intermédiaire de ces résultats que les AOD sont à l'origine de plus de saignements sans cause identifiable que les AVK.

Certains des patients qui ont participé à cette étude ont néanmoins pu identifier une cause à leurs saignements. Pour 7 d'entre eux, les hémorragies ont fait suite à une chute ou à une blessure. Nous retrouvons la répartition par spécialité suivante : 3 patients sous Eliquis® (sur 8), 2 patients sous Previscan® (sur 7), 1 patient sous Coumadine® (sur 2) et un patient sous Sintrom® (sur 2). Ces 7 patients avaient effectivement déclaré des hématomes comme effets secondaires. Il s'agit donc de la cause principale identifiée de saignements chez les patients traités par un anticoagulant.

Pour les autres causes possibles, un des patients sous Previscan® a déclaré avoir présenté des saignements (gingivorragies) alors que l'INR était trop élevé et un patient traité par Sintrom® a présenté des saignements de nez suite à une infection ORL. Enfin, un des patients ayant mentionné des rectorragies régulières sous Xarelto® a précisé avoir régulièrement des crises hémorroïdaires.

Ces résultats sont représentés par la figure 27.

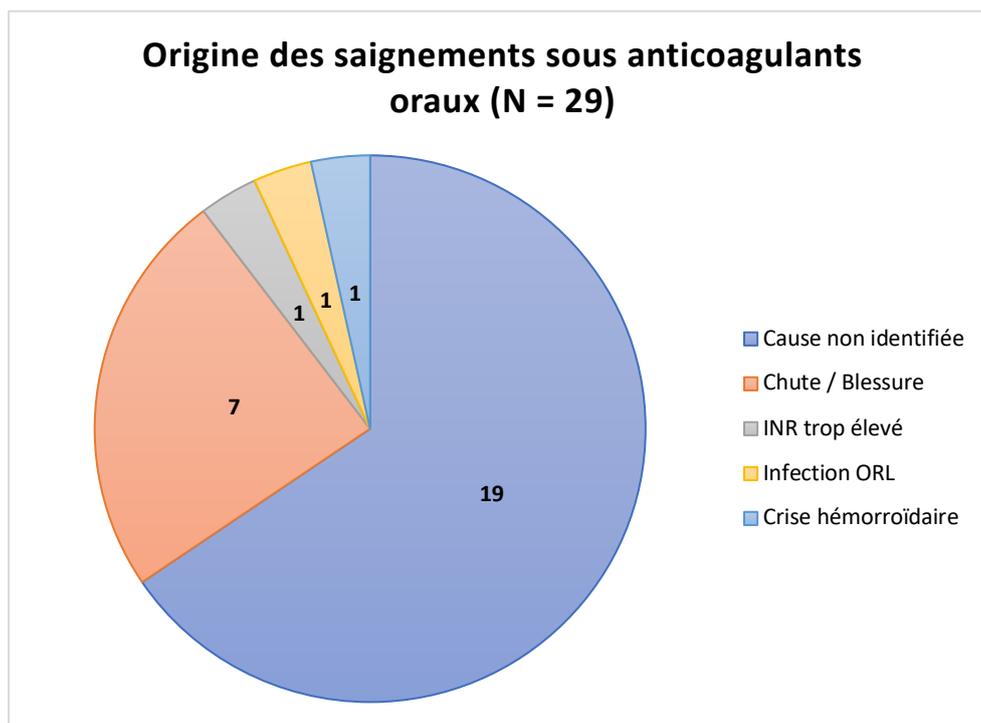


Figure 27 : Origine des saignements sous anticoagulants oraux

Au sein de cette même population, 22 patients ont informé un professionnel de santé de ces effets secondaires. Dans le questionnaire, il y avait plusieurs choix de professionnels de santé possibles (médecin, pharmacien, infirmier ou autre...). Toutefois, la totalité des patients ayant répondu positivement à cette question ont tous indiqué la même réponse : en cas d'effets secondaires avec leur traitement anticoagulant, les patients le signalent à leur médecin. Ces résultats sont tout à fait logiques. En effet, en cas de soucis avec un traitement, quel qu'il soit, il est primordial d'en avertir son médecin. Pourtant, le pharmacien reste un interlocuteur privilégié en matière d'effets indésirables lors de la prise d'un médicament. Il est capable d'informer le patient, de lui donner des conseils voire de le réorienter lorsque cela est nécessaire. De plus, il est l'un des professionnels de santé le plus impliqué au niveau de la pharmacovigilance.

Ainsi, 7 personnes n'ont donc pas informé un professionnel de santé malgré la survenue d'hémorragies. Dans chacun des cas, il s'agissait de saignements mineurs, à savoir des gingivorragies, des épistaxis, des hématomes inexpliqués ou encore des hémorragies conjonctivales, ce qui peut donc expliquer pourquoi les patients n'ont pas signalé ces effets indésirables. Bien sûr, dans ces situations, à la suite de ces saignements, aucune action n'a été

mise en place. De plus, parmi les patients qui ont signalé des effets secondaires au médecin, aucune mesure n'a été prise pour 14 d'entre eux.

Chez les patients traités par AVK, des saignements amènent essentiellement à un contrôle biologique, c'est-à-dire une mesure de l'INR, voire à une modification du dosage ou de la posologie. En effet, sur les 11 réponses de patients qui ont présenté des hémorragies sous AVK, ce fut le cas pour 5 d'entre eux. Pour les 6 autres personnes, aucune mesure corrective n'a été mise en place.

A l'inverse, chez les 18 patients qui ont présenté des saignements ou autres effets indésirables sous AOD, aucune mesure corrective n'a été mise en place chez 15 d'entre eux.

Les 3 situations où des changements ont eu lieu sont les suivantes :

- ⇒ Le premier cas est un patient de 89 ans traité par Eliquis® depuis 2015 et qui a présenté des hémorragies conjonctivales au cours du traitement. Suite à ces saignements, le médecin a modifié le dosage de l'Eliquis® (passage de 5 mg à 2,5 mg). Néanmoins, au vu de l'âge du patient au moment de l'initiation, nous pouvons supposer que cette dernière aurait dû se faire directement avec ce dosage.
- ⇒ La seconde situation correspond à un patient de 78 ans traité par Eliquis® depuis 2021. Au cours du traitement, ce dernier a présenté des hématuries de façon presque permanente. Suite à cela, le médecin a décidé d'arrêter temporairement l'anticoagulant avant réévaluation du traitement.
- ⇒ Enfin, la dernière situation ayant amené à une mesure corrective concerne la patiente de 83 ans traitée par AOD depuis 2017 et qui a présenté, en 2021, une hépatite médicamenteuse. Suite à cela, la patiente a été hospitalisée et le traitement anticoagulant a été modifié (passage AOD vers Previscan®).

Comme nous pouvions nous y attendre, il est donc plus simple de mettre en place des mesures correctives en présence de saignements, notamment lorsqu'il s'agit d'hémorragies

mineures, avec les AVK plutôt qu'avec les AOD. D'après les résultats de cette étude, avec les AOD, des changements sont effectués essentiellement en présence d'effets secondaires majeurs ou de saignements très fréquents. Cela s'explique notamment par le fait qu'à l'heure actuelle, contrairement aux AVK, il n'est pas recommandé d'effectuer un contrôle biologique de l'efficacité des AOD.

4. Qualité de vie

La 4^{ème} et dernière partie de ce questionnaire concernait un autre point important de la prise d'un traitement anticoagulant, à savoir la qualité de vie. L'objectif est donc d'obtenir le ressenti du patient vis-à-vis du traitement. Par exemple, considèrent-ils ce dernier comme un frein dans leur vie quotidienne ? Il semble également primordial de déterminer le niveau de confiance des patients, l'importance pour eux d'avoir un traitement facile à prendre ou encore la satisfaction globale par rapport à leur anticoagulant.

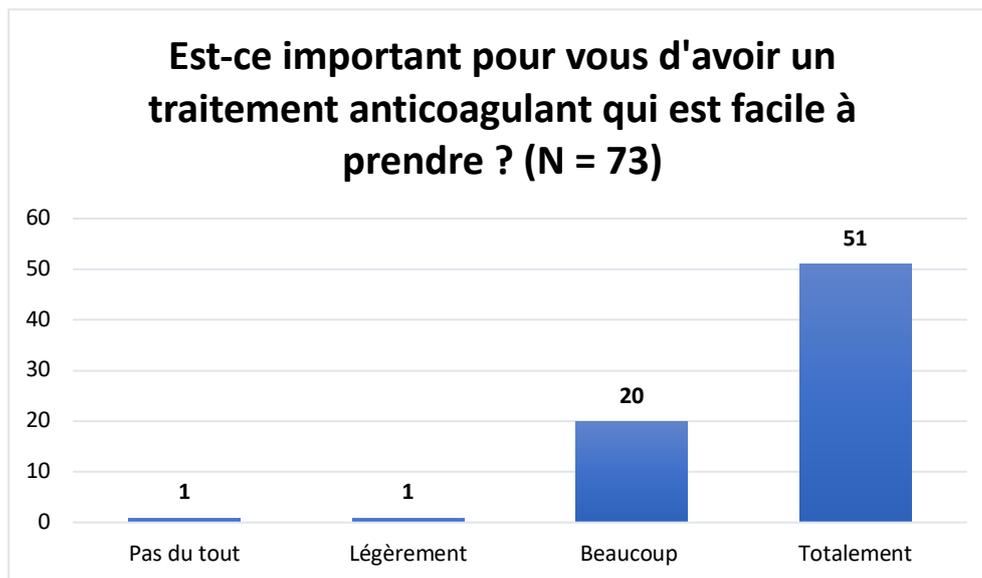


Figure 28 : Importance d'avoir un traitement facile à prendre pour les patients

Dans la mesure où un traitement anticoagulant est très souvent utilisé au long cours, il est logique que les patients portent une attention toute particulière à la facilité de prise de leur traitement. Selon l'étude, nous avons en effet obtenu 51 réponses « totalement », soit une très large majorité. Seulement deux patients ont répondu « pas du tout » ou « légèrement » (figure 28). Sur ce point, nous pouvons imaginer que les AOD présentent un

avantage sur les AVK. En effet, pour cette classe médicamenteuse, il n'y a pas de contrôle biologique à faire régulièrement et il n'est pas nécessaire de devoir couper les comprimés, ce qui peut être le cas avec les AVK, en fonction de la posologie.

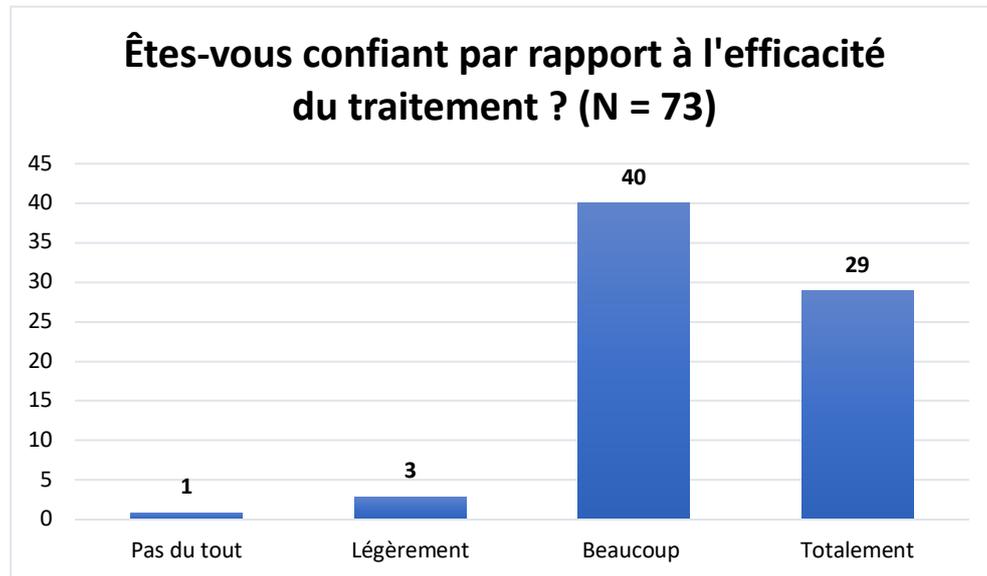


Figure 29 : Confiance des patients vis-à-vis de l'efficacité du traitement

Nous pouvons également observer que les patients sont, de manière générale, plutôt confiants par rapport à l'efficacité de leur traitement. En effet, seulement 4 patients ne semblent « pas du tout » ou « légèrement » confiants (figure 29). De plus, nous pouvons constater que ces personnes sont toutes traitées par un anticoagulant depuis 2 ans maximum et ont, dans la majorité, une assez bonne observance (tableau XXXI). Seul le patient n'étant « pas du tout » confiant, un homme de 45 ans traité par la spécialité Coumadine®, évalue son observance avec la note maximale alors qu'il lui arrive de prendre de temps en temps son médicament en retard. Ainsi, même les patients n'étant que « légèrement » confiants vis-à-vis de leur traitement estiment avoir une bonne observance. Par ailleurs, 2 de ces patients ont déclaré avoir, de façon occasionnelle, des saignements au cours de leur traitement (tableau XXXI).

Tableau XXXI : Caractéristiques des patients n'étant « pas du tout » ou « légèrement » confiants vis-à-vis de leur traitement anticoagulant

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	45 ans	42 ans	83 ans	81 ans
Sexe	Homme	Homme	Femme	Homme
Anticoagulant oral	Coumadine®	Xarelto®	Eliquis®	Eliquis®
Année d'initiation du traitement	2021	2021	2020	2020
Score d'observance (sur 10)	10	8	7	9
Oublis de prise	Non	Non	Non	Non
Retards de prise	Oui	Non	Non	Non
Saignements	Oui (gingivorragies, hématomes inexpliqués, hémorragies conjonctivales)	Non	Oui (hématuries, rectorragies)	Non

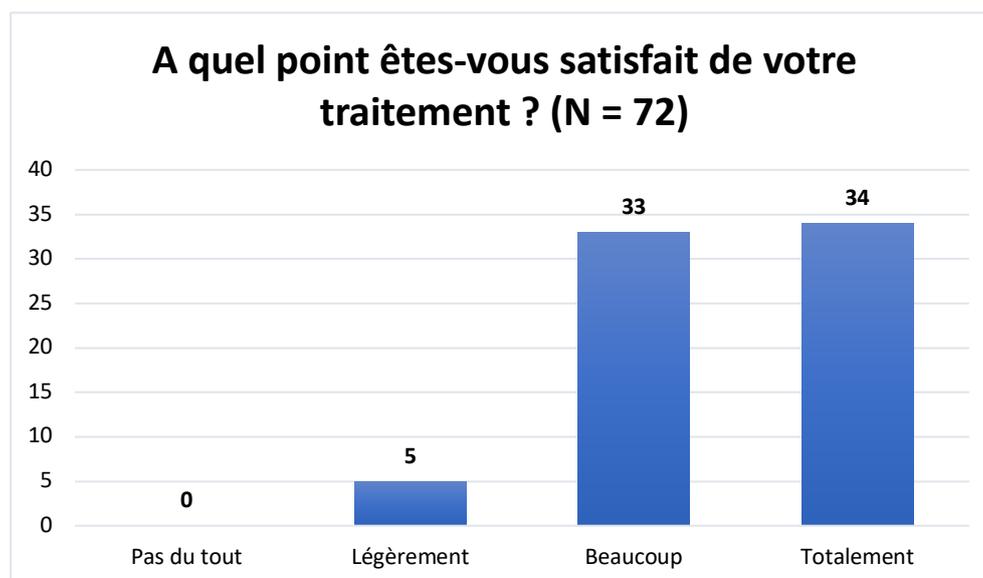


Figure 30 : Satisfaction globale des patients vis-à-vis du traitement

Les résultats sont d'autant plus intéressants en ce qui concerne la satisfaction globale vis-à-vis du traitement anticoagulant. Même si un patient n'a pas répondu à cette question, nous remarquons que la majorité des patients est satisfaite de son traitement, avec, entre autres, 34 patients « totalement » satisfaits. Cela représente près de la moitié de la population totale étudiée (46,6%). Ici, aucun patient n'a déclaré n'être « pas du tout » satisfait de son traitement et 5 patients le sont « légèrement » (figure 30). Parmi eux, 3 ont notamment déclaré avoir des effets secondaires avec leur traitement, ce qui peut expliquer ce niveau de satisfaction. Par contre, en ce qui concerne l'observance, nous retrouvons ici davantage de disparités. Une patiente a notamment évalué son observance à 4/10 avec des retards de prise alors qu'une autre s'est attribuée la note de 10/10 alors qu'il lui arrive d'oublier de prendre son médicament ou de le prendre en retard par rapport à l'heure habituelle (tableau XXXII). Ainsi, les personnes les moins satisfaites avec leur traitement anticoagulant pourraient le prendre plus à la légère et être moins observantes.

Tableau XXXII : Caractéristiques des patients « légèrement » satisfaits de leur traitement anticoagulant

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age	72 ans	83 ans	84 ans	62 ans	81 ans
Sexe	Femme	Femme	Femme	Femme	Homme
Anticoagulant oral	Eliquis®	Eliquis®	Sintrom®	Previscan®	Pradaxa®
Année d'initiation du traitement	2021	2020	2006	2016	2020
Score d'observance (sur 10)	4	7	10	10	8
Oublis de prise	Non	Non	Non	Oui	Non
Retards de prise	Oui	Non	Non	Oui	Non
Saignements	Non	Oui (hématuries, rectorragies)	Non	Oui (hématomes inexpliqués)	Oui (hémorragies conjonctivales)

Comme nous avons pu le démontrer, d'après la littérature, les traitements anticoagulants entraînent des risques, notamment hémorragiques. Des précautions sont alors à prendre avec ces médicaments. La grande majorité des patients ayant participé à l'étude avait connaissance de ces risques avant l'instauration du traitement, puisque ce fut le cas pour 54 d'entre eux (soit 74%). A l'inverse, 13 patients n'en avaient pas été informés et 6 n'ont pas répondu à la question (figure 31). Près de 18% des patients ne connaissaient donc pas les risques liés à la prise d'un traitement anticoagulant lors de l'initiation, ce qui correspond à une défaillance dans l'information du patient de la part des différents professionnels de santé impliqués.

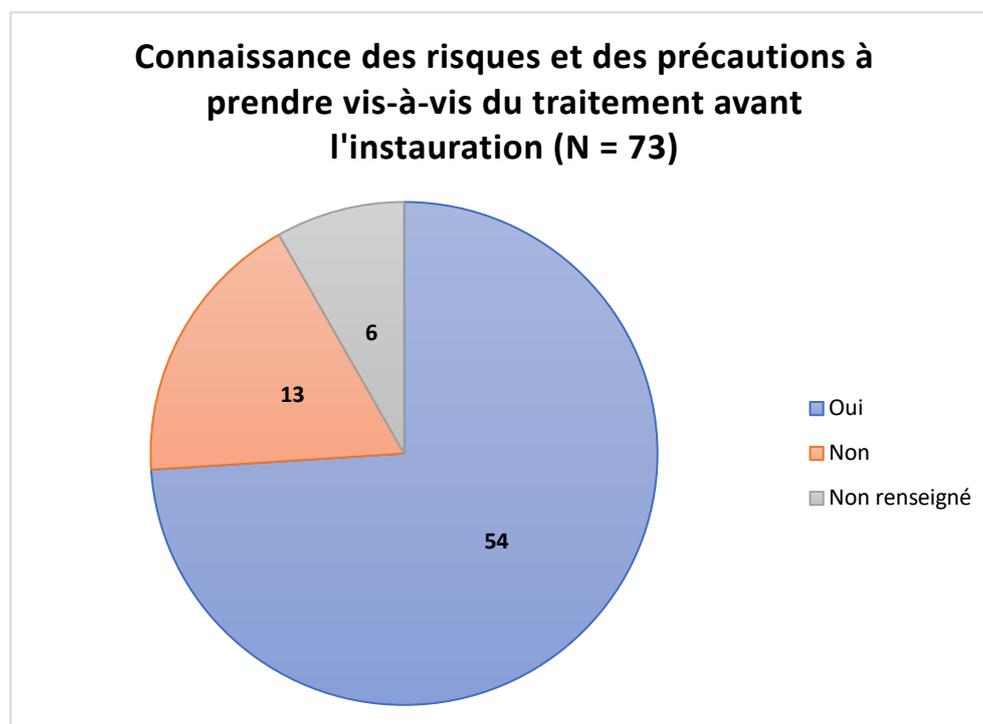


Figure 31 : Connaissance des risques et des précautions à prendre vis-à-vis du traitement avant l'instauration

Dans le but d'évaluer l'impact que peut avoir un traitement anticoagulant sur les habitudes de vie d'un patient, nous avons décidé de questionner les patients sur leurs activités dans leur vie quotidienne afin de savoir si la prise d'un médicament anticoagulant avait entraîné une modification de leurs habitudes. Par le terme « activité », nous comprenons notamment les activités sportives mais aussi d'autres habitudes que peuvent avoir les patients comme la marche, le jardinage ou encore le bricolage. Pour cette question, nous pouvons également baser nos résultats sur 73 réponses. D'après les résultats, 23 patients ont déclaré

ne pas avoir d'activités particulières avant la prise du traitement, contrairement aux 50 autres personnes. Dans le questionnaire, les patients avaient la possibilité de préciser l'activité exercée (ou les activités exercées). Les réponses sont alors très diverses. Les patients ont notamment cité les activités suivantes : marche, jardinage, bricolage, vélo, natation, tennis, arts martiaux, boxe, cuisine, gymnastique, ... Sur ces 50 personnes, l'initiation du traitement anticoagulant n'a pas amené à changer les habitudes de vie pour 42 d'entre eux (soit 84%), qui ont alors poursuivi leurs activités normalement, sans aucun changement. Parmi eux, 5 patients n'avaient pas connaissance des précautions à prendre par rapport au traitement.

Ainsi, seulement 8 patients ont pris des précautions particulières suite à l'instauration de l'anticoagulant et 7 d'entre eux connaissaient les risques avant de prendre le traitement. D'après les réponses des patients, il s'agit souvent de limiter les risques par le biais de protections, comme le port de gants pendant le jardinage ou le bricolage. Deux patients ont néanmoins avoué avoir complètement arrêté leurs activités, notamment le patient qui faisait de la boxe (patient de 45 ans).

Un autre exemple concerne un patient de 70 ans traité par Previscan®. Cette personne, qui dit contrôler son INR deux fois par semaine, adapte ses activités en fonction du résultat de l'INR. En effet, il précise éviter de faire du vélo ou du bricolage lorsque son INR est trop élevé, ce qui peut alors sous-entendre que son INR est fluctuant. Pourtant, ce patient ne fait pas parti de ceux ayant indiqué pouvoir prendre plus ou moins que la dose prescrite selon le résultat de l'INR.

Enfin, la dernière situation que l'on a constaté concerne un patient de 55 ans traité par Coumadine®. Ce patient avait une profession manuelle, dont nous n'avons pas plus de détails. Depuis l'instauration du traitement, il dit avoir complètement arrêté son travail et se retrouve désormais sans emploi.

Parmi les 29 réponses analysables de patients qui présentent des effets secondaires avec leur traitement anticoagulant, seulement deux d'entre eux avouent avoir une vision totalement différente depuis ces effets indésirables, notamment vis-à-vis du risque hémorragique, par rapport à leur opinion initiale du traitement. De plus, d'après les 73

réponses obtenues au cours de l'étude, seulement 9 patients considèrent leur traitement anticoagulant comme un frein dans leur vie quotidienne, soit un peu plus de 12% (figure 32). Ainsi, la grande majorité des patients ayant participé à l'étude (près de 88%) ne le considère pas comme tel et indique pouvoir vivre normalement avec leur traitement. Au sein de cette population de 9 patients, qui présente un score d'observance moyen de 9,7/10, 5 patients sont traités par un AOD et 4 par un AVK. De plus, 5 d'entre eux font parti des patients qui avaient déclaré avoir des effets secondaires au cours du traitement.

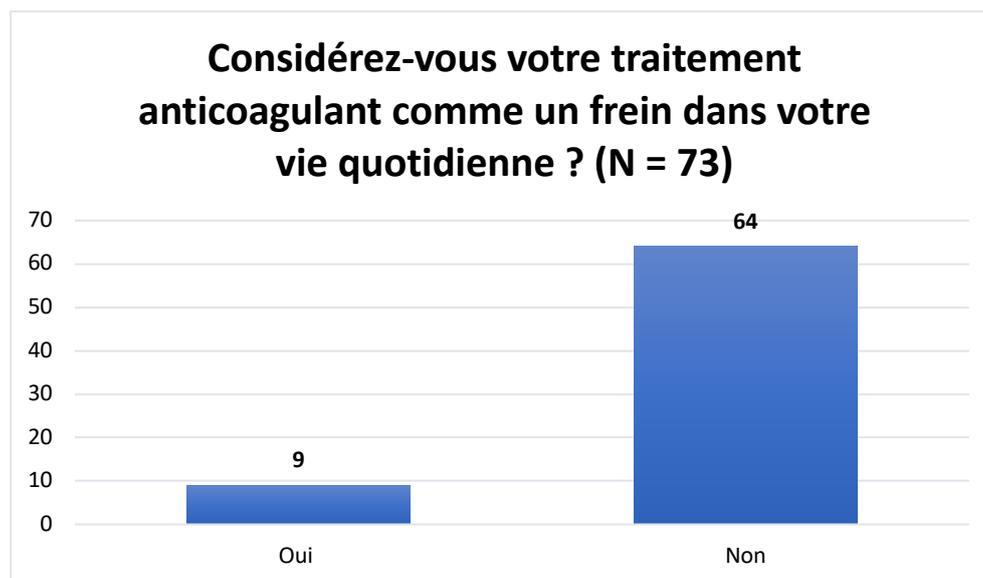


Figure 32 : Considération par les patients de leur anticoagulant oral dans leur vie quotidienne

A cette question, les patients ayant répondu « oui » avaient la possibilité de préciser pourquoi ils considéraient leur traitement comme un frein dans leur vie quotidienne. Nous avons alors obtenu plusieurs réponses. Parmi les principales raisons citées, nous retrouvons notamment le suivi médical, la prise quotidienne du médicament, les modifications des activités et des autres habitudes quotidiennes ou encore le risque d'hémorragies. De plus, pour un patient, une des raisons est que la prise de ce traitement complique toutes les interventions chirurgicales, y compris les soins dentaires. Enfin, une patiente considère la prise d'un anticoagulant comme un frein dans sa vie quotidienne car elle ne peut pas prendre tous les médicaments qu'elle souhaite et notamment les anti-inflammatoires.

Malgré tout, sur les 9 personnes qui considèrent la prise d'un anticoagulant comme un frein dans leur vie quotidienne, un seul patient n'est que « légèrement » satisfait de son traitement alors que les 8 autres patients ont répondu « beaucoup » ou « totalement ».

Enfin, pour clôturer le questionnaire, nous voulions savoir si les patients connaissaient les entretiens pharmaceutiques et s'ils seraient intéressés d'être inclus dans un de ces programmes, sachant que les trois pharmacies dans lesquelles l'étude a été réalisée n'ont pas pour habitude de proposer des entretiens pharmaceutiques. Depuis les avenants n°1 et n°8 à la convention nationale pharmaceutique, datant respectivement de 2013 et 2016, les pharmaciens d'officine ont la possibilité de proposer à leurs patients, traités par AVK ou par AOD, un accompagnement thérapeutique ayant pour objectif de les informer et de leur donner des conseils sur le bon usage du médicament. Cela concerne notamment les modalités de prise, la gestion des oublis, la sensibilisation aux risques de l'automédication, les effets secondaires (notamment les hémorragies) ou encore les précautions à prendre quotidiennement avec le traitement (145,146). Sur 70 réponses analysables (3 patients n'ont pas répondu à cette question), seulement 5 patients connaissaient l'existence de ces programmes (figure 33).

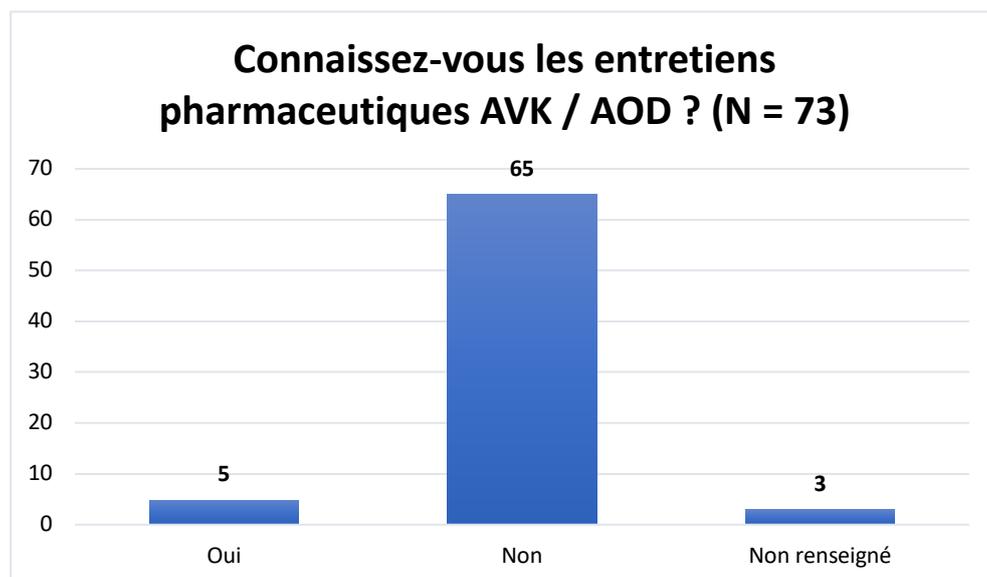


Figure 33 : Connaissance des entretiens pharmaceutiques AVK / AOD par les patients

Parmi eux, 2 patients ont déjà pu y participer. Ainsi, 9 ans après l'avenant à la convention nationale pharmaceutique pour les AVK et 6 ans après pour les AOD, sur les 73 questionnaires que l'on a pu récupérer au cours de cette étude, seulement 2 patients ont bénéficié d'entretiens pharmaceutiques. Pourtant lorsque l'on demande aux patients s'ils pourraient être intéressés par ce service, nous obtenons 24 réponses positives contre 35 négatives (figure 34). A noter que cette question n'était pas destinée aux patients connaissant

déjà ces programmes et que 9 personnes n'y ont pas répondu. De plus, aucune information sur l'intérêt ou encore le contenu de ces entretiens pharmaceutiques n'a été donnée aux patients. Les patients ont alors répondu à cette question sans argumentation préalable de la part d'un membre de l'équipe officinale. Même sans aucune information, nous remarquons que plus de 40% des patients qui ont répondu par « oui » ou par « non » sont intéressés par les entretiens pharmaceutiques.

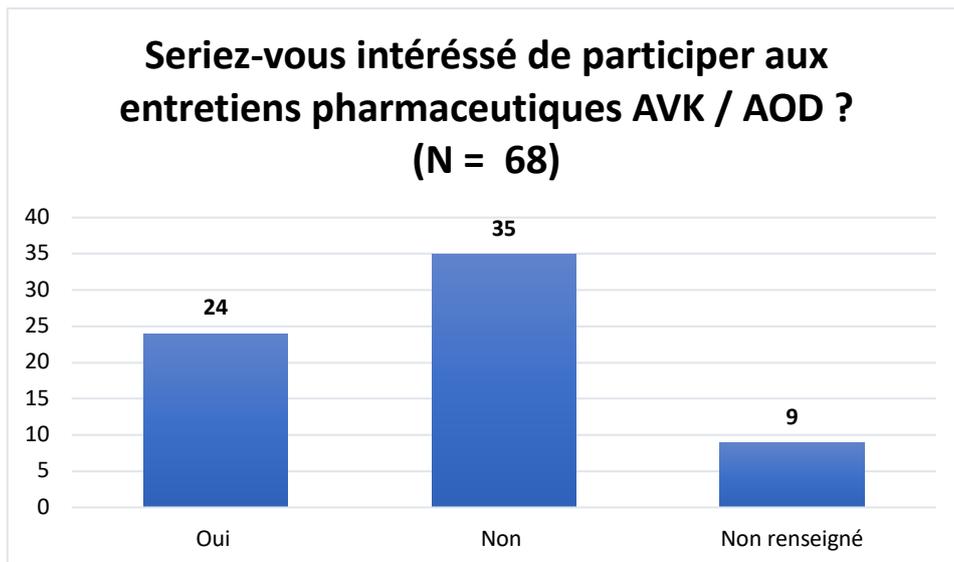


Figure 34 : Intérêt des patients pour les entretiens pharmaceutiques AVK / AOD

D. Discussion

Dans le cadre de notre étude, près de 200 questionnaires ont été distribués au sein de 3 pharmacies d'officine. Sur ces 200 questionnaires, 10 ont été directement complétés au comptoir par les patients et ont ainsi été récupérés et inclus dans l'étude. Les 190 questionnaires restants ont été donnés aux patients, qui devaient alors les remplir chez eux et les ramener ultérieurement une fois complétés. De cette manière, nous avons pu récupérer 63 questionnaires, soit 33,2% de participation. Initialement, il était prévu de faire remplir le questionnaire directement au comptoir par les patients lors d'une dispensation d'ordonnance. C'est donc ce qui a été réalisé au départ et c'est pourquoi nous avons récupéré 10 questionnaires de cette manière. Néanmoins, nous avons remarqué que cela prenait énormément de temps, ce qui était parfois compliqué à gérer en raison de la forte augmentation d'activité que nous avons pu constater en fin d'année 2021 et en début d'année 2022, liée notamment à la Covid-19. Cette méthode de fonctionnement entraîne donc un risque de biais entre les patients ayant complété le questionnaire à la pharmacie (N = 10) et ceux qui l'ont fait chez eux (N = 63). En effet, alors qu'à la pharmacie, le pharmacien ou le préparateur en pharmacie étaient disponibles afin de répondre aux éventuelles questions des patients, nous ne savons pas quelles sources d'informations les patients ont pu utiliser chez eux lorsqu'ils avaient des interrogations (internet, proches, ...).

L'étude qui a été réalisée porte sur une population tout à fait représentative d'un échantillon de patients traités par des anticoagulants oraux. Tout d'abord, le ratio homme/femme constaté au cours de l'étude est de 1,4 avec 43 hommes et 30 femmes. Ainsi, ces données sont similaires à ce que l'on peut retrouver dans la littérature. En effet, pour les principales pathologies qui amènent à la prescription d'un anticoagulant oral, le risque de survenue est plus important chez les hommes que chez les femmes. D'après l'Académie Nationale de Médecine, après l'âge de 45 ans, l'incidence des maladies thromboemboliques veineuses est plus importante chez les hommes que chez les femmes (147). De la même manière, selon une étude internationale menée dans les pays occidentaux, on estime à 30 millions le nombre de personnes atteintes de FA. Parmi elles, deux tiers étaient des hommes et un tiers des femmes (148). Enfin, selon une étude menée par Santé Publique France en 2016, les valvulopathies, dont la prise en charge peut nécessiter une intervention

chirurgicale et la mise en place d'une prothèse valvulaire, touchent plus les hommes que les femmes (149).

La population présente une moyenne d'âge globale de 73,1 ans [min : 38 ans / max : 92 ans]. Or, selon ces mêmes sources, l'incidence des pathologies précédemment citées augmente fortement avec l'âge, aussi bien chez les hommes que chez les femmes (147–149). Plus précisément, nous retrouvons une moyenne d'âge de 73,3 ans pour les patients traités par AVK et 73 ans pour les patients traités par AOD, des données confirmées par la littérature, puisque les patients sous AVK sont généralement plus âgés que ceux sous AOD (2).

On constate que les AOD sont désormais beaucoup plus utilisés que les AVK, puisqu'ils représentent 74% des prescriptions contre 26% pour les AVK. Plus précisément, les spécialités Eliquis® et Xarelto® représentent à elles deux près de 70% des prescriptions totales (respectivement 38% et 32%). La spécialité Eliquis® est donc, à l'heure actuelle, l'anticoagulant oral le plus utilisé. Ces deux médicaments sont une part importante des dépenses de l'Assurance Maladie. En effet, en 2021, le chiffre d'affaires hors taxe (CAHT) des médicaments remboursables délivrés en officine a augmenté de 8,4% par rapport à 2020 (hors réalisation de tests antigéniques et délivrance de masque chirurgicaux). Cette progression est notamment liée à la part de plus en plus importante de certaines classes médicamenteuses, dont font partie les inhibiteurs directs du facteur Xa, à savoir Eliquis® et Xarelto®. Ainsi, sur cette période, il y a eu une augmentation de 114 millions d'euros de chiffre d'affaires pour ces deux spécialités (150). De plus, si l'on regarde le classement des 10 médicaments les plus vendus en 2022, la spécialité Eliquis® est retrouvée en 5^{ème} position et a rapporté à son fabricant (Bristol Myers Squibb) un chiffre d'affaires de 11,9 milliards d'euros (151). Il s'agit même du 3^{ème} médicament le plus vendu si l'on retire les vaccins contre la Covid-19, à savoir Comirnaty® (Pfizer / BioNTech) et Spikevax® (Moderna) (151).

D'après notre étude, nous constatons que 41,1% des patients traités par un anticoagulant oral ont déjà eu des hémorragies, qu'elles soient mineures ou majeures. Fort heureusement, comme nous pouvions nous y attendre, la plupart des hémorragies constatées sous anticoagulants oraux sont des hémorragies mineures, comme des épistaxis (26,8%), qui est d'ailleurs le saignement le plus fréquent au cours de cette étude. On retrouve ensuite des

gingivorragies (17,1%), des hématomes (22%) ou encore des hémorragies conjonctivales (14,6%). Néanmoins, la proportion des différents saignements diffère en fonction de la spécialité (cf tableau XXV). Suite à ces résultats, nous pouvons constater que les AVK provoquent plus fréquemment des saignements que les AOD. D'après ces mêmes résultats, nous observons que la molécule « la plus sûre » parmi l'ensemble des spécialités est l'Apixaban. Néanmoins, nous avons pu mettre en évidence que le risque de saignements est positivement corrélé avec la durée de l'anticoagulation. Or, les patients sous Eliquis® sont les patients anticoagulés depuis le moins longtemps, à savoir 2,4 ans en moyenne. Lorsque l'on s'intéresse plus précisément aux différents types de saignements en fonction de la spécialité, nous pouvons constater une répartition assez homogène entre les AVK et les AOD. Malgré tout, des différences significatives sont à noter. D'après cette étude, la quasi-totalité des saignements sous AVK (94,7%) sont des saignements mineurs (épistaxis, hématomes, gingivorragies, hémorragies conjonctivales). A l'inverse, bien qu'ils soient aussi impliqués dans ces mêmes saignements, les AOD sont responsables de la totalité des saignements digestifs et urinaires. De plus, bien qu'il ne s'agisse pas d'une hémorragie, l'effet indésirable majeur le plus important signalé au cours de cette étude est une hépatite médicamenteuse causée par un AOD. Nous pouvons également signaler que la spécialité Xarelto® est la spécialité pour laquelle les saignements sont les plus réguliers. De plus, il s'agit de l'anticoagulant causant le plus d'épistaxis, sachant qu'il s'agit de 40% des saignements sous Xarelto®. Or, dans les essais cliniques, il s'agissait déjà de l'effet indésirable le plus fréquent avec cette spécialité (56).

Comme nous l'avons démontré précédemment, l'association d'un anticoagulant oral avec un antiagrégant plaquettaire augmente le risque hémorragique. En effet, dans cette étude, 50% des patients avec une telle association présentent des saignements. Il est néanmoins nécessaire de rappeler que plusieurs patients n'ont pas précisé les traitements associés à leur anticoagulant, ce qui a pu sous-estimer ce pourcentage. De la même façon, l'automédication est une source de risque supplémentaire puisque 38,1% des patients ayant recours à de l'automédication présentent des hémorragies. Nous retrouvons notamment tous les patients qui ont déclaré prendre des AINS ou des plantes aux propriétés anti-inflammatoires. Ces résultats, obtenus en « vie réelle », illustrent donc bien que la prise de certains médicaments, tels que les AINS, disponibles sans ordonnance, ou encore la phytothérapie, peuvent être à l'origine d'une augmentation du risque hémorragique en cas

d'association avec un anticoagulant. De plus, cela pourrait illustrer le fait que ce sont les patients les moins « sérieux » avec leur traitement anticoagulant qui présentent le plus d'effets secondaires. Dans tous les cas, cela confirme que la prise de médicaments, en automédication, simultanément à des anticoagulants, doit toujours se faire avec le conseil du médecin et/ou du pharmacien.

L'évaluation de l'observance, subjective puisqu'elle se base sur une auto-évaluation de la part des patients, peut être à l'origine de biais. En effet, nous retrouvons de fortes disparités dans les réponses des patients. De manière générale, quand on demande aux patients d'attribuer une note (sur 10) pour évaluer leur observance, il en ressort très souvent une surestimation de leur part. Effectivement, en allant davantage dans le détail avec diverses questions (oublis, retards de prise, ...), il apparaît, pour certains patients, que l'observance n'est pas si optimale par rapport à ce qu'elle avait été évaluée.

Malgré tout, si l'on compare les résultats obtenus à la suite de l'évaluation de l'observance entre les groupes de patients avec et sans saignements, nous ne pouvons pas mettre en évidence de lien entre une mauvaise observance et une augmentation du risque hémorragique. A l'inverse, nous constatons même que les patients avec saignements se sont attribués, en moyenne, un score d'observance plus important que les patients sans saignements (9,2/10 vs 8,8/10). Ces résultats indiquent donc que les patients les plus sûrs et avec la plus grande confiance vis-à-vis de leur traitement sont finalement ceux qui déclarent le plus d'effets secondaires.

Cette étude avait également pour objectif de mettre en évidence l'impact qu'un médicament anticoagulant peut avoir sur la qualité de vie des patients et leur ressenti dans la vie de tous les jours. Tout d'abord, nous devons signaler qu'il s'agit de la partie du questionnaire la plus renseignée par les patients. En effet, pour celle-ci, la totalité des participants de l'étude ont répondu à l'ensemble des questions. Cela pourrait notamment s'expliquer par le fait que les questions posées étaient accessibles avec un vocabulaire adapté et parlant pour l'ensemble des individus interrogés mais aussi par la préoccupation majeure que représente le thème abordé pour les patients.

Comme nous pouvions l'imaginer, les traitements anticoagulants étant des médicaments pris au long cours, il est primordial pour les patients d'avoir le traitement le plus pratique et le plus facile à prendre possible. Sur ce point, nous pouvons alors penser que les AOD présentent un avantage puisqu'ils ne nécessitent pas de suivi biologique, contrairement aux AVK. De plus, avec les AOD, les adaptations de posologie sont plus rares et ne nécessitent pas de modifier la posologie par quart de comprimé en plus ou en moins. Dans la grande majorité des cas, les patients ayant participé à cette étude sont très satisfaits de leur traitement et ont même une très bonne confiance envers ce dernier. Selon une étude publiée en 2019, les anticoagulants oraux sont effectivement des médicaments bien acceptés et particulièrement chez les personnes de plus de 65 ans (152). En ce sens, seulement 12% des patients (N = 9) considèrent leur traitement anticoagulant comme un frein dans leur vie quotidienne. Cinq d'entre eux, soit plus de 55%, avaient déclaré avoir des saignements avec leur anticoagulant.

Ainsi, la probabilité que le patient considère son traitement comme un frein dans sa vie de tous les jours augmente significativement lorsque le patient présente des hémorragies au cours du traitement. D'après une étude française de 2022, le traitement anticoagulant était un fardeau pour 41% des participants, ce qui est donc bien différent de nos résultats (153). Sur les 9 patients qui considèrent leur traitement comme un frein dans leur vie quotidienne, 5 sont traités par un AOD et 4 par un AVK. Cette répartition semble alors homogène. Néanmoins, lorsque l'on rapporte ces chiffres par rapport à la population totale des patients sous AOD et des patients sous AVK, cela signifie que 9% des patients sous AOD considèrent leur traitement comme un frein dans leur vie quotidienne, alors que ce chiffre atteint 21% chez les patients sous AVK. Nous pouvons donc constater que les AVK altèrent davantage la qualité de vie des patients que les AOD. Ces résultats sont comparables à ce que l'on peut retrouver dans la littérature. Selon une étude de novembre 2021 sur la satisfaction à l'égard des anticoagulants oraux chez les patients atteints de FA, le niveau de satisfaction était significativement plus important avec les AOD par rapport aux AVK (154). De la même façon, une méta-analyse de 2021, incluant 18 684 patients traités par anticoagulant oral pour une FA ou une MTEV, a montré des résultats similaires (155). Lorsque l'on s'intéresse à l'impact de l'initiation d'un traitement anticoagulant sur les activités quotidiennes, qu'elles soient physiques ou non, sur les 50 patients qui ont déclaré avoir des activités régulières, seulement

8 d'entre eux ont changé ces mêmes habitudes suite à l'initiation. Ces résultats sont donc cohérents avec les résultats obtenus précédemment.

Cette étude, qui a été réalisée en situation réelle, a également permis de mettre en évidence d'autres problématiques majeures liées à la prise d'anticoagulants oraux, notamment vis-à-vis de la prescription. En effet, dans notre population, 5 patients sont traités par un AOD afin de prévenir le risque thromboembolique suite à la mise en place d'une valve mécanique. Trois d'entre eux étaient initialement traités par un AVK. Or, il s'agit d'une prescription hors AMM puisque les AOD n'ont pas cette indication. Deux des patients concernés ont d'ailleurs signalé des saignements avec leur traitement. De la même façon, cette étude a permis de mettre en évidence que le choix du dosage n'était pas toujours optimal. Enfin, depuis 2018, une initiation de traitement par la spécialité Previscan® ne doit plus être envisagée. Pourtant, une patiente est traitée par ce même anticoagulant depuis 2021, ce qui correspond donc à un non respect des recommandations en vigueur.

Par ailleurs, nous avons constaté que 4 patients, tous traités par AVK, reconnaissent adapter eux même leur posologie en fonction du résultat de l'INR, ce qui constitue une source d'erreur supplémentaire. Un autre individu a d'ailleurs indiqué pouvoir adapter ses activités en fonction du résultat de l'INR. Nous pouvons alors légitimement nous interroger sur la capacité des patients à adapter, de leur propre initiative, sans avis médical, la posologie de leur traitement anticoagulant, selon les résultats de l'INR. En effet, adapter la posologie de son traitement demande des connaissances solides sur la thérapeutique médicamenteuse, ce que les patients n'ont pas forcément. Ainsi, il est important de rappeler qu'il n'est pas recommandé de changer soi-même la posologie de son traitement, peu importe le résultat de l'INR. Il en est de la compétence du médecin prenant en charge le patient. De ce fait, dans la situation d'un INR en dehors des valeurs cibles, il serait préférable pour le patient de consulter son médecin pour éventuellement étudier les raisons de ce résultat et finalement modifier la posologie.

Lors de l'initiation d'une anticoagulation, le point majeur à aborder avec les patients concerne le risque hémorragique. Or, 18% des patients qui ont participé à cette étude n'étaient vraisemblablement pas informés des risques, notamment de saignements, liés à la

prise de ces médicaments ou du moins ne s'en souviennent pas. Dans le cas échéant, cela signifie que l'information n'est pas correctement passée. Quoi qu'il en soit, il s'agit d'une défaillance importante de la part des différents professionnels de santé (médecin, pharmacien), qui ont pourtant une obligation d'information.

Les forces de cette étude comprennent notamment la rigueur méthodologique qui a été mise en place pour cibler et distribuer les questionnaires aux patients, la représentativité de la population étudiée par rapport à une population cible de patients traités par des anticoagulants oraux et également la cohérence des réponses obtenues. A l'inverse, la principale limite correspond à la taille de l'effectif ainsi qu'au pourcentage de participation des patients. De plus, le risque de biais induit selon le type de participation, à savoir si les patients ont complété le questionnaire chez eux ou à la pharmacie, représente également une limite.

Conclusion

Les anticoagulants oraux sont des médicaments très fréquemment prescrits pour une grande diversité d'indications. Néanmoins, ces derniers ne sont pas dénués de risque. Il s'agit effectivement d'une des classes médicamenteuses les plus impliquées dans les hospitalisations liées à des effets indésirables médicamenteux. Ainsi, les patients traités par des anticoagulants oraux sont notamment exposés à un risque de saignements. Ces derniers peuvent être de gravité variable, dont va dépendre la prise en charge ainsi que les conséquences pour le patient.

Les données obtenues au cours de notre étude ont démontré que les hémorragies sont des effets indésirables fréquents avec les anticoagulants oraux. De plus, nous avons pu constater que ces hémorragies sont plus fréquentes avec les AVK qu'avec les AOD. Néanmoins, la quasi-totalité des saignements observés avec les AVK sont des saignements mineurs. A l'inverse, le principal effet indésirable majeur signalé lors de l'étude, à savoir une hépatite médicamenteuse, était lié à la prise d'un AOD, une classe médicamenteuse également responsable de la totalité des hémorragies digestives et urinaires déclarées.

Parmi les patients qui estiment leur traitement anticoagulant comme un poids dans leur vie quotidienne, soit 12% de la population totale, pas moins de 55% d'entre eux ont signalé des hémorragies lors de la prise du médicament. Ainsi, la présence de saignements impacte négativement la satisfaction des patients envers leur traitement. Malgré tout, au sein de la population étudiée, environ 94% des patients ont une grande satisfaction et également une bonne confiance envers leur traitement. En effet, la prise d'un anticoagulant oral ne perturbe que très peu les activités du quotidien. D'après notre analyse, le niveau de satisfaction des patients est plus important avec les AOD qu'avec les AVK. Ceci peut notamment s'expliquer par leur simplicité de prise, un élément majeur d'un traitement anticoagulant pour les patients.

Par ailleurs, cette étude a permis de confirmer que le risque hémorragique que l'on retrouve avec les anticoagulants oraux augmente considérablement en cas d'association avec un anti-agrégant plaquettaire, des anti-inflammatoires ou encore divers produits de

phytothérapie. Il est donc primordial d'accorder une vigilance toute particulière à l'automédication puisqu'il s'agit d'une source importante de saignements pour un patient sous anticoagulant. Cette dernière doit donc toujours se faire sous le conseil du médecin ou du pharmacien.

Afin de limiter le risque de iatrogénie médicamenteuse avec les anticoagulants oraux et donc de limiter les coûts de santé, l'Assurance Maladie a introduit en 2013 et en 2016, par le biais des avenants n°1 et n°8 à la convention nationale pharmaceutique, les entretiens pharmaceutiques. Néanmoins, ces derniers n'ont pas suscité l'engouement souhaité et ils sont, à l'heure actuelle, que très peu réalisés. En effet, lorsque l'on questionne les patients ayant participé à l'étude, la très grande majorité d'entre eux n'a pas connaissance des entretiens pharmaceutiques. Pourtant, près de la moitié de la population interrogée serait intéressée de participer à ces programmes, ce qui montre bien le potentiel attractif de cette activité.

Finalement, le modèle de la pharmacie d'officine tel que nous le connaissons est en pleine mutation et nous nous dirigeons désormais vers une offre de service plutôt qu'une offre de produit, avec de nouvelles formes de rémunération pour le pharmacien d'officine. Ainsi, la nouvelle convention pharmaceutique, entrée en vigueur le 7 mai 2022, ne fait que confirmer cette transformation et les entretiens pharmaceutiques ne sont qu'un exemple de l'évolution du métier, à laquelle le pharmacien d'officine se doit de s'adapter.

Bibliographie

1. Parent F, Brungs T, Berthelot E, Lavenu-Bombled C. Anticoagulants oraux directs. //www.em-premium.com/data/traites/sa/13-60049/ [Internet]. 28 juin 2018 [cité 10 mai 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1223905/resultatrecherche/1>
2. Le moniteur des pharmacies. Les anticoagulants oraux. 6 février 2021. 6 févr 2021;(Cahier 2 n°3355).
3. ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. 2012.
4. Charles E. Copeland, Cheryl K. Six. A tale of two anticoagulants : warfarin and heparin. *Journal of surgical education*. juin 2009;Volume 66/Number 3.
5. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British Journal of Haematology*. 2008;141(6):757-63.
6. Hervé Lévesque. Historical review of anticoagulant therapy. *La revue de la médecine interne*, Elsevier Masson. 2004;Numéro 25.
7. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R#RcpTitulaireAmm>
8. Résumé des caractéristiques du produit - SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61510352&typedoc=R>
9. Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R>
10. Fiche info - SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61510352>
11. Fiche info - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64631925>
12. Fiche info - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68133651>
13. Elsevier Masson. Collège d'hématologie. 3ème édition.
14. Le Bonniec B. La cible de la warfarine identifiée. *ms*. 2004;20(5):512-4.
15. Berkner KL. The Vitamin K–Dependent Carboxylase. *The Journal of Nutrition*. 1 août 2000;130(8):1877-80.
16. Ambrosi P, Pathak A, Bourgeois AL, Donazzolo Y. Chapitre 12 - Médicaments anticoagulants. In: Bellien J, Cracowski JL, éditeurs. *Pharmacologie Cardiovasculaire et Respiratoire (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2020 [cité 11 mai 2021]. p. 95-107. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294768088000122>
17. Lacut K, Ayme-Dietrich E, Gourhant L, Poulhazan E, Andro M, Becquemont L, et al. Impact of genetic factors (VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 and EPHX1) on the anticoagulation response to fluindione. *Br J Clin Pharmacol*. mars 2012;73(3):428-36.

18. Masson E. Facteur II : prothrombine [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61183/facteur-ii-prothrombine>
19. Masson E. Facteur VII : proconvertine [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/678866/facteur-vii-proconvertine>
20. Masson E. Facteur IX ou antihémophilique B [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1120352/facteur-ix-ou-antihemophiliqueb>
21. Masson E. Facteur X : Stuart-Prower [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1034815/facteurs-stuart-prower>
22. Département de pharmacologie, Université Victor Segalen Bordeaux 2. Liaison aux protéines plasmatiques. 2006;2.
23. PubChem. Warfarin [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54678486>
24. PubChem. Acenocoumarol [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54676537>
25. DrugBank. Base de données publique sur les médicaments et les cibles médicamenteuses.
26. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK). 2012.
27. COUMADINE 2 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/coumadine_2_mg_cp_sec-4538-indications.html
28. PREVISCAN 20 mg cp quadriséc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/previscan_20_mg_cp_quadrisec-13706-indications.html
29. SINTROM 4 mg cp quadriséc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/sintrom_4_mg_cp_quadrisec-15070-indications.html
30. Thériaque. Banque de données des médicaments.
31. Ameli. Comprendre la fibrillation auriculaire ou atriale [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibrillation-auriculaire/definition-facteurs-favorisants>
32. Elsevier Masson. Collège de Médecine cardiovasculaire.
33. La fibrillation atriale - une maladie cardiaque courante | CardioSecur [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cardiosecur.com/fr/magazine/articles-specialises/arythmies/la-fibrillation-auriculaire>
34. Christophe Van Bellinghen. Prise en charge des TVP des membres inférieurs en 2020. La Revue de la Médecine Générale n°371(Mars 2020).
35. Santé publique France. Maladie thromboembolique veineuse [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-tromboembolique-veineuse](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladie-tromboembolique-veineuse)
36. Inserm. Thrombose veineuse (Phlébite) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015 [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/thrombose-veineuse-phlebite>
37. Ameli. Embolie pulmonaire [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/embolie-pulmonaire>
38. Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel, De Peretti C A. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. 22 Octobre 2013. 15 mai 2013;
39. Information de sécurité - Traitement par antivitamines K (AVK) - ANSM [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/traitement-par-antivitamines-k-avk-nouvelles-informations>

40. Immunoallergic adverse effects of fluindione. *Prescrire Int.* nov 2010;19(110):255-6.
41. Bobot M, Coen M, Simon C, Daniel L, Habib G, Serratrice J. DRESS syndrome with thrombotic microangiopathy revealing a Noonan syndrome: Case report. *Medicine (Baltimore)*. avr 2018;97(15):e0297.
42. Belmouaz S, Desport E, Abou Ayache R, Thierry A, Mignot A, Bauwens M, et al. Acute immuno-allergic interstitial nephritis caused by fluindione. *Clin Nephrol.* déc 2006;66(6):455-8.
43. Crepin T, Bamoulid J, Courivaud C, Dahmani O, Felix S, Ducloux D. Reversible Fluindione-Induced Chronic Interstitial Nephritis. *Case Rep Nephrol* [Internet]. 2016 [cité 13 mai 2021];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835627/>
44. Thurot C, Reymond JL, Bourrain JL, Pinel N, Beani JC. [Fluindione-induced acute exanthematous pustulosis with renal involvement]. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2003;130(12 Pt 1):1146-9.
45. Engell AE, Svendsen ALO, Lind BS, Stage TB, Hellfritsch M, Pottegård A. Drug-drug interactions between vitamin K antagonists and statins: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 24 avr 2021 [cité 16 mai 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03074-w>
46. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews.* 1 juill 2017;31(4):193-203.
47. Spina E, Barbieri MA, Cicala G, Bruno A, Leon J de. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2 janv 2020;16(1):31-44.
48. Rombouts EK, Rosendaal FR, Meer FJMVD. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *British Journal of Haematology.* 2010;149(4):598-605.
49. Neu C. Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales. :241.
50. Ksouda K, Affes H, Ghorbel A, Chtourou L, Guidara R, Tahri N, et al. Résistance aux antivitamines K révélant une interaction avec la lécithine de soja. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 1 avr 2018;67(2):98-100.
51. Centre de références sur les agents tératogènes. Etat des connaissances sur les AVK : warfarine, acénocoumarol et fluindione [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=695
52. Centre de références des agents tératogènes. Warfarine - Grossesse et Allaitement [Internet]. 2019 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=previscan>
53. Centre de références des agents tératogènes. Acénocoumarol - Grossesse et Allaitement [Internet]. 2019 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=previscan>
54. Centre de références des agents tératogènes. Fluindione - Grossesse et Allaitement [Internet]. 2019 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=previscan>
55. Fiche info - PRADAXA 110 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65570603>
56. Fiche info - XARELTO 15 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69800507>
57. Fiche info - ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69800507>

publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69340279

58. XARELTO 15 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/xarelto_15_mg_cp_pellic-113988-pharmacodynamie.html
59. ELIQUIS 2,5 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/eliquis_2_5_mg_cp_pellic-107620-pharmacodynamie.html
60. PRADAXA 110 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/pradaxa_110_mg_gel-85671-pharmacodynamie.html
61. Roussin F, Picard N. La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2020;59(601):48-52.
62. Delaunay L, Jenny JY, Albi-Feldzer A, Alfonsi P, Bloc S, Cittanova ML, et al. En association avec la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT). :36.
63. Les anticoagulants pris sur des durées prolongées pour prévenir la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire après une prothèse de hanche ou de genou [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: [/fr/CD004179/PVD_les-anticoagulants-pris-sur-des-durees-prolongees-pour-prevenir-la-thrombose-veineuse-profonde-ou](https://www.sofot.fr/CD004179/PVD_les-anticoagulants-pris-sur-des-durees-prolongees-pour-prevenir-la-thrombose-veineuse-profonde-ou)
64. Banaei-Bouchareb L, Capuano F, May-Michelangeli L. Évènements thromboemboliques après pose de prothèse totale de hanche ou de genou : résultats nationaux 2015–2017. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 mars 2019;67:S103.
65. Thrombose veineuse profonde : prophylaxie en chirurgie - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/4047/thrombose_veineuse_profonde_prophylaxie_en_chirurgie/prise_en_charge
66. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence, avis Pradaxa 75mg, Pradaxa 110mg et Pradaxa 150mg. 2020.
67. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1 août 2020;34(4):555-68.
68. *Revue Médicale Suisse - la revue médicale francophone de référence pour la formation continue des médecins*. [Internet]. *Revmed.ch*. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-439/place-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-directs>
69. Voukalis C, Lip GYH, Shantsila E. Non-vitamin K oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolic disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 12 oct 2016;17(15):2033-47.
70. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther*. juill 2017;39(7):1456-1478.e36.
71. Xiong W. Current status of treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Thrombosis Journal*. 31 mars 2021;19(1):21.
72. Girbea A, Sprynger M, Moonen M, Lancellotti P. [How Itreat ... extended duration of anticoagulation in lower-limb deep venous thrombosis]. *Rev Med Liege*. avr 2020;75(4):203-9.
73. Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. juin 2014;198(6):1157-95.
74. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacological Research*. 1 sept 2018;135:60-79.

75. Bashir B, Stickle DF, Chervoneva I, Kraft WK. Drug-Drug Interaction Study of Apixaban with Cyclosporine and Tacrolimus in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci.* nov 2018;11(6):590-6.
76. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 21 avr 2018;39(16):1330-93.
77. Lam E, Bashir B, Chaballa M, Kraft WK. Drug interactions between direct-acting oral anticoagulants and calcineurin inhibitors during solid organ transplantation: considerations for therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* août 2019;12(8):781-90.
78. Garraffo R, Peytavin G, Solas C. Commission « Pharmacologie ». 2018;27.
79. INTELENCE 100 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/intelence_100_mg_cp-88535-interactions.html
80. NEVIRAPINE MYLAN 200 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/nevirapine_mylan_200_mg_cp-120046-interactions.html
81. BRILIQUE 90 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/brilique_90_mg_cp_pellic-103977-interactions.html
82. Centre de références des agents tératogènes. Apixaban - Grossesse et Allaitement [Internet]. 2020 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=eliquis>
83. Centre de références des agents tératogènes. Rivaroxaban - Grossesse et Allaitement [Internet]. 2020 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=xarelto>
84. Information de sécurité - Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (- ANSM [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/anticoagulants-oraux-directs-aods-apixaban-eliquis-r-rivaroxaban-xarelto-r-dabigatran-pradaxa-r-et-edoxaban-lixiana-r-roteas-r-non-recommandes-chez-les-patients-presentant-un-syndrome-des-antiphospholipides-sapl>
85. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome catastrophique des antiphospholipides [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=464343
86. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, Hernández JC, Corbella X, Riera-Mestre A. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine.* 1 sept 2020;79:43-50.
87. Boehringer-Ingelheim. Notice : Pradaxa 110 mg gélules, information de l'utilisateur. 2016.
88. XARELTO 10 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/xarelto_10_mg_cp_pellic-89247.html
89. Haute autorité de santé. Fiche de bon usage des anticoagulants oraux. 2018.
90. Exercice : Observance et oublis de prises [Prévenir les erreurs liées aux médicaments Anticoagulants Oraux Directs - « Never Events AOD »] [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/AOD/co/Observance_et_oublis_de_prises.html
91. Le-Roy B, Foucher B, Lagarde A, Mounier C, Bévalot F. Dosage plasmatique de quatre anticoagulants directs par UHPLC/DAD [Internet]. *EM-Consulte.* 2016 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1093727/dosage-plasmatique-de-quatre-anticoagulants-direct>
92. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas JB, Devalet B, Larock AS, Spinewine A, et al. Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? *Revue Médicale Suisse.* 2014;8.

93. Bauters DA. INTÉRÊT DU DOSAGE DES AOD (ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS). :2.
94. Dubois V, Dincq AS, Douxfils J, Ickx B, Samama CM, Dogné JM, et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J*. 15 mai 2017;15:14.
95. Recommandations pour les relais d'anticoagulants [Prévenir les erreurs liées aux médicaments Anticoagulants Oraux Directs - « Never Events AOD »] [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/AOD/co/Recommandations_pour_les_relais_de_traitements_anticoagulants.html
96. Haute Autorité de Santé. Exemple de relai préopératoire AVK - Hpéarine en vue d'un acte chirurgical programmé.
97. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Étude IATROSTAT : la part évitable des effets indésirables médicamenteux [Internet]. 2022 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29880-etude-iatrostat-la-part-evitable-des-effets-indesirables-medicamenteux.html>
98. Schulman S, Kearon C, Scientific the SOCOAOT, Thrombosis SC of the ISO, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692-4.
99. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Journal des Maladies Vasculaires*. sept 2008;33:S70-1.
100. Roux PL, Pollack CV, Milan M, Schaefer A. Race against the clock: Overcoming challenges in the management of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. 1 août 2014;121(Suppl):1-20.
101. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and Disability from Warfarin-Associated Intracranial and Extracranial Hemorrhages. *The American Journal of Medicine*. 1 août 2007;120(8):700-5.
102. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, Rocha A, Augusto A, Pinto FJ, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(11-12):1239-49.
103. Gomes T, Mamdan M.M, Holbrook A.M, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. 2013;185.
104. Delorme S. Accidents des traitements anticoagulants oraux. [//www.em-premium.com/data/traites/ur/24-79293/](http://www.em-premium.com/data/traites/ur/24-79293/) [Internet]. 25 mai 2016 [cité 8 janv 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1056861/resultatrecherche/1>
105. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.
106. Commission de Transparence HAS. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux.
107. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 1 juill 2013;145(1):105-112.e15.
108. Hankey GJ. Intracranial Hemorrhage and Novel Anticoagulants for Atrial Fibrillation: What Have We Learned? *Curr Cardiol Rep*. 20 mars 2014;16(5):480.
109. Gestion des hémorragies lors de traitement par nouveaux anticoagulants oraux: quel challenge? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur:

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-416/gestion-des-hemorragies-lors-de-traitement-par-nouveaux-anticoagulants-oraux-quel-challenge>

110. Cléménçon A, Darmian J, Bollaert PE, Goetz C, Loba K, Meyrieux A, et al. Les complications hémorragiques sous anticoagulants oraux au service des urgences. //www.em-premium.com/data/revues/22114238/v29i2/S2211423817300421/ [Internet]. 8 sept 2017 [cité 21 janv 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1139745/resultatrecherche/1>
111. Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *British Journal of Haematology*. 2017;177(2):185-97.
112. Gomes T et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation [Internet]. *Minerva Website*. 2013 [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/193>
113. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 4 févr 2016;ehw069.
114. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 16 nov 2004;141(10):745-52.
115. Zemouri A, Lin F, Billuart O, Sacco E, Emmerich J, Priollet P, et al. Prevalence and management of antivitamin K overdose in a hospital setting. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 1 juill 2021;46(4):175-81.
116. Hoffmann C, Leven C, Mao RL, Moreuil CD, Lacut K. Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ? //www.em-premium.com/data/revues/02488663/v41i9/S0248866320302186/ [Internet]. 23 sept 2020 [cité 21 janv 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1390148/resultatrecherche/6>
117. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood*. 1 mai 2008;111(9):4471-6.
118. Manenti V, Aliot E. Nouveaux anticoagulants oraux chez les patients atteints de fibrillation atriale, comment éviter les accidents ? *La Presse Médicale*. 1 juill 2014;43(7):775-83.
119. Anticoagulants pour prévenir l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non rhumatismale et ayant des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD000185/STROKE_anticoagulants-pour-prevenir-laccident-vasculaire-cerebral-avc-chez-les-patients-atteints-de
120. Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes : insights from the APPRAISE-2 trial [Internet]. *Minerva Website*. 2015 [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/451>
121. Mellekjær L, Blot WJ, Sørensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2002;53(2):173-81.
122. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) Score. *Journal of the American College of Cardiology*. 11 janv 2011;57(2):173-80.

123. X G, X C, Y Y, Y Z, W Z. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine* [Internet]. 22 nov 2021 [cité 25 oct 2022];8. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881309/>
124. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:206-32.
125. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology*. 2013;160(1):35-46.
126. Résumé des caractéristiques du produit - OCTAPLEX 500 UI, poudre et solvant pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60259993&typedoc=R>
127. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 1 oct 2021;23(10):1612-76.
128. Fiche info - PRAXBIND 2,5 g/50 ml, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63555182#>
129. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – September 2016. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 1 août 2018;37(4):391-9.
130. Résumé des caractéristiques du produit - FEIBA 50 U/ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67621498&typedoc=R>
131. Reed M, Tadi P, Nicolas D. *Andexanet Alfa*. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519499/>
132. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. avr 2013;19(4):446-51.
133. Milling TJ, Spyropoulos AC. Re-initiation of dabigatran and direct factor Xa antagonists after a major bleed,,. *Am J Emerg Med*. nov 2016;34(11 Suppl):19-25.
134. Scott M, Low R, Swan D, Thachil J. Reintroduction of anticoagulant therapy after intracranial haemorrhage: If and when? *Blood Rev*. mai 2018;32(3):256-63.
135. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2014;111(1):14-8.
136. Chai-Adisaksopha C, Iorio A, Hillis C, Siegal D, Witt DM, Schulman S, et al. Warfarin resumption following anticoagulant-associated intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. déc 2017;160:97-104.
137. Haute Autorité de Santé. Les anticoagulants oraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
138. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase

Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 1 oct 2013;32(10):691-700.

139. Samama M. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. févr 2019;2019(275):2-6.

140. Steib, A. T C, Cinca, E, Albaladejo, P. Sang Thrombose Vaisseaux - Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente. Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire [Internet]. 2017 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/gestion_des_anticoagulants_oraux_directs_en_situation_de_chirurgie_programmee_ou_urgente_nouvelles_propositions_du_groupe_dinteret_en_hemostase_perioperatoire_310028/article.phtml

141. Samama M. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. févr 2019;2019(275):2-6.

142. Assurance Maladie. Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux.

143. Heymonet C. Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2013 [cité 3 déc 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733269>

144. Laboratoire Roche. CoaguChek INRange [Internet]. Diagnostics. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://diagnostics.roche.com/fr/fr/products/instruments/coaguchek_inrange.html

145. Ordre National des Pharmaciens. L'éducation thérapeutique [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>

146. Cespharm. Cespharm - Entretiens pharmaceutiques : un point sur les principaux changements [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/Archives/Entretiens-pharmaceutiques-un-point-sur-les-principaux-changements>

147. Académie Nationale de Médecine. Epidémiologie de la thrombose veineuse – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/epidemiologie-de-la-thrombose-veineuse/>

148. Vincent Algalarrondo, Fabrice Extramiana. Épidémiologie et physiopathologie de la fibrillation atriale [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/epidemiologie-et-physiopathologie-de-la-fibrillation-atriale>

149. Santé Publique France. Valvulopathies [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/valvulopathies>

150. Magali Clausener LM des. Assurance maladie : ces médicaments qui creusent les dépenses - Le Moniteur des pharmacies [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. 2022 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/assurance-maladie-ces-medicaments-qui-creusent-les-depenses.html>

151. Pouget S. Les 10 médicaments les plus vendus en 2022 devraient rapporter 150 Milliards \$ [Internet]. BiotechBourse. 2022 [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://biotechbourse.fr/les-10-des-medicaments-les-plus-vendus-devraient-rapporter-150-milliards-en-2022/>

152. Perquy I. Acceptabilité des anticoagulants oraux chez les personnes de plus de 65 ans à Paris. :92.

153. Plotton C, Mouyer C, Michelland P, Oriol M, Gocko X. Le fardeau des anticoagulants oraux. Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement. 1 sept 2022;20(3):303-10.

154. Salmasi S, Adalakun A, Safari A, Kwan L, MacGillivray J, Andrade JG, et al.

Satisfaction With Oral Anticoagulants Among Patients With Atrial Fibrillation: A Prospective Observational Study. *CJC Open*. 1 nov 2021;3(11):1347-56.

155. Katerenchuk V, Duarte GS, Pereira GM e, Fernandes RM, Ferreira JJ, Pinto FJ, et al. Satisfaction of Patients with Nonvitamin K Anticoagulants Compared to Vitamin K Antagonists: a Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost. mars* 2021;121(3):366-82.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire aux patients « Entretien anticoagulants oraux »

Josselin SIMON

Entretien anticoagulants oraux

Informations du patient et de la prescription

• Age du patient :ans

• Sexe : Homme Femme

Situation professionnelle	<input type="checkbox"/> Salarié – emploi fixe
	<input type="checkbox"/> Salarié – emploi précaire
	<input type="checkbox"/> Sans emploi / chômage
	<input type="checkbox"/> Au foyer
	<input type="checkbox"/> Retraité
	<input type="checkbox"/> Étudiant
	<input type="checkbox"/> Formation / apprenti
	<input type="checkbox"/> Invalidité / longue maladie
Situation personnelle	<input type="checkbox"/> Vivant seul
	<input type="checkbox"/> Vivant entouré
	<input type="checkbox"/> Non renseigné

Anticoagulant oral prescrit	
AVK	AOD
<input type="checkbox"/> Warfarine (Coumadine®)	<input type="checkbox"/> Dabigatran (Pradaxa®)
<input type="checkbox"/> Fluindione (Previscan®)	<input type="checkbox"/> Rivaroxaban (Xarelto®)
<input type="checkbox"/> Acénocoumarol (Sintrom® / Mini-sintrom®)	<input type="checkbox"/> Apixaban (Eliquis®)
Posologie :	

• Depuis combien de temps prenez-vous un traitement anticoagulant ?

• Année d'initiation du traitement actuel :

Indication	<input type="checkbox"/> Fibrillation auriculaire (valvulaire ou non valvulaire)
	<input type="checkbox"/> Port d'une valve cardiaque
	<input type="checkbox"/> Maladie thromboembolique veineuse (curatif ou préventif)
	<input type="checkbox"/> Prothèse totale de la hanche (PTH) / Prothèse totale du genou (PTG)

Antécédents médicaux	
-	-
-	-
-	-
-	-
-	-

Traitements associés	
-	-
-	-
-	-
-	-
-	-

•Est-ce-que vous prenez d'autres médicaments / produits de santé hormis ceux prescrits par votre médecin (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoire, compléments alimentaires, homéopathie, phytothérapie, aromathérapie...)? Oui Non

•Si oui, lesquels ?

.....

Avant de prendre un médicament, demandez-vous systématiquement conseil à votre médecin ou pharmacien ? Oui Non

•Est-ce que le traitement anticoagulant oral a déjà été modifié ? Oui Non
 Si oui, comment ?

- Passage AVK vers AOD
- Passage AOD vers AVK
- Passage AOD vers AOD

•Quand ?

•Connaissez-vous les raisons de ce(s) changement(s) ? Oui Non

Josselin SIMON

Si oui, pourquoi ?

.....

•Suivez-vous un régime alimentaire particulier (végétarien, végétalien, pauvre en fruits et légumes / riche en fruits et légumes) ? Oui Non

Évaluation de l'observance*

Sur une échelle de 0 à 10, à combien évaluez-vous l'observance de votre traitement anticoagulant ?

Peu observant Très observant
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Avez-vous déjà oublié de prendre votre traitement ? Si oui, à quelle fréquence (par mois) ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Vous est-il déjà arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

•Utilisez-vous un pilulier ? Oui Non

→ Quotidien Hebdomadaire

→Préparé par :

•Vous arrive-t-il de prendre plus ou moins que la dose prescrite ? Oui Non

Si oui →Pour quelle(s) raison(s) ?

→Combien de comprimé(s) / gélule(s) en plus ou en moins ?

En cas de prise d'AVK :

•Avez-vous du mal à couper les comprimés ? Oui Non

•Faites-vous régulièrement (minimum 1 fois par mois) les prises de sang nécessaires au suivi du traitement ? Oui Non

**Évaluation basée sur le questionnaire proposé par l'Assurance Maladie disponible sur le site ameli.fr*

Effets indésirables

•Avez-vous déjà présenté des saignements avec votre traitement anticoagulant (actuel et précédent si applicable) ?

Oui Non

Si oui,

**ne cocher qu'en cas de réponse positive*

Types de saignements	Traitement actuel	Traitement précédent
Saignement des gencives (gingivorragies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saignement de nez (épistaxis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hématome inexpliqué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hémorragie conjonctivale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crachats sanglants (hémoptysie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sang dans les urines (hématurie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sang dans les selles (melaena ou rectorragies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saignements gynécologiques (ménorragies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissements de sang (hématémèse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre(s) :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moment de survenue	Traitement actuel	Traitement précédent
A l'initiation du traitement anticoagulant (1 ^{er} mois)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au moment d'un relai avec un autre anticoagulant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Au cours du traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fréquence	Traitement actuel	Traitement précédent
Rares / Exceptionnels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ponctuels / Occasionnels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réguliers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Permanents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

•Raison(s) identifiée(s) ?

Oui Non

Si oui,	
<input type="checkbox"/> Chute / blessure	<input type="checkbox"/> Erreur de prise
<input type="checkbox"/> Évènement intercurrent (infection, diarrhée, déshydratation...)	<input type="checkbox"/> Changement des habitudes alimentaires (pour les AVK)
<input type="checkbox"/> Interactions médicamenteuses (automédication + prescription)	<input type="checkbox"/> Autre(s)

Josselin SIMON

→ Autre(s) :

.....

•Avez-vous informé un professionnel de santé de ces évènements indésirables ?

Oui Non

Si oui, à qui ?

Médecin

Pharmacien

Infirmier

Autre (à préciser) :

Quelle(s) mesure(s) a/ont été prise(s) ?

Aucune

Consultation chez le médecin

Arrêt temporaire du médicament

Modification du dosage ou de la posologie

Contrôle biologique (INR si AVK)

Arrêt définitif ou changement

Hospitalisation

Qualité de vie*

•Êtes-vous confiant par rapport à l'efficacité du traitement ?

Pas du tout	Légèrement	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

•A l'instauration, aviez-vous connaissance des risques et des précautions à prendre vis-à-vis du traitement ? Oui Non

•Est-ce important pour vous d'avoir un traitement anticoagulant qui est facile à prendre ?

Pas du tout	Légèrement	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

•Aviez-vous des activités régulières avant la prise du traitement comme le bricolage, le jardinage ou une activité sportive ? Oui Non

Si oui, laquelle / lesquelles ?

•Est-ce que l'initiation de ce traitement ou la survenue de saignements a modifié ces activités ? Oui Non

Si oui, par :

- Arrêt de l'activité
- Modification de la pratique (prise de risque minimale, protections...)

→ Comment ?

***Répondre à cette question qu'en cas de survenue d'effets indésirables**

•La survenue d'évènement(s) indésirable(s) a-t-elle modifié votre vision sur le traitement et son suivi ? Oui Non

•De manière générale, trouvez-vous que la prise de ce médicament est un frein dans votre vie ? Oui Non

Si oui, pourquoi ?

- Car c'est un médicament à prendre quotidiennement
- A cause des risques / effets indésirables
- Cela change vos activités / habitudes de vie
- A cause du suivi médical
- Autre (à préciser) :

•Plus généralement, à quel point êtes-vous « satisfait » de ce traitement ?

Pas du tout	Légèrement	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Inspiré du questionnaire « la perception du traitement anticoagulant » de Sanofi Aventis, 2007*

Josselin SIMON

•Connaissez-vous l'existence des entretiens pharmaceutiques AVK/AOD ?

Oui Non

→ Si oui, en avez-vous bénéficié ?

Oui Non

En cas de réponse négative, pour quelle(s) raison(s) :

- Votre pharmacien ne vous l'a jamais proposé
- Manque de disponibilité de votre part
- Manque de disponibilité du pharmacien
- Vous trouvez que c'est inutile

→ Si non, est-ce que vous seriez intéressé d'en bénéficier ?

Oui Non

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15/03/2023

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : SIMON Josselin.

Sujet : Enquête à l'officine auprès des patients sous anticoagulants oraux sur les risques hémorragiques et le ressenti vis-à-vis du traitement

Jury :

Président : Béatrice Demore, Professeur des universités.
Directeur : Julien Perrin, Maître de conférences - praticien hospitalier.

Juges :

Marie Socha, Maître de conférences - praticien hospitalier.
Katia Barbarot, Pharmacien titulaire.

Vu,

Directeur de thèse : Julien Perrin,
visa de validation le 20/01/2023.

Président de jury : Béatrice Demore,
visa de validation le 23/01/2023.

Référent des thèses d'exercice,
visa de validation le 24/01/2023.

Vu et approuvé,

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Pr. Raphaël DUVAL

Nancy, le 14.01.23



Vu,

La Présidente de l'Université de Lorraine,

Hélène BOULANGER

Nancy, le



N° d'enregistrement : 12858 C

N° d'identification :

TITRE

Enquête à l'officine auprès des patients sous anticoagulants oraux sur les risques hémorragiques et le ressenti vis-à-vis du traitement

Thèse soutenue le 15 mars 2023

Par Josselin SIMON

RESUME :

Les anticoagulants oraux sont des médicaments très fréquemment prescrits et indispensables à la prise en charge de nombreuses pathologies courantes telles que les thromboses veineuses profondes ou les embolies pulmonaires. Ils sont également primordiaux pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, ces médicaments ne sont pas dénués de risques et ils sont impliqués dans la survenue de nombreux accidents iatrogènes. Ils peuvent notamment être à l'origine de saignements, plus ou moins graves, et altérer la qualité de vie des patients.

Dans ce contexte, nous avons mené une étude de terrain afin d'avoir une représentation en vie réelle des différents types de saignements que l'on peut observer chez des patients traités par anticoagulants oraux ainsi que leur fréquence, tout en évaluant l'impact de ces traitements sur la vie quotidienne des patients. Pour cela, nous avons établi un questionnaire avec la participation du Centre Régional de Pharmacovigilance du CHRU de Nancy. Cette étude a été réalisée dans trois pharmacies d'officine de Moselle. Les questionnaires ont été distribués à toutes les personnes sous anticoagulants oraux qui se sont présentées dans ces officines et qui ne se sont pas opposées à participer à cette étude.

Les données obtenues au cours de l'étude montrent que les saignements sont des effets indésirables fréquents avec les anticoagulants oraux, bien qu'ils soient essentiellement mineurs et rencontrés davantage pour les patients sous Antagonistes de la Vitamine K (AVK) que sous Anticoagulants Oraux Directs (AOD). Concernant la qualité de vie, l'immense majorité des patients a une grande satisfaction et également une bonne confiance envers leur traitement. De plus, ce degré de satisfaction est plus élevé avec les AOD qu'avec les AVK. Cette étude montre aussi qu'une attention particulière doit être portée à l'automédication, en raison du risque de saignements, notamment lors de l'association avec un anti-agrégant plaquettaire, des anti-inflammatoires ou des produits de phytothérapie. Les entretiens pharmaceutiques proposés aux patients sous anticoagulants oraux ne suscitent pour l'heure pas un réel engouement, en raison d'une méconnaissance de leur existence par les patients. Ces derniers seraient d'ailleurs intéressés pour y participer, ce qui montre le potentiel attractif de cet accompagnement pharmaceutique renforcé.

La convention pharmaceutique du 7 mai 2022 prouve que le modèle de la pharmacie d'officine tel que nous le connaissons est en pleine mutation et nous nous dirigeons vers une offre de service plutôt qu'une offre de produit. Les entretiens pharmaceutiques en sont la preuve formelle.

MOTS CLES : Enquête, Anticoagulants oraux, Hémorragies, Ressenti

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Julien PERRIN	DCAC Défaillance Cardiovasculaire Aigue et Chronique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---